

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE : 2018

THESE N° : 30

**APPORT DE L'ANATOMOPATHOLOGISTE DANS LE
DIAGNOSTIC DES TUMEURS MESENCHYMATEUSES
MALIGNES DE L'ENFANT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle YAHYAOUI MAHA

Née le 4 mai 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Sarcomes des tissus mous, Rhabdomyosarcome, Tumeurs mésenchymateuses malignes non rhabdomyosarcomateuses, Enfant, Anatomopathologie.

MEMBRES DU JURY

Pr. L. HESSISSEN

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENTE

Pr. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomopathologie

RAPPORTEUR

Pr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Pr. R. OULAHYANE

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة الآية 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**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. Mohamed KARRA

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA 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

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
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 BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

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 **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMFA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne

Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
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*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

Gynécologie-Obstétrique



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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
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. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

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

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie



Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

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
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

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. BICHTA Mohamed Zakariya*

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie



Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 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. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

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. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale



Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
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*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
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. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
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*

Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie-Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaïb*
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

Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**

Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
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



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

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

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 Lamya

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 *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie

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 Directeur Hôpital My Ismail

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Anesthésie réanimation

Médecine interne

Physiologie



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
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

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*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

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

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie



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
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*

Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale



Pr. GHOUNDALE Omar*

Pr. ZYANI Mohammad*

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

**Enseignants Militaires*

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

**Enseignants Militaires*

AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Urologie
Médecine Interne

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces

Je dédie cette thèse

A mes très chers parents

Tous les mots ne pourront suffisamment exprimés ma gratitude pour votre soutien et votre amour inconditionnels.

C'est grâce à vous, que je continue chaque jour à m'émerveiller de ce vaste monde. Puisse Dieu vous accorder santé et bonheur.

A ma tendre sœur Hala

Sous ton aile protectrice et grâce à tes bons conseils, il me semble que dans la vie rien n'est insurmontable. Merci pour tous les bons moments que nous avons partagé ensemble et ceux à venir. Puisses-tu t'épanouir dans ta vie personnelle et professionnelle.

A mes grand-mères, tantes et oncles

Merci d'être toujours chaleureux et accueillants et de rendre les moments passés ensemble agréables. Puisse Dieu vous accorder la santé et préserver vos enfants.

A la mémoire de mes grand-pères

Malgré le peu de temps que nous avons passé ensemble, les doux souvenirs en votre compagnie sont toujours présents dans ma mémoire. Puisse Dieu le tout Puissant vous accorder sa clémence et sa miséricorde.

A mes très chers amis

Mon amie d'enfance Maha, beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie et de succès dans ta vie professionnelle.

Mes amies du collège et lycée Fatima Zohra, Kaoutar, Khaoula et Rim, je vous souhaite également le meilleur à venir. Vous êtes une source de bonheur et d'enthousiasme.

A mes collègues et très bonnes amies Fatima Azohra, Hajar, Kenza, Lidya, Meryam...en souvenir des bons moments et de notre belle amitié. Je vous souhaite le meilleur.

A toutes les personnes d'ici et d'ailleurs avec lesquelles j'ai appris à être plus tolérante, je vous témoigne toute mon amitié.

A tous mes collègues de la promotion 2010 de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, je vous souhaite beaucoup de succès.

A mes Professeurs et Maitres de stage

Merci d'éveiller notre curiosité et de susciter de nouvelles vocations.

A l'ensemble du personnel administratif de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et de l'Hôpital Avicenne.

Votre travail et disponibilité nous sont indispensables.

Enfin une pensée particulière, à l'ensemble des enfants et adultes malades puissent-t-ils trouver guérison et réconfort.

Remerciements

A notre Maître et Présidente de thèse

Madame LEILA HESSISSEN

Professeur d'Oncologie Pédiatrique

Centre d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique. Hôpital d'Enfants de Rabat

*Nous sommes très honorés, que vous ayez accepté de présider
le jury de notre thèse.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour votre
gentillesse, sympathie et modestie.*

*Le travail que vous accomplissez au sein du CHOP est pour
nous une source d'inspiration.*

*Veillez trouver cher Maître à travers ce travail, le
témoignage de nos sentiments respectueux, de notre estime et
de notre profonde gratitude.*

A notre Maître et Directrice de thèse,

Madame NAJAT LAMALMI

Professeur d'Anatomo-pathologie

Chef de service du Laboratoire d'Anatomo-cytopathologie. HER

Permettez-nous Madame le Professeur de vous remercier pour la confiance dont vous nous témoignez en nous proposant ce sujet très intéressant et de partager avec nous votre enthousiasme pour votre discipline.

Votre aide compétente et votre œil critique nous ont été très précieux pour structurer et améliorer la qualité de ce travail.

Nous vous sommes très redevables pour l'accueil chaleureux, le temps que vous nous avez octroyé, votre spontanéité et votre disponibilité malgré vos nombreux engagements.

En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir cher Maître l'expression de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur MOUNIR KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Chef du Service de Chirurgie Pédiatrique A. Hôpital d'Enfants de Rabat

*Vous nous faites un grand honneur de siéger parmi les
membres du jury de cette thèse.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour vos
qualités d'enseignant et votre dynamisme.*

*Veillez trouver cher Maître dans ce travail, le témoignage de
nos sentiments respectueux, de notre estime et de notre
profonde gratitude.*

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur RACHID OULAHYANE
Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

Service de Chirurgie Pédiatrique A. Hôpital d'Enfants de Rabat

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans notre
jury de thèse.*

*Vous avez toujours suscité notre admiration par vos qualités
humaines et professionnelles et votre enthousiasme à
transmettre votre savoir.*

*Veillez trouvez dans ce travail, l'expression de notre sincère
estime et notre profond respect.*

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. MATERIEL ET METHODES	5
1. PATIENTS DE L'ETUDE.....	5
2. METHODOLOGIE	6
2.1. Données cliniques.....	6
2.2. Données paracliniques	6
III. RESULTATS.....	19
1. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE	19
1.1. Prévalence des TMM	19
1.2. Répartition selon l'âge	19
1.3. Répartition selon le sexe	20
1.4. Répartition selon l'origine géographique	20
2. ETUDE CLINIQUE.....	21
2.1. Siège tumoral	21
2.2. Couverture médicale.....	21
2.3. Délai diagnostique.....	22
2.4. Antécédents.....	22
2.5. Circonstances de découverte	23
2.6. Autres données de l'examen physique	24
3. ETUDE PARACLINIQUE.....	25
3.1. Biologie.....	25
3.2. Radiologie	26
3.3. Classification TNM	28
4. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	29
4.1. Prélèvements.....	29
4.2. Etude macroscopique.....	29
4.3. Etude microscopique	30
4.4. Etude immunohistochimique	35
4.5. Etude moléculaire	37
4.6. Difficulté du diagnostic histologique	38
5. STRATIFICATION DU RISQUE DES TMM.....	40
5.1. Stade pré-thérapeutique des RMS	40
5.2. Groupe patho-chirurgical des RMS	41
5.3. Niveau de risque des RMS	41
5.4. Groupe patho-chirurgical des TMM non RMS	41
5.5. Niveau de risque des TMM non RMS	42
6. DONNEES THERAPEUTIQUES	42
6.1. Chimiothérapie.....	42
6.2. Chirurgie.....	44
6.3. Radiothérapie	45
7. DONNEES SUR L'EVOLUTION	46
7.1. RMS.....	46

7.2.	TMM non RMS	46
7.3.	Survie sans événement	46
IV.	DISCUSSION	48
1.	RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE.....	48
1.1.	Tissu conjonctif	48
1.2.	Tissu musculaire squelettique	52
2.	EPIDEMIOLOGIE DES TMM	54
2.1.	Données générales sur les TMM	54
2.2.	Epidémiologie des RMS	56
2.3.	Epidémiologie des TMM non RMS	58
2.4.	Caractéristiques épidémiologiques de certaines TMM non RMS	60
3.	FACTEURS FAVORISANTS ET ONCOGENESE DES TMM	63
3.1.	Facteurs génétiques.....	63
3.2.	Facteurs environnementaux.....	65
3.3.	Oncogenèse des RMS	66
3.4.	Oncogenèse des TMM non RMS	69
3.5.	Translocations chromosomiques des TMM non RMS	70
4.	DIAGNOSTIC CLINICO-RADIOLOGIQUE DES TMM.....	73
4.1.	Stratégie diagnostique	73
4.2.	Imagerie des TMM	74
4.3.	Délai diagnostique	76
4.4.	Aspects cliniques des RMS	77
4.5.	Données cliniques et radiologiques sur les TMM non RMS	83
5.	ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES TMM	91
5.1.	Prélèvements.....	91
5.2.	Etude macroscopique.....	94
5.3.	Etude microscopique	98
5.4.	Immunohistochimie	99
5.5.	Etude moléculaire	101
5.6.	Classification des tumeurs des parties molles	103
5.7.	Classification et étude microscopique des cas de TMM dans notre étude....	104

5.8. Difficulté diagnostique des TMM et indication de relectures.....	122
6. SYSTEMES DE STADIFICATION DES TMM DE L'ENFANT.....	123
6.1. Facteurs pronostiques des TMM.....	123
6.2. Systèmes de stratification du risque lié aux TMM	124
7. TRAITEMENT ET PRONOSTIC	128
7.1. Traitement des RMS.....	128
7.2. Pronostic des RMS.....	136
7.3. Traitement et pronostic des TMM non RMS	139
8. LIMITES ET PERSPECTIVES DE NOTRE ETUDE.....	146
V. CONCLUSION.....	149
RESUME	151
ABSTRACT	152
ملخص.....	153
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	155
ANNEXES.....	156

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Prévalence des TMM parmi l'ensemble des cancers traités au CHOP.</i>	19
<i>Figure 2 : Répartition des TMM selon les groupes d'âge.</i>	19
<i>Figure 3: Répartition des TMM selon le sexe.</i>	20
<i>Figure 4: Répartition des patients marocains selon l'origine géographique.</i>	20
<i>Figure 5 : Répartition des TMM selon leur siège.</i>	21
<i>Figure 6 : Types de couverture médicale chez les patients assurés.</i>	21
<i>Figure 7: Principaux antécédents relevés chez nos patients.</i>	22
<i>Figure 8 : Modes de révélation des TMM de la tête et du cou.</i>	23
<i>Figure 9 : Modes de révélation des TMM génito-urinaires.</i>	23
<i>Figure 10 : Modes de révélation des TMM des membres.</i>	24
<i>Figure 11 : Modes de révélation des TMM siégeant au niveau d'autres localisations.</i>	24
<i>Figure 12 : Données de l'examen physique chez nos cas.</i>	25
<i>Figure 13 : Examens d'imagerie chez nos cas.</i>	26
<i>Figure 14 : Radiographies standards chez nos cas.</i>	26
<i>Figure 15 : Echographies réalisées chez nos cas.</i>	27
<i>Figure 16 : TDM réalisées chez nos cas.</i>	27
<i>Figure 17 : IRM réalisées chez nos cas.</i>	28
<i>Figure 18 : Répartition des TMM selon l'extension tumorale.</i>	29
<i>Figure 19 : Localisations des pièces d'exérèse.</i>	29
<i>Figure 20 : Aspect macroscopique des cas étudiés.</i>	30
<i>Figure 21 : Prévalence des RMS et des TMM non RMS dans notre série.</i>	31
<i>Figure 22 : Répartition des RMS selon le sous-type histologique.</i>	31
<i>Figure 23 : Répartition des TMM non RMS selon le sous-type histologique.</i>	32
<i>Figure 24 : Répartition des RMS et TMM non RMS selon la localisation.</i>	33
<i>Figure 25 : Répartition des RMS et TMM non RMS selon les groupes d'âge.</i>	33
<i>Figure 26 : Répartition des RMS et TMM non RMS selon le sexe.</i>	34
<i>Figure 27 : Stades pré-thérapeutiques des RMS.</i>	40
<i>Figure 28 : Groupes IRS patho-chirurgicaux des RMS.</i>	41
<i>Figure 29 : Niveaux de risque des RMS.</i>	41
<i>Figure 30 : Groupe IRS des TMM non RMS.</i>	41
<i>Figure 31 : Répartition des RMS selon le recours ou non à la chirurgie.</i>	44
<i>Figure 32 : Répartition des RMS opérés selon l'étendue de la chirurgie.</i>	44
<i>Figure 33 : Répartition des TMM non RMS selon le recours ou non à une chirurgie.</i>	45
<i>Figure 34 : Répartition des TMM non RMS opérées selon l'étendue de la chirurgie.</i>	45
<i>Figure 35 : Survie sans événements des RMS et TMM non RMS dans notre série.</i>	46
<i>Figure 36 : Origine du tissu conjonctif.</i>	49
<i>Figure 37 : Possible différenciation des cellules souches.</i>	49
<i>Figure 38: Mésoenchyme embryonnaire.</i>	50
<i>Figure 39: Famille des cellules du tissu conjonctif.</i>	52
<i>Figure 40: Représentation schématique de la somitogenèse</i>	52
<i>Figure 41 : Formation du muscle squelettique au niveau du membre</i>	53
<i>Figure 42 : Diagramme schématique du développement du muscle squelettique chez la souris.</i>	54
<i>Figure 43: Incidence des TMM chez les enfants et adolescents.</i>	55
<i>Figure 44: Incidence des RMS et de leurs sous-types dans la population pédiatrique.</i>	58
<i>Figure 45: Incidence des TMM selon les différents groupes d'âge</i>	59

Figure 46: Distribution des RMS et ostéosarcomes selon les groupes d'âge.....	64
Figure 47: Translocations chromosomiques des RMS alvéolaires.....	68
Figure 48: Alignement des protéines résultantes de la duplication en tandem interne.....	71
Figure 49: Translocation t(11;22) dans les sarcomes d'Ewing.....	72
Figure 50: Imagerie des RMS.....	76
Figure 51: Délai diagnostique dans la prise en charge des cancers.....	76
Figure 52: Caractéristiques cliniques des RMS.....	78
Figure 53: RMS nasogénien.....	80
Figure 54: IRM d'un synoviosarcome du creux poplité.....	84
Figure 55 : MPNST pli du coude.....	85
Figure 56 : Fibrosarcome richement vascularisé de la région parotidienne.....	87
Figure 57 : SFMBG de la cuisse.....	88
Figure 58 : PMMTI sacro-coccygienne.....	89
Figure 59: PMMTI de la plante du pied gauche.....	90
Figure 60 : IRM du fibroblastome à cellules géantes du bras droit.....	91
Figure 61: Prise en charge d'une masse des PM.....	93
Figure 62: Coupe d'une pièce opératoire.....	95
Figure 63 : Orchidectomie.....	95
Figure 64 : EMPNST du coude.....	96
Figure 65: TRM rétro-auriculaire.....	97
Figure 66 : Pourcentage des différents histotypes de TMM chez l'enfant.....	99
Figure 67: FISH break-apart, réarrangement SS18 spécifique au synoviosarcome.....	102
Figure 68 : Microscopie des RMS embryonnaires.....	105
Figure 69 : Microscopie du RMS à cellules fusiformes paratesticulaire.....	106
Figure 70 : Microscopie des RMS alvéolaires.....	107
Figure 71 : Immunomarquage des RMS.....	108
Figure 72: Microscopie du fibrosarcome infantile.....	109
Figure 73 : Microscopie du SFMBG inclus dans notre étude.....	110
Figure 74 : Immunomarquage du SFMBG inclus dans notre étude.....	111
Figure 75 : Microscopie du FCG.....	112
Figure 76: Immunomarquage du FCG.....	112
Figure 77 : Microscopie de la PMMTI incluse dans notre série.....	113
Figure 78 : Immunohistochimie de la PMMTI incluse dans notre série.....	114
Figure 79 : Microscopie de l'EMPNST.....	115
Figure 80 : Immunohistochimie de l'EMPNST.....	116
Figure 81: Microscopie du Sarcome d'Ewing.....	117
Figure 82 : Immunohistochimie du Sarcome d'Ewing.....	118
Figure 83 : Microscopie des synoviosarcomes.....	119
Figure 84 : Microscopie d'une TRM.....	120
Figure 85 : Immunohistochimie d'une TRM.....	121
Figure 86 : Evolution du taux de survie à 5 ans des RMS dans les études IRS.....	137
Figure 87 : Evolution de la survie à 5 ans chez les enfants avec RMS en Europe.....	139
Figure 88: Traitement des SE adapté au risque.....	141

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résumé des observations des patients inclus dans notre étude.	8
Tableau 2. : Classification TNM des TMM dans notre étude.....	28
Tableau 3. Types histologiques des TMM incluses dans notre étude.....	31
Tableau 4. Etude histologique des TMM non RMS.....	35
Tableau 5. Résultats de l'étude immunohistochimique des RMS.....	36
Tableau 6. Résultats de l'étude immunohistochimique des sarcomes d'Ewing	36
Tableau 7. Résultats immunohistochimiques des autres types de TMM non RMS.....	37
Tableau 8. Résultats de l'étude FISH	38
Tableau 9. Différents prélèvements réalisés et types sur lesquels le diagnostic a été posé	39
Tableau 10. Niveau de concordance des relectures histologiques	40
Tableau 11. Diagnostics histologiques des TMM discordants.....	40
Tableau 12. RMS traités selon le protocole RMS 2005.....	42
Tableau 13. RMS traités selon le protocole MMT 95	43
Tableau 14. Chimiothérapie des TMM non RMS hors sarcome d'Ewing.....	43
Tableau 15. Nombre de RMS irradiés selon le territoire intéressé	45
Tableau 16. Evolution des RMS à la date des dernières nouvelles.....	46
Tableau 17. Evolution des TMM non RMS à la date des dernières nouvelles.	46
Tableau 18. Types de tissu conjonctif.....	50
Tableau 19. Principaux événements génétiques des RMS	69
Tableau 20. Principales caractéristiques des TMM à l'imagerie	75
Tableau 21. Principes d'une biopsie d'une masse musculo-squelettique suspecte.....	92
Tableau 22. Principaux marqueurs utilisés en immunohistochimie	100
Tableau 23. Caractères morphologiques et paramètres IHC des TMM	100
Tableau 24. Protéines de fusion ou substituts* détectables à l'IHC.....	101
Tableau 25. Classification OMS 2013 des tumeurs des parties molles.....	104
Tableau 26. Classification TNM des TMM.....	124
Tableau 27. Risque pré-thérapeutique des RMS	125
Tableau 28. Groupe patho-chirurgical	126
Tableau 29. Groupes de risque des RMS	126
Tableau 30. Classification du niveau de risque des TMM non RMS	127
Tableau 31. Chimiothérapie selon les protocoles de la COG et l'EpSSG.....	129
Tableau 32. Cibles thérapeutiques des RMS.....	136
Tableau 33. Traitement des TMM non RMS selon le niveau de risque	140

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ACE** : Antigène Carcino-Embryonnaire
- **AFP** : Alpha Foetoprotéine
- **AKT** : Serine/Threonine Kinase 1
- **AML** : Actine Muscle Lisse
- **AP1B1** : Adaptor Protein complex 1 Beta 1 subunit
- **ARMS** : RMS alvéolaire
- **BCL2** : B-Cell Lymphoma 2
- **BCOR**: BCL-6 corepressor
- **CD20**: B-lymphocyte antigen
- **CD31** : Platelet endothelial cell adhesion molecule
- **CD34** : Hematopoietic progenitor cell antigen
- **CD45/LCA** : Antigène Leucocytaire Commun
- **CD99** : Single-chain type-1 glycoprotein
- **CDKN2A/P16** : Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
- **CHOP** : Centre d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique
- **CK** : Cytokératine
- **CMT** : Chimiothérapie
- **COG** : Children Oncology Group
- **CTNNB1** : Cadherin-Catenin Beta 1 associated protein
- **DDD** : Date de découverte
- **EMA** : Antigène Membranaire Epithélial
- **EMPNST** : Epithelioid Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor
- **EpSSG** : European pediatric Sarcoma Study Group
- **ERG** : ETS-Related Gene
- **ERMS** : Rhabdomyosarcome Embryonnaire
- **ETS** : E26 Transformation Specific
- **ETV6** : ETS Variant 6
- **EWS** : Ewing Sarcoma Protein
- **FCG** : Fibroblastome à Cellules Géantes
- **FI** : Fibrosarcome Infantile
- **FLI1** : Friend Leukemia virus Integration 1
- **FNCLCC** : Fédération Nationale des Centres de lutte Contre le Cancer
- **FOXO1**: Forkhead Box protein O1
- **FUS** : Fused in Sarcoma
- **GU** : Génito-urinaire
- **HCG** : Hormone Chorionique Gonadotrope humaine
- **HE** : Hématéine-Eosine
- **HER** : Hôpital d'Enfants de Rabat
- **HMB45** : Human Melanoma Black 45
- **IGR**: Institut Gustave-Roussy
- **IHC** : Immunohistochimie
- **INI 1** : Integrase Interactor 1
- **IRSG**: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group
- **LDH** : Lactate Déshydrogénase
- **LPM** : Laboratoire Privé Marocain
- **MFS** : Myxofibrosarcome
- **MET** : Tyrosine-protein kinase Met

- **MPNST** : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor
- **Mrf4** : Myogenic regulatory factor 4
- **MSA** : Muscle Specific Actin
- **MUC4** :Mucin 4
- **Myf5** : Myogenic factor 5
- **MyoD** : Myogenic Differentiation 1
- **NB84** : Neuroblastoma 84
- **NF1** : Neurofibromin 1
- **NF-1** : Neurofibromatose de type 1
- **NM** : Neurofibrome Myxoïde
- **NSE** : Neuron Specific Enolase
- **NSE** : Neuron Specific Enolase
- **NTRK3** : Neutrophic receptor tyrosine kinase 3
- **OCT** : Octamer-binding Transcription factor
- **PAS** : Periodic Acid Schiff
- **Pax3** : Paired box 3
- **PM** : Paraméningé
- **PMMTI** : Primitive Myxoid Mesenchymal Tumor of Infancy
- **PT** : Paratesticulaire
- **Ptch 1** : Protein patched homolog 1
- **RB1** : Retinoblastoma 1
- **RMS**: Rhabdomyosarcome
- **RT**: Radiothérapie
- **SALL** : Spalt like transcription factor 4
- **SE** : Sarcome d'Ewing
- **SEER** : Surveillance Epidemiology and End Results program
- **SFMBG** : Sarcome Fibro-Myxoïde de Bas Grade
- **SJCRH** : Saint Jude Children Research Hospital
- **SOX10** : SRY-related HMG-box 10
- **SS** : Synovialosarcome
- **SSE** : Survie sans évènements
- **Swi/snf** : Switch/Sucrose non-fermentable complex
- **SYT 1** : Synaptotagmin 1
- **TdT** : Terminal deoxynucleotidyl Transferase
- **TLE1** : Transducin-Like Enhancer protein 1
- **TMI** : Tumeur Myofibroblastique Inflammatoire
- **TMM** : Tumeur Mésoenchymateuse Maligne
- **TMM non RMS** : Tumeur mésoenchymateuse maligne non rhabdomyosarcomateuse
- **TP53** : Tumor Protein 53
- **TRM** : Tumeur Rhabdoïde maligne
- **UHGPS**: Undifferentiated High-Grade Pleomorphic Sarcoma
- **VP**: Vésico-prostatique
- **Wnt** : Wingless-related integration site

I. INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les sarcomes des tissus mous de l'enfant constituent un groupe hétérogène de tumeurs mésoenchymateuses malignes (TMM) extra-osseuses qui naissent des tissus mésoenchymateux. Elles se définissent selon le tissu qu'elles reproduisent [1, 2, 3].

Ce sont des tumeurs rares qui représentent environ 8% de l'ensemble des cancers de l'enfant. Elles peuvent prendre naissance au niveau de n'importe quelle région de l'organisme, et se manifestent par une masse expansive avec ou sans douleur, et d'autres signes accompagnateurs selon la région intéressée [3, 6].

L'imagerie étant peu spécifique devant une masse des parties molles, c'est l'étude histologique du processus qui constitue le temps essentiel dans le diagnostic des TMM. Leur étude pathologique est parfois un challenge surtout quand l'aspect morphologique est peu spécifique, et le recours à l'immunohistochimie, avec parfois un complément cytogénétique, sont nécessaires [4, 5]. L'anatomopathologie permet de distinguer deux grands groupes de TMM, les rhabdomyosarcomes (RMS) avec 2 principaux types histologiques embryonnaires et alvéolaires, et les TMM non rhabdomyosarcomateuses (TMM non RMS) qui constituent un ensemble hétérogène de tumeurs. Hormis son rôle diagnostique, l'anatomopathologiste permet également d'apprécier les facteurs histopronostiques, d'étudier les limites d'exérèse et d'apprécier l'effet de la chimiothérapie sur les TMM [1, 6].

Les RMS et les TMM non RMS présentent un profil épidémiologique, une présentation clinique, et un pronostic différents [6]. Environ 50 à 60 % des TMM de l'enfant sont des RMS, qui se localisent surtout au niveau des régions tête-cou et génito-urinaires. La forme embryonnaire se distingue par un meilleur pronostic [4, 6]. Les TMM non RMS quant à elles, se rencontrent souvent chez le grand enfant, sous forme d'une masse naissant surtout des extrémités. Leur pronostic est très variable selon le type histologique [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Le traitement des TMM relève d'une approche multidisciplinaire, et se base sur les données de larges études multi-institutionnelles. Ceci a permis une amélioration nette du pronostic. Les TMM localisées au moment du diagnostic sont dans 70% des cas curables. La chirurgie et la chimiothérapie sont les piliers majeurs du traitement, alors que la radiothérapie a des

indications limitées dans le groupe pédiatrique. Le choix du protocole thérapeutique est adapté au risque, et se base sur une classification pré-thérapeutique des TMM selon leurs taille, siège, extension, grade histologique, et groupe patho-chirurgical [2, 4, 6].

Objectifs de l'étude :

Notre principal objectif est de mettre en valeur l'apport de l'anatomopathologie dans le diagnostic, la prise en charge et l'établissement du pronostic des TMM de l'enfant, sur une série rétrospective colligée à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER).

Les objectifs secondaires comprennent :

- Détermination du profil épidémiologique des TMM.
- Analyse des aspects cliniques des TMM.
- Identification des moyens d'imagerie utilisés pour le bilan d'extension des TMM.
- Etablissement du niveau de risque des TMM.
- Détermination des protocoles thérapeutiques adoptés.
- Evaluation de la survie sans événements (SSE) des TMM.

II. MATERIEL ET METHODES

II. MATERIEL ET METHODES

1. PATIENTS DE L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude rétrospective intéressant tous les enfants de la naissance jusqu'à 16 ans, diagnostiqués avec une tumeur mésoenchymateuse maligne (TMM), quelque soit sa localisation, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 octobre 2016.

Une recherche à partir des bases de données du Laboratoire d'Anatomie et Cytologie pathologiques (LACP) et du Centre d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (CHOP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER), a été réalisée.

Une fiche d'exploitation standardisée pour la collecte des données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et du suivi des cas retrouvés, a été utilisée (**Annexe I**).

Les critères d'inclusion sont :

- Age au moment du diagnostic inférieur ou égal à 16 ans
- Diagnostic posé entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 octobre 2016
- Prise en charge au CHOP et/ou lecture histologique dans le LACP
- Confirmation histologique d'une TMM

Les critères d'exclusion sont :

- Compte rendu histologique non retrouvé
- Compte rendu révélant un autre diagnostic qu'une TMM

Le nombre de cas colligé à partir des bases de données du LACP et du CHOP est de 45 cas.

L'exploitation des dossiers médicaux et comptes rendus a permis d'inclure 42 cas. Deux cas de TMM retrouvés dans la base de données du CHOP, mais avec étude histologique manquante, ont été exclus. L'exploitation du compte rendu d'un cas retrouvait une lésion non tumorale, et a été également exclu.

2. METHODOLOGIE

Les données revues comprennent :

2.1. Données cliniques

Age, sexe, origine géographique, type de couverture médicale, antécédents personnels et familiaux, délai de prise en charge, circonstances de découverte, siège de la tumeur et examen physique.

2.2. Données paracliniques

2.2.1. Radiologie

Radiographie standard, échographie, tomodensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM), scintigraphie osseuse, tomographie par émissions de positons (PET scan) et classification selon l'extension tumorale, nodulaire et métastatique (TNM).

2.2.2. Biologie

Hémogramme, ionogramme, hémostase, marqueurs tumoraux sériques, examen cytobactériologique des urines (ECBU), myélogramme, biopsie ostéo-médullaire (BOM) et ponction lombaire (PL).

2.2.3. Anatomo-pathologie

Les prélèvements représentaient soit des biopsies, des biopsies-exérèses, des cytoponctions ou des pièces opératoires. L'acheminement des pièces opératoires est effectué à l'état frais et celui des biopsies fixées dans du formol. Chaque prélèvement est accompagné d'un formulaire de demande d'examen histologique comprenant les données suivantes :

- Identité, âge et numéro d'entrée du patient ;
- Médecin et service prescripteurs ;
- Siège du prélèvement.

Un numéro de référence aux échantillons ou blocs et lames reçus pour relecture, est assigné sur le bon de demande, flacon, registre et sur la base de données informatique du LACP.

Une étude macroscopique des pièces opératoires a été réalisée selon les étapes suivantes :

- Description et photographie, en précisant s'il s'agit d'un monobloc ou d'une pièce fragmentée, avec repérage ou non, mesure dans les 3 dimensions et pourcentage de nécrose ;
- Encrage des marges de résection à l'encre de chine.

L'étape pré-analytique des échantillons a compris :

- Déshydratation dans un automate à 300 cassettes par cycle de 14h ;
- Inclusion en paraffine ;
- Refroidissement des blocs dans de la glace ;
- Coupe au microtome de 3 à 4 microns d'épaisseur ;
- Réchauffement des rubans dans un bain mari ;
- Mise sur lame et gravure du numéro de référence ;
- Coloration à l'hématéine-éosine (HE) puis montage des lamelles sur lames.

Une étude microscopique des lames colorées à l'HE est réalisée en 1^{ère} intention, et le recours à un complément d'immunohistochimie (IHC) est effectué au besoin selon les fiches techniques du laboratoire de l'HER. Une étude cytogénétique si nécessaire a été effectuée soit à l'Institut Gustave Roussy (IGR) en France ou au St. Jude Children Research Hospital (SJCRH) aux Etats-Unis.

Au terme de l'étude histologique chaque tumeur est classée selon la classification des tumeurs mésoenchymateuses de l'OMS 2013.

2.2.4. Difficulté du diagnostic histologique

Elle est établie selon le nombre de biopsies nécessaires pour poser le diagnostic et le recours ou non à une relecture.

Le degré de discordance des relectures est précisé selon qu'il s'agisse d'un désaccord majeur, tumeur maligne soumise comme tumeur bénigne, ou d'un désaccord mineur, cas correctement classé mais avec un sous-type histologique différent.

2.2.5. Stratification du niveau de risque

L'étude du risque des TMM comprend l'établissement du risque pré-thérapeutique, le groupe patho-chirurgical de l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), et le niveau de risque.

2.2.6. Données thérapeutiques

Des données sur le recours ou non à une chirurgie, moment de sa réalisation, étendue de l'exérèse ; résection complète avec limites chirurgicales saines (R0), avec résidu microscopique (R1), ou résidu macroscopique (R2) ; et possible reprise chirurgicale, ont été colligées. Concernant la chimiothérapie (CMT), le moment de sa réalisation, son association à un autre traitement, et le protocole utilisé ont été mentionnés. Pour la radiothérapie (RT), la zone irradiée et la dose administrée en Gray (Gy) ont été signalées.

2.2.7. Evolution

Précision du nombre de rémission complète (RC), récurrence, résistance au traitement, décès, et des perdus de vue. La survie sans événements (SSE) à 22 mois, a été calculée par la méthode de Kaplan et Meier. Le délai considéré était celui entre la date du diagnostic et la date de survenue d'un décès, récurrence ou résistance au traitement. Les perdus de vue ont été censurés à la date des dernières nouvelles.

2.2.8. Résumé des observations des patients

Tableau 1. Résumé des observations des patients inclus dans notre étude.

Orig : origine géographique ; CM : couverture médicale ; DA : date d'admission ; ATCD : antécédents ; M : masculin ; F : féminin ; A : années ; M : mois ; J : jours ; N : normal ; PO : pièce opératoire ; BE : biopsie-exérèse ; LPM : Laboratoire Privé Marocain ; IGR : Institut Gustave-Roussy ; SJCRH : St. Jude Children Research Hospital ; C : cellules ; M : muscle ; Tm : tumeur ; IHC : immunohistochimie ; CMT : chimiothérapie ; RT : radiothérapie ; Néoadj : néoadjuvant ; IRS : Intergroup Rhabdomyosarcoma Study group ; dl : douloureux ; RU : rétention urinaire ; OGE : organes génitaux externes ; ADP : adénopathies ; Méta : métastases ; AEG : altération de l'état général ; TCL : taches café au lait ; PM : parties molles ; RAS : rien à signaler ; RC : rémission complète ; PDV : perdu de vu ; DM : données manquantes

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/DA	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomopathologie	Traitement	Evolution
1	- M -3A -Khemisset -Ramed -08.12.2015	- Grossesse + Accouchement non suivis, dysurie + hématurie (4M avant DA) -Rétention urinaire	- Globe vésical	-BOM: N -ECBU: N	-Rxthorax: N -Echo abd,TDM TAP: masse vésicale -Scinti os: N T2bN0M0	-Biopsie Vessie (HER) : RMS embry botryoïde -PO (HER) : RMS embry	-CMT : IVA-IVE- CEVx3 -Chirurgie : incomplète R2 après 6 cures CMT -RT : à la fin CMT, externe IRS III	-Echo abd post RT: résidu tm -Chirurgie ou RT proposée -Surveillance /mois/ échoAbd -Suivi : 9M
2	-F -2A -Salé -Cnss -27.08.2015	Xanthogranulome juvénile multiple cutané bénin -masse abdominale non dl (1 semaine avant DA)	- Masse sous- omb. pelv ferme indolore fixe 10x8cm	-BOM : N -ECBU : N	-Echo abd: Ganglioneurome rétro-péritonéal ? -TDM abd-pelv: Tm ovaire? -Scinti os : N T2bN0M0	-PO (HER) : RMS embry , surface Tm ulcérée, limites saines -Biopsie non faite	-Chirurgie : Néoadj, résection totale R0, pas ADP -CMT : Adj, IVAx9 IRS I	-RC : TDM abd-pelv fin traitement, pas masse résiduelle -Surveillance /3M avec écho abd - Suivi : 11M
3	-F -8A -Larache -Cnss -25.01.2016	-Consanguinité 2° -masse langue + dysphagie (4M avant DA)	-Masse langue 7x4cm -AEG -TCL -Scoliose dorsale -Difficultés apprentissage	-BOM : N	-Rx thorax : N -Rx bassin : scoliose -TDM+IRM cervico- faciales : masse langue+ADP cervicales -Scinti os : N T2aN1M0	-Biopsie (LPM) : RMS embry -Relecture HER+IHC : RMS embry	-CMT : IVAx7 -Chir non faite vu localisation IRS III	-RC : IRM pas masse - Surveillance /3M - Suivi : 7M
4	-F -6A -Tanger -Cnss -02.02.2016	-RAS -Masse latéro- cervicale G non dl (5M avant DA)	-Masse cervicale G de 3,5 cm - Névralgie cervico- brachiale G	-BOM non faite	-Rxthorax : N -Echo abd : N -Echo cerv, Angio- TDM+ IRM cervico- thoraciques : extension masse cervicale en intra- thoracique et compression médullaire T2bNxM0	-Biopsie (HER) : TMM difficile à classer - 1 ^{ère} relecture (LPM) : MPNST -2 ^{ème} relecture (SJCRH) : RMS à C. fusiformes	-CMT : CPM- vincristine, IVAx3, IVA-CEV-IVEx2 - Pas chirurgie car inopérable IRS III	-Progression masse -Décès au CHOP - Suivi : 8M

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomopathologie	Traitement	Evolution
5	-M -3A -Souk Larbaa -Ramed -07.05.2015	-RAS -Masse fosse nasale Dte dl (3M avant DA)	-Masse fosse nasale Dte sortant par narine	- BOM : N	-TDM massif facial : masse nasogénienne, sans érosion base crâne -Echo abd: N -Scinti os: N T2bN0M0	-Biopsie (LPM) +IHC : RMS embry	-CMT: Néoadj, IVAx2, Carbo- Adriax3 à la place IVA3 car augmentation masse et dyspnée -RT : faite IRS III	-Bonne réponse traitement - PDV pendant CMT - Suivi : 3M
6	-M -3A -Tanger -Ramed -10.03.2015	-RAS -exophtalmie dl Dte (3 semaines avant DA)	-Masse orbito- palpébrale Dte de 6cm	- BOM : N	-Rx thorax : N -TDM orbito- cerébrale : masse orbitaire T2bN0M0	-Biopsie (LPM) +IHC : RMS embry	-CMT : Néoadj, IVA-IVE-CEVx3 -RT : après 6 cures, externe, 50,4 Gy IRS III	-TDM orbitaire : régression masse -Adressé pour exentération -PDV pré-chirurgie - Suivi : 9M
7	-M -8A, -Tanger -Pas CM -10.11.2014	-RAS -Grosse bourse non dl Dte (2M avant DA)	Masse scrotale Dte	-BOM : N -ECBU : N	-Echo testiculaire : masse scrotale -Rxthorax : N -Echo abd, TDM abd- pelv : Masse scrotale T1bN0M0	-Orchidectomie (LPM+ Relecture HER) +IHC : RMS embry , limites chirurgicales infra- millimétriques	- Chir : Néoadj, orchidectomie R0 - CMT : IVAx9 IRS II	-RC -Contrôle/ Rx poumon+ Echo abd- pelv/1M puis /6M puis /1A (dernier contrôle normal) - Suivi : 22M
8	-F -6A -Marrak. -Cnss -10.12.2014	-RAS -Dl jugale G (5 semaines avant DA)	DM	-BOM : N -PL : N	-TDM thorax : méta pulmonaires -Scinti os : méta os - PET scan : Foyer ptérygo-maxillaire, méta poumons + os TxNxM1	-Biopsie (DM) : RMS type DM	-CMT : CPM+VCR IRS IV	-Consultation en France, CMT palliative proposée - PDV pré-CMT palliative -Suivi : 7M
9	-M -3A -Maurit. -Mutuelle -17.06.2014	-Dysurie+RU -Masse péri- ombilicale (4M avant DA)	-Masse couvre pelvis et OGE, charnue avec perte de substance et issue urines -AEG	-ECBU : N -BOM : N	-Rx thorax: N -Echo abd-pelv, TDM TAP: masse vésico-prostatique T2bNxM0	-PO (Dakar) +IHC : RMS type DM	-Chirurgie: Néoadj tumorectomie+ réimplantation urétéro-vésicale, reprise chirurgicale R2 -CMT : 3 cure IRS III	-CMT palliative proposée car progression tumeur - PDV en résistance thérapeutique -Suivi : 4M

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomopathologie	Traitement	Evolution
10	- M - 5A - Rabat - Ramed - 26.02.2014	-Infirmité motrice cérébrale + Epilepsie -Grosse bourse dl Dte (1M avant DA)	-Masse scrotale Dte -ADP inguinales bilatérales -microcéphalie	-BOM : Méta MO -βHCG et AFP -	-Echo testiculaire : masse scrotale -Echo abd, TDM abd- pelv : masse scrotale+ADP aorto- pelviennes T2bN1M1	-Biopsie ADP inguinale (HER) : Méta ganglionnaire d'un RMS embry à C. fusiformes	-CMT : IVA-CEV- IVE IRS IV	-Récidive locale après 2M / DA -CMT palliative (CPM) -Suivi/1M puis /4M puis /6M (contrôle : augmentation masse et ADP inguinales) - Suivi : 14M
11	- M - 6A - Rabat - Pas CM - 10.10.2016	-Prématurité -Grosse bourse non dl G (3M avant DA)	-Masse scrotale G	-BOM : N	-Echo testiculaire : masse scrotale - TDM TAP : masse scrotale -Scinti os: N T1bN0M0	-BE (LPM) + IHC : RMS embry -Exérèse tissu scrotal (LPM): Inflammation non spécifique	- Chirurgie: Néoadj, BE masse puis ré-intervention avec exérèse hématome scrotal R2 - CMT : IVAx2 IRS III	- Cures IVA prévues - Reprise chirurgicale prévues (hémiscrotoctomie) - Suivi : 21J
12	-M -14A -Safi -Ramed -01.10.2014	-Consanguinité, Syndrome œdémateux non documenté - Grosse bourse non dl G (4M avant DA)	-Masse scrotale G	-BOM : N -βHCG et AFP -	- Echo testiculaire : masse scrotale -Echo abd, TDM abd- pelv : masse scrotale et ADP lombo- aortiques et pelviennes T1bN1Mx	-Orchidectomie (LPM) : RMS embry - Biopsie non faite	-Chirurgie : Néoadj, orchidectomie, R0, ADP locorégionales non réséquées -CMT : IVAx9 -RT : externe, après 6 cures, 59,4 Gy IRS II	-Suivi /4M puis /6M avec TDM abd-pelv -Récidive locale, 25M après DA - Suivi : 25M
13	-M -10A -Tanger -Cnss -19.04.2016	-RAS -Encombrement nasal+ dysphagie (3M avant DA)	-Masse palais Dt -ADP cervicales dtes -Paralysie faciale	-BOM : N -PL : N	-Echo+TDM+IRM cervico-faciales : Masse nasopharynx et ADP cervicales - Rx thorax:N - Scinti os : N T2bN1M0	-Biopsie (LPM) +IHC: RMS embry de haut grade -Relecture (HER) : RMS alv.	- CMT: IVA-CEV- IVEx2 - RT: entre 5 ^{ème} et 6 ^{ème} cure, 50Gy - Pas chirurgie vu localisation IRS III	-TDM après 3 cures : réduction > 60%, rémission incomplète - Suivi : 6M

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomopathologie	Traitement	Evolution
14	-M -8A -Rabat -Cnops -04.08.2014	-RAS -Masse rétro-auriculaire dte + otalgie (1M avant DA)	- Masse visible dans conduit auditif externe Dt -ADP sous maxillaires bilatérales - Paralysie faciale Dte -Ophtalmoplégie	-BOM : N	-Echo+TDM+IRM cervicales : Processus parapharynx refoule cavum et ADP cervicales -IRM cérébrale : extension endocrânienne et lyse base crâne -Echo abd, TDM thorax, Scinti os : N T2bN1M0	-Biopsie cavum (LPM + Relecture HER) + IHC : RMS embry	- CMT : Protocole MMT 95, IVA-CEV-IVEx3 - RT : pendant le 2 ^{ème} cycle CMT - Pas chirurgie vu localisation IRS III	-Contrôle prévu à la fin CMT - PDV fin CMT -Suivi : 7M
15	-F -3A. -Azrou -Cnops -DM	DM	DM	-BOM: N	-IRM +Angio-TDM cervicales : Processus infra-temporal et parapharyngé englobe carotide avec lyse base crâne et extension endocrânienne -Echo abd-pelv, Rx et TDM thorax, Scinti os : N T2bNxM0	-Biopsie (LPM) +IHC : RMS embry	- CMT : IVA-CEV-IVEx2 IRS III	-TDM cervicale après IVA1 : régression processus de 30% - Suivi : DM
16	-M -1A -Midelt -Far -19.04.2016	-Dysurie + hématurie (20j avant DA) -RU	-Globe vésical -TCL	-EBCU : N -BOM : non faite	Echo+ TDM abd-pelv: masse vésico-prostatique T2aNxMx	-Biopsie vésicale (LPM) + ICH: RMS embry	-CMT : IVA-CEV-IVEx2 - Chirurgie non faite vu localisation IRS III	- TDM abd-pelv à la fin du 1 ^{er} cycle CMT : stable prévoir curiethérapie - Suivi : 6M
17	-F -1A -Khemisset -Ramed -14.06.2016	-RAS -Masse non dl cuisse G augmentant de volume (7M avant DA)	-Masse cuisse G de 7x5cm	BOM: N	-Echo+IRM PM : masse loge antéro-interne partie inférieure de cuisse -TDM TAP : N T1bNxMx	-Biopsie cuisse (HER) +IHC : RMS alv	-CMT : IVA-CEV-IVEx2 IRS III	- TDM TAP après 1 ^{er} cycle CMT: Réduction de 36% processus - Chirurgie : prévue - Suivi : 3M

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomopathologie	Traitement	Evolution
18	-M -4A -Taroudant -Ramed -29.12.2014	-RAS -Masse palpébrale empêche ouverture œil augmentant progressivement volume (8M avant DA)	-Masse fronto-palpébrale Dte 4x3cm	-BOM : N -PL : N	-TDM+IRM orbitaires : masse palpébrale sans atteinte de l'os -Rx + TDM thorax, écho+TDM abd : N T1aN0M0	-1 ^{ère} et 2 ^{ème} biopsie (LPM) +IHC : RMS embry -PO paupière supérieure (Hôpital des Spécialités) : RMS embry , limites <1mm	-CMT : Néoadj, IVA-CEV-IVEx3 -Chirurgie : entre CEV2 et IVE2, exérèse paupière supérieure, R1 -RT : après chirurgie, 54Gy IRS II	-Suivi/1M puis /3M - RC, IRM contrôle: N - Consultation ophtalmo prévue - Suivi : 19M
19	-F -10A -Sidi Kacem -Cnss -21.04.2016	-Grossesse non suivie - Masse non dl cuisse G (8M avant DA)	-Masse cuisse G de 7x8cm	-BOM : N	-IRM +TDM cuisse : masse 1/3 moyen cuisse - Rx +TDM thorax, Scinti os : N T1bNxM0	-1 ^{ère} biopsie (LPM et relecture HER) : pas signes de malignité -2 ^{ème} biopsie (HER) : RMS embry	-CMT : IVA-CEV-IVEx2 IRS III	-TDM après 6 cures : régression processus de 47% -Chirurgie prévue - Suivi : 5M
20	-M -9A -Salé -Cnops -08.09.2015	-RAS -Grosse bourse non dl Dte (1M avant DA)	-Masse scrotale Dte	-BOM : N -βHCG et AFP -	-Echo testiculaire : Masse scrotale -Echo abd, TDM TAP : Masse scrotale, pas ADP abd-pelv -Scinti os: N T1bN0M0	Orchidectomie (HER) : RMS embry à C. fusiformes , limites saines	-Chir : Néoadj, orchidectomie R0 -CMT : IVAx6 IRS I	- RC - Suivi /3M avec Echo abd-pelv (dernier contrôle: N) - Suivi : 12M
21	-M -7A -Tantan -Cnss -10.09.2016	- Consanguinité 1 ^o - Masse mandibulaire dl+dyspnée (1M avant DA)	-Masse mandibulaire de 7x6 cm -Ouverture bouche limitée	-BOM : N	-TDM cervico-céréb : processus parapharyngé -Rx+TDM thorax : méta poumons -Scinti os : N T2bNxM1	-Cytoponction parotide (HER) : Pas malignité -Biopsie parotide (LPM) +IHC : RMS embry	-CMT : IVAx2, CMT palliative par CPM - Pas chirurgie vu localisation et stade Tm IRS IV	- Cures IVA, CEV, IVE, et RT prévues - Suivi : 2M
22	-F -2A -Ouazzane -Far -21.07.2015	-RAS -Masse mammaire G (5M avant DA)	-Masse rétro-mammaire G de 12x11x6cm	-BOM : N	-Echo mammaire : masse rétro-mamelonnaire -TDM thorax : masse M. grand pectoral - Scinti os : N T2bNxM0	-Biopsie (LPM) +IHC : RMS embry -PO (HER) : RMS nécrosé à 50%, limites saines	-CMT : IVAx9 -Chirurgie : après 6 cures, exérèse processus pariétal thoracique R0+ M. pectoral+plastie par M. grand dorsal IRS I	- RC - Suivi/3M puis /6M par écho mammaire (dernier contrôle : pas résidu Tm) - Suivi : 14M

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomopathologie	Traitement	Evolution
23	-M -5A -Chefch. -Ramed -17.11.2015	- Grossesse non suivie, consanguinité -Masse coude G (9M avant DA)	-Masse coude G	-BOM : N	-Echo coude, IRM bras : Masse coude -Rx+ TDM thorax: N TxN0M0	-PO (LPM) : Ostéosarcome ostéogène et chondrogène avec envahissement des PM, limites pathologiques -Relecture HER +IHC : RMS alv	- Chirurgie : Néoadj, BE R1 - CMT : IVA-CEV-IVEx3 - RT : à fin CMT, 50,4Gy IRS III	-Récidive locale, 7M après DA -Reprise chirurgicale impossible car pas limites nettes -Protocole d'entretien RMS (Navelbine, CPM), évaluation /3M avec écho et Rx poumon - Suivi : 11M
24	-M -8A -Souk larbaa -Ramed -07.01.2014	-RAS -Masse jugale G dl augmentant rapidement volume (2M avant DA)	-Masse jugale G de 7,5x7cm -ADP cervicales	-BOM : non faite -PL : non faite	-TDM cervico-faciale : processus étendu fosse intra-temporale avec ADP cervicales -Rx thorax, écho abd, Scinti os : N T2bN1Mx	-Biopsie (Hôpital des Spécialités) : RMS embry -PO (Hôpital des Spécialités) : RMS embry, limites <1mm	- CMT : IVA, CEV, IVEx3 -Chirurgie : après 2 cycles CMT. Hémi-mandibulectomie G+Parotidectomie totale+Exérèse M. Masséter et Ptérygoïdiens R1 -RT : entre 8 ^{ème} et 9 ^{ème} cure, 41,4 Gy IRS III	-Récidive locale+Méta poumons 19M après DA - CMT métronomique -Décès - Suivi : 23M
25	- M -16A -Benslim. -Ramed -DM	DM	DM	DM	DM	-PO Masse abdominale (HER) +IHC : RMS embry à C. fusiformes	DM	DM
26	- M - 10A - S.Slim. - Ramed -21.07.2016	- RAS - Masse jugale Dte dl (4M avant DA)	-Masse jugale Dte	-BOM : non faite	-TDM maxillo-faciale : Processus maxillaire supérieur avec extension jugale et dans fosse nasale homolatérale TxN0M0	-Biopsie maxillaire (LPM)+ IHC: Sarcome granulocyttaire -Relecture HER+IHC: Sarcome Ewing	-CMT: VIDEx3 IRS III	-TDM maxillo-faciale après VIDE2 : Régression complète processus -VIDE3 prévue - Suivi : 3M

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomo-pathologie	Traitement	Evolution
27	-F -14A -Taounate -Ramed -18.08.2014	-RAS -Masse fesse G dl (2M avant DA)	-Masse fesse G -Dl dorsale et lombaire -AEG	-βHCG et AFP - -BOM non faite	-Echo PM : Processus fesse -Rx bassin : Epaississement des PM fesse -Rx thorax, TDM TAP: Méta Poumons, et ADP médiastin T2aN1M1	-Biopsie fesse (LPM): RMS embry -PO (HER): Pas résidu Tm vivace -Biopsie échoguidée pulm (HER): SE -Relecture Biopsies Fesse+ Poumon (SJCRH) : Sarcome Ewing	-CMT: Protocole TMM95, IVA- CEV-IVEx3 -Chirurgie : après 2 cycles CMT, pas Tm palpable, R ? -RT: entre CEV3 et IVE3, externe 50Gy IRS IV	- RC ne peut être confirmée car pièce fragmentée -Consultation/6M avec écho PM et Rx thorax -Progression méta poumons, 24 M après DA -Cures VP16-Carbo - Suivi : 26M
28	-M -15A -S. Yahya -Ramed -24.07.2015	-RAS -Masse inguinale G dl (8M avant DA)	-Masse inguinale -Boiterie	-BOM : N	-TDM+IRM : processus pelvien -Rx bassin et fémur : Epaississement PM -Rx poumon, Echo abd, Scinti os, ETT : N T2bNxM0	-Biopsie inguinale (LPM) +IHC: Sarcome Ewing -Relecture HER+IHC: Sarcome histiocytaire -Relecture (IGR) IHC+FISH: Sarcome Ewing	-CMT: EuroEwing 99, 6 cures VIDE puis 8 cures VAC IRS III	-TDM pelvis après 8 cures VAC : Aspect stable -Méta os, 4M après DA -CMT métronomique+ RT palliative - Suivi : 11M
29	-F -11A -Khemisset -Far -27.05.2014	-RAS -Masse pied non dl (4M avant DA)	-Masse malléole externe Dte	-BOM : N	-Rx pied : Epaississement PM en regard malléole -IRM pied : processus des PM -Rx+TDM thorax, Scinti os, ETT : N T2bN0M0	-Biopsie calcanéum (LPM) +IHC: Sarcome Ewing -PO (HER) +IHC : Sarcome indifférencié -Relecture biopsie (HER)+IHC: Sarcome Ewing	-CMT: VIDEx6, VAIx7 -Chirurgie : après VIDE6, Amputation pied + et ostéotomie tibia+péroné, R0 IRS I	- RC - Appareillage prévu - Consultation/3M - Suivi : 27M
30	-M -11A -Ouazzan -Ramed -29.01.2016	-Consanguinité 1°, décompression médullaire pour syndrome de queue de cheval sur processus pelvien -Masse abdominale indolore (1M avant DA)	-Masse abdominale -Syndrome de queue de cheval	-BOM : N	-Echo abd, IRM lombaire : processus abd pré et latéro- vertébral avec compression médullaire -Rx thorax : N -Scinti os : Lésion osseuse lombaire suspecte T2bNxMx	-Biopsie Masse abdominale (HER) : Neuroblastome /Lymphome Après IHC: Sarcome Ewing	-CMT : Protocole NBL : VP16- Carbox3, puis protocole Ewing : VAIx7 IRS III	-Sous CMT -Chirurgie prévue - Suivi : 7M

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomo-pathologie	Traitement	Evolution
31	-F -8A -Kénitra -DM -DM	-RAS -Masse bras Dt non dl (2M avant DA)	-Masse antéro- interne bras Dt	-BOM : non faite	-Echo +IRM des PM : Processus bras TxNxMx	-Biopsie (HER) +IHC: Sarcome Ewing	-CMT : Néoadj et Adj, protocole DM -Chirurgie : résection M. brachial antérieur Dt, R0 IRS DM	- RC, IRM après CMT Néoadj régression complète masse -Suivi : 18M
32	-F -4M -DM -DM -DM	DM	DM	DM	DM	-BE masse médiastin moyen (HER) +IHC: Sarcome Ewing atypique	DM	DM
33	-M -14A -DM -DM -DM	DM	DM	DM	DM	BE masse bras (HER) +IHC: Sarcome Ewing	DM	DM
34	-F -18M -Khémisset -Pas CM - 31.10.2014	-Grossesse non suivie -Masse Rétro- auriculaire G non dl (5M avant DA)	Masse rétro- auriculaire G 4x2cm	-BOM : non faite	-Echo+TDM faciale: processus tissu + ADP jugulaires G -TDM cérébrale, écho abd, Rx thorax:N T1aN1M0	-1 ^{ère} BE (LPM) : Tm maligne à C. rondes -2° BE (HER) +IHC : TMM à différenciation x -Relecture (SJCRH) + IHC : TRM -PO (HER): Résidu Tm de 1,5 cm, limites <1mm	- Chirurgie : Néoadj, 2x, R1 - CMT : Protocole TMM 95, IVA- IVE-CEVx2 -RT : après CMT IRS II	- Récidive locale 10M après DA - Chirurgie récidive R1 -Consultation /3M (dernier contrôle : N) - Suivi : 24M
35	-F -8A, -Oujda -Cnss - 21.05.2015	- Néo oncle -Masse bras G (7M avant DA)	Masse bras	-BOM: N	-Echo +IRM+Angio- TDM bras: Processus bras -TDM TAP, Scinti os: N TxN0M0	- BE (LPM) +IHC : Léiomyosarcome - Relecture HER : LMS - Relecture SJCRH : UHGPS - PO (HER): pas résidu Tm, limites saines	- Chirurgie : Néoadj, BE puis reprise avec marges de 15mm -CMT : Adj, IVA- CEV-IVEx2 IRS I	- RC -Consultation à 2M puis/3M puis/6M avec écho PM (contrôle N) - Suivi : 17M
36	- M - 14A -Tanger - Ramed - 19.01.2016	-RAS -Masse pied G non dl (4M avant DA)	-Masse face dorsale pied	DM	DM	Biopsie (LPM) : Synoviosarcome Relecture (LPM*) + IHC: SS	DM	DM

Cas	Sexe/Age/Orig/ C.M/D.A	ATCD/Motif	Examen clinique	Biologie	Imagerie	Anatomo-pathologie	Traitement	Evolution
37	-F -21M -Tanger -Cnss -01.01.14	- RAS -Masse coude G non dl (4M avant DA)	Masse du pli du coude G	-BOM : non faite	-Rx coude: Epaissement des PM - Echo+TDM+IRM coude: masse des PM avec ADP coude et bras -Rx+TDM thorax: N T2bN1M0	-1 ^{ère} BE (LPM) +IHC : Neuroépithéliome -Relecture (HER) +IHC: MPNST/Sarcome à C. claires PM -2 ^{ème} BE (HER et Relecture SJCRH) + IHC : EMPNST , limites pathologiques	-Chirurgie : Néoadj R1 puis reprise avec résection Nerf Radial+ Partie biceps brachial+ Artère Radiale, R1 -CMT : CADO, Ifo- Adriax6 IRS III	- Récidive locale 2M après DA - Amputation membre supérieur G prévue - Suivie à l'étranger - Suivi : 11M
38	-F -6M -Kénitra -Ramed - 01.12.2015	-Néo oncle -Masse plante pied G augmente rapidement taille (2M avant DA)	Masse de la plante du pied 34x17x22mm	-BOM:DM	- Rx pied : Epaissement des PM - Echo +IRM pied : processus tissulaire T1bN0M0	-BE (LPM) : TMM indifférenciée -Relecture (HER) +IHC : Fibrosarcome infantile -Relecture (SJCRH) +IHC+FISH : PMMTI	-Chir : Néoadj, BE, R2 -CMT IRS III	-Récidive 1M/ DA -Pas effet de la CMT -Amputation membre refusée par mère - Suivie à l'étranger -Suivi : 6M
39	-M -15A -Salé -Far -01.04.2014	-Opéré 2x pour masse récurrente abdominale - masse abdominale (6M avant DA)	- Masse abdominale	-BOM : non faite -PL : N -ECBU : N	Echo+TDM abd : Processus paroi abd -Rx +TDM thorax :N TxN0M0	-1 ^{ère} et 2 ^{ème} BE (LPM) : Neurofibrome myxoïde -PO (HER) + IHC : Myxofibrosarcome -Relecture (SJCRH) + IHC+FISH : SFMBG	-Chirurgie du processus abdominal, R0 IRS I	- 1 ^{ère} récurrence : 6M après DA - RC 2 ^{ème} - Suivi : 29M
40	-F -12 ans -Fes -DM -DM	DM	DM	DM	DM	-Relecture Biopsie (HER) +IHC: MPNST	DM	DM
41	-M -2M -S. Yahya -Cnops -29.08.2014	DM	DM	DM	DM	Biopsie cutanée (HER) + IHC: Fibrosarcome infantile	DM	DM
42	-M -5M - Rabat -Cnops -29.10.2015	-Consanguinité 1° -Masse Bras Dt (2M avant DA)	Masse bras	BOM: non faite	-Rx bras: Epaissement PM - Echo+ IRM PM : processus bien limité -Rx thorax, ETT: N T1aN0M0	-Biopsie (LPM) +IHC : Fibrosarcome infantile -PO (HER)+IHC: PseudoTm inflammatoire - Relecture (SJCRH) IHC+FISH : FCG	-CMT : Néoadj, IVA-CEV-IVE -Chirurgie: marginale+ curage Gg axill, R ? IRS I/II	-IRM à fin CMT: Pas réduction Tm -RC après chirurgie -PDV en RC - Suivi : 8M

III. RESULTATS

III. RESULTATS

1. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1.1. Prévalence des TMM

La prévalence des tumeurs mésoenchymateuses malignes (TMM) colligées dans le Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (CHOP) de Rabat, 40 cas, parmi l'ensemble des cas traités pour cancer au CHOP, 777 cas, entre le 01.01.2014 et le 31.10.2016, représente 5,1% (**Fig. 1**).

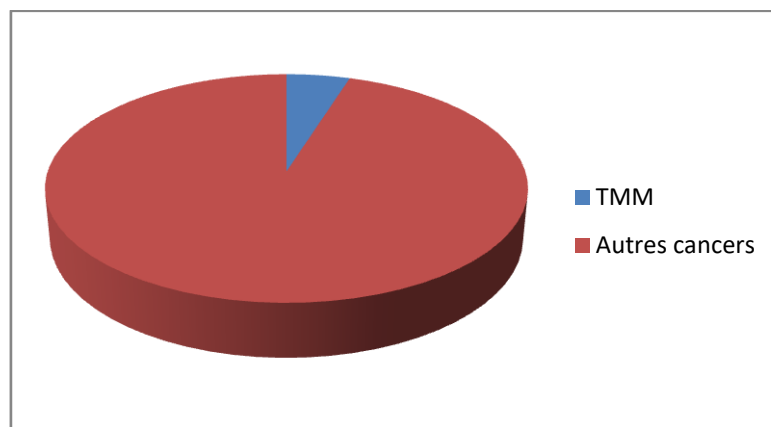


Figure 1 : Prévalence des TMM parmi l'ensemble des cancers traités au CHOP.

1.2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen au moment du diagnostic des TMM est de 7,05 ans. Un pic de fréquence est noté entre 5 et 9 ans (**Fig. 2**).

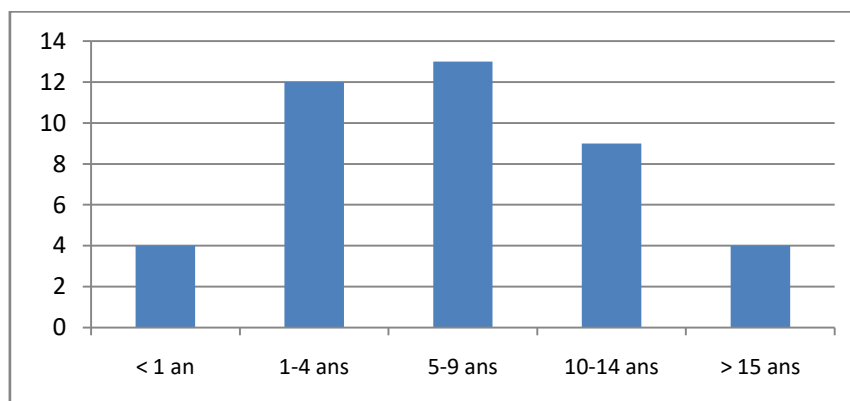


Figure 2 : Répartition des TMM selon les groupes d'âge.

1.3. Répartition selon le sexe

Notre série a compris 25 garçons et 17 filles avec TMM, soit un sexe ratio de 1,5 (**Fig. 3**).

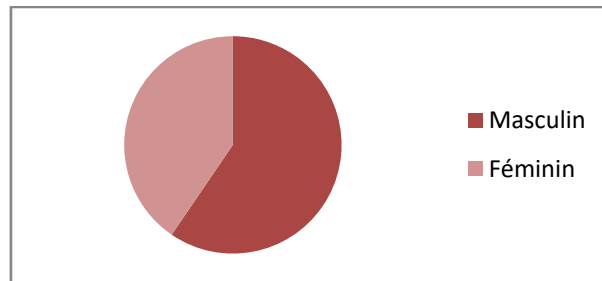


Figure 3: Répartition des TMM selon le sexe.

1.4. Répartition selon l'origine géographique

L'origine géographique précisée chez 39 patients, retrouve 38 patients marocains, et un patient mauritanien. Les régions de Rabat-Salé-Kénitra et de Tanger-Tétouan-Al Hoceïma comprennent 28 cas (**Fig. 4**).

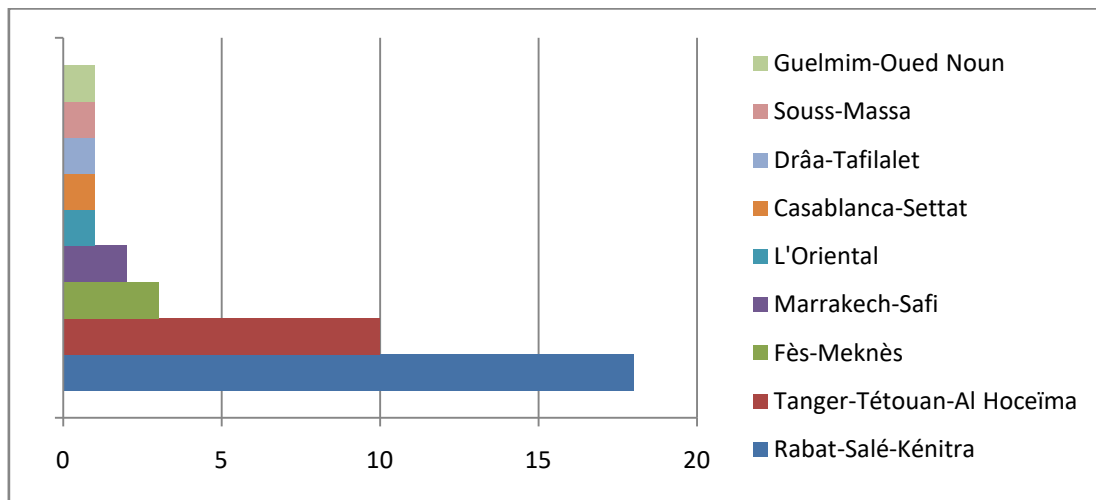


Figure 4 : Répartition des patients marocains selon l'origine géographique.

2. ETUDE CLINIQUE

2.1. Siège tumoral

Le siège tumoral connu chez 41 cas est comme suit :

-**Tête et cou** : 10 cas, comprenant la fosse nasale (1), naso-pharynx (2), loge ptérygoïde (1), fosse infra-temporale (3), orbite (1), paupière (1), langue (1), cou (2), maxillo-faciale (1), rétro-auriculaire (1) ;

-**Génito-urinaire** : 8 cas ;

-**Extrémités** : 13 cas, comprenant les membres supérieurs chez 2 cas et les membres inférieurs chez 11 cas ;

-**Autres localisations** : Abdomino-pelvienne chez 4 cas, paroi thoracique chez 1 cas, et médiastin moyen chez 1 cas (**Fig. 5**).

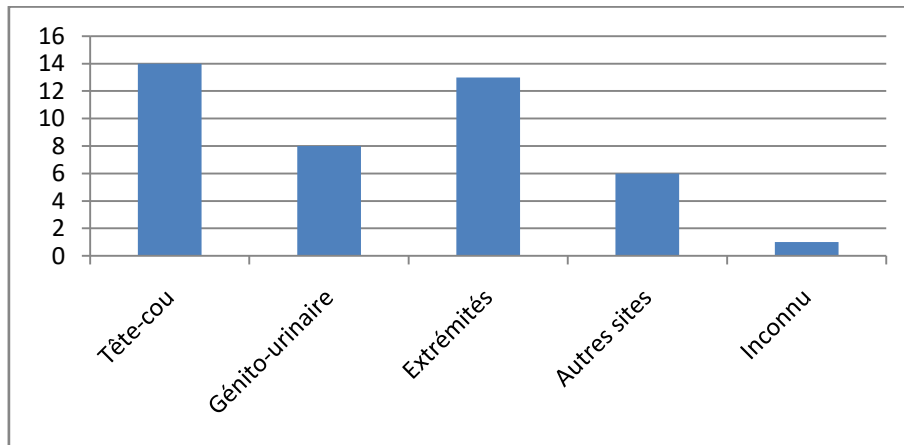


Figure 5 : Répartition des TMM selon leur siège.

2.2. Couverture médicale

Sur les 38 patients avec données complètes 35 sont assurés (**Fig. 6**).

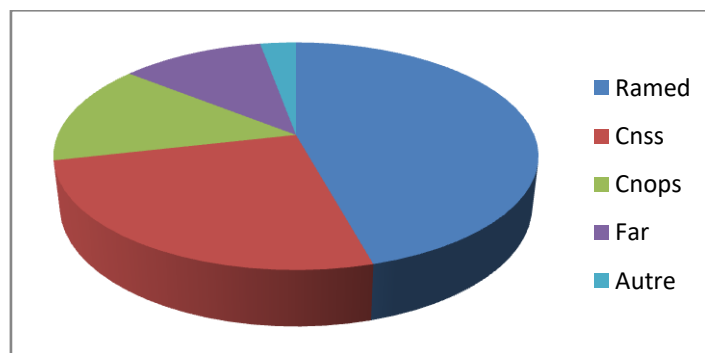


Figure 6 : Types de couverture médicale chez les patients assurés.

2.3. Délai diagnostique

Le délai diagnostique moyen calculé chez les 35 cas avec date de découverte signalée est de 14 semaines, avec un délai minimum de 1 semaine pour une TMM révélée par une masse abdomino-pelvienne, et maximum de 36 semaines pour une masse du coude.

2.4. Antécédents

Les antécédents personnels et familiaux étudiés chez 35 patients, sont sans particularités chez 19 d'entre eux, et chez les 16 autres différents antécédents sont rapportés (**Fig. 7**).

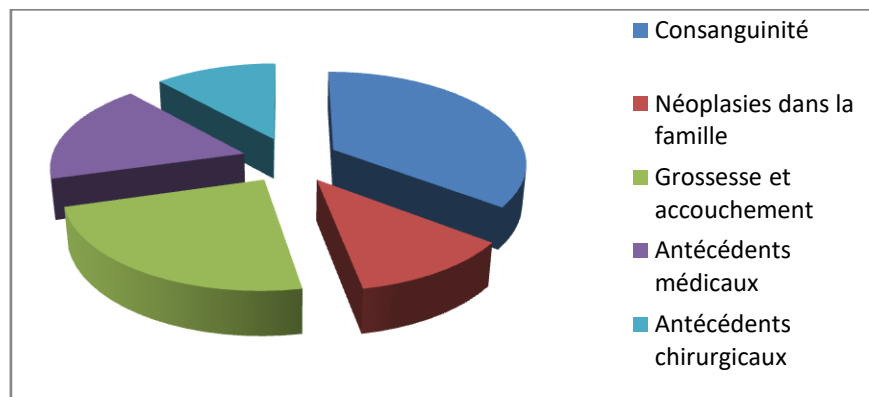


Figure 7: Principaux antécédents relevés chez nos patients.

Une consanguinité est rapportée chez 6 cas. Elle est de 1^{er} degré chez 3 cas avec masse mandibulaire, abdominal, et du bras, et de 2^{ème} degré chez un cas avec masse de la langue. Chez 2 cas avec grosse bourse et masse du coude le degré n'est pas précisé.

Deux cas localisés au niveau des extrémités présentent une néoplasie dans la famille, chez un oncle. Une grossesse non suivie et un accouchement non médicalisé sont notés chez 3 cas avec masse des extrémités (2) et rétro-auriculaire (1), et une prématurité chez 1 cas avec grosse bourse. Un cas avec grosse bourse était suivi pour une épilepsie et une patiente avec masse abdominale pour un xanthogranulome juvénile cutané multiple bénin. Un cas avec grosse bourse était hospitalisé pour un syndrome œdémateux mais non documenté.

Des antécédents chirurgicaux sont notés chez un cas avec masse abdominale ayant subi une décompression médullaire sur un processus pelvien puis perdu de vue pendant 2 ans, et chez un 2^{ème} cas avec masse abdominale récidivante réséquée à deux reprises.

2.5. Circonstances de découverte

Chez les 33 patients avec données sur la présentation clinique, nous avons retrouvé les éléments suivants selon la localisation des TMM :

- **Tête et cou** : une masse isolée de croissance progressive indolore rétro-auriculaire, 3 masses douloureuses localisées au niveau de la langue, cou et joue, 6 masses avec complication, dont 3 au niveau nasal avec encombrement et dysphagie et 3 maxillaires avec paralysie faciale, et 2 cas révélés par une exophtalmie avec masse orbito-palpébrale douloureuse et masse fronto-palpébrale empêchant l'ouverture oculaire (**Fig. 8**) ;

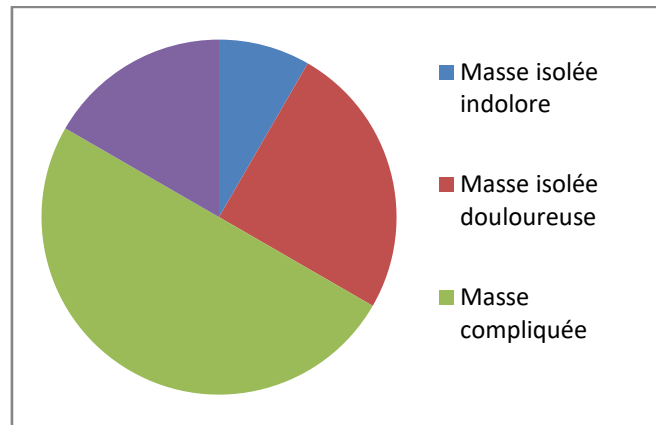


Figure 8 : Modes de révélation des TMM de la tête et du cou.

- **Région génito-urinaire** : une dysurie, hématurie et rétention urinaire sont retrouvées chez 3 cas. Une grosse bourse dure augmentant progressivement de volume, indolores chez 4 cas et douloureuse avec adénopathies inguinales bilatérales chez un cas (**Fig. 9**) ;

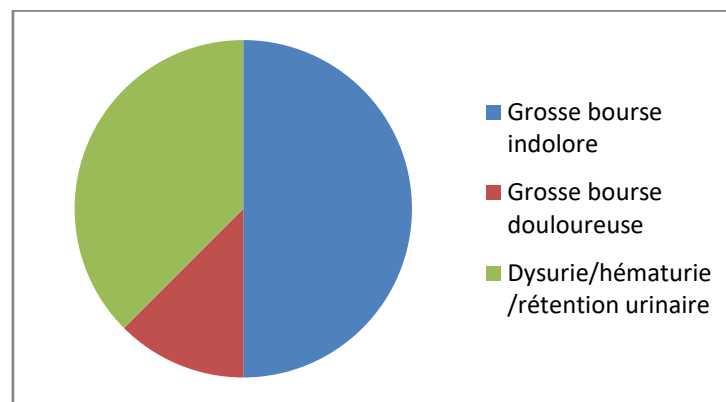


Figure 9 : Modes de révélation des TMM génito-urinaires.

- **Membres** : Les 12 cas avec données cliniques présentent une masse de croissance progressive, indolore chez 10 cas et douloureuse chez 2 cas. Deux cas avec masse de la fesse et inguinale présentent en plus une boiterie (**Fig. 10**) ;

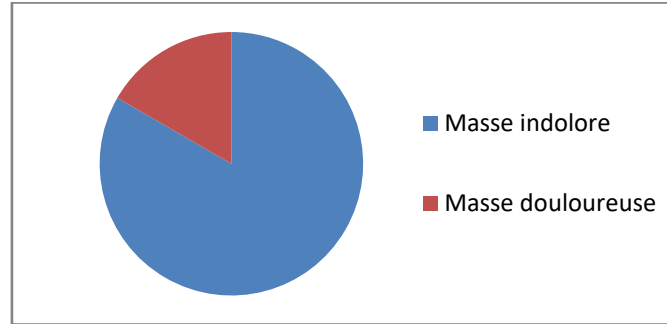


Figure 10 : Modes de révélation des TMM des membres.

- **Autres localisations** : Le mode de révélation a été retrouvé chez 4 cas, sous forme d'une masse abdominale de croissance progressive chez 3 cas ; isolée et indolore chez 2 cas et douloureuse compliquée d'un syndrome de queue de cheval chez le 3^{ème} cas ; et une forme localisée au niveau de la paroi thoracique révélée par une masse mammaire indolore d'évolution progressive (**Fig. 11**).

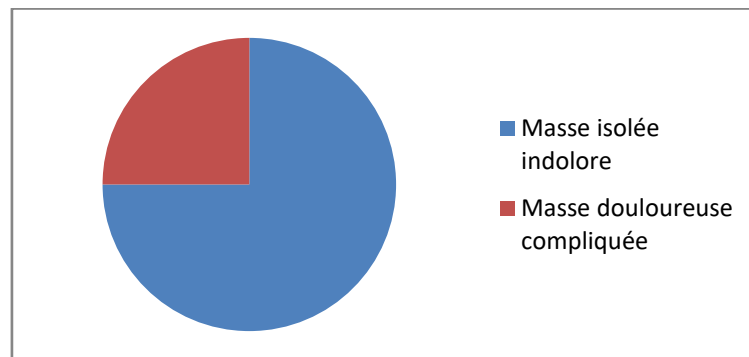


Figure 11 : Modes de révélation des TMM siégeant au niveau d'autres localisations.

2.6. Autres données de l'examen physique

Sur les 32 patients avec données complètes, une altération de l'état général a été signalée chez 3 patients avec masse de la langue, rétention urinaire et masse de la fesse, des adénopathies chez 4 patients ; inguinales bilatérales chez un patient avec grosse bourse, et cervicales chez 3 patients avec masse au niveau de la tête ; des troubles des

apprentissages chez un cas avec masse de la langue, une microcéphalie et infirmité motrice cérébrale chez un cas avec grosse bourse, et des taches café au lait chez deux patients avec masse de la langue et rétention urinaire (**Fig. 12**).

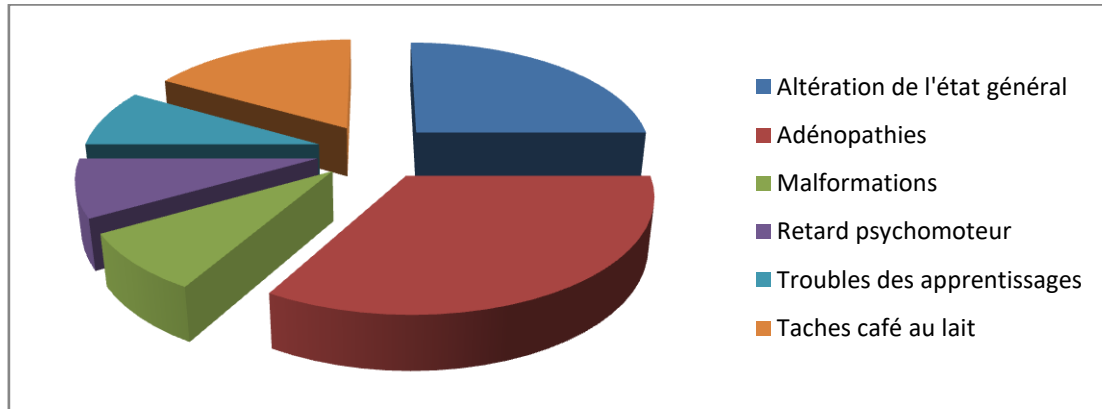


Figure 12 : Données de l'examen physique chez nos cas.

3. ETUDE PARACLINIQUE

3.1. Biologie

Sur les 38 dossiers avec données paracliniques complètes, tous les cas ont bénéficié d'un bilan biologique de base comprenant un hémogramme, électrolytes sanguines, urée et créatinine sanguines, enzymes hépatiques, phosphorémie, magnésémie, acide urique, calcémie et un bilan d'hémostase.

Des médullogrammes et des ponctions biopsies médullaires des crêtes iliaques bilatérales ont été réalisés chez 27 cas. La BOM trouve une infiltration par des blastes chez un cas avec grosse bourse, alors que les autres cas présentent tous des BOM d'aspect normal.

La recherche de marqueurs tumoraux a été réalisée chez 6 cas. Le dosage de l'alpha-protéine et béta-HCG était négatif chez 1 cas avec masse abdominale, 3 cas avec grosse bourse et 1 cas avec masse de la fesse. L'alpha-protéine et l'ACE étaient négatifs chez un patient avec une masse abdominale.

La ponction lombaire réalisée chez 4 cas, dont 3 localisés au niveau de la région tête-cou et une localisation abdominale, était normale.

Un ECBU a été réalisé chez 3 cas avec dysurie, chez 2 cas avec grosse bourse et 1 cas avec masse abdominale.

3.2. Radiologie

Les données des exploitations radiologiques ont pu être colligées chez 38 patients (**Fig. 13**).

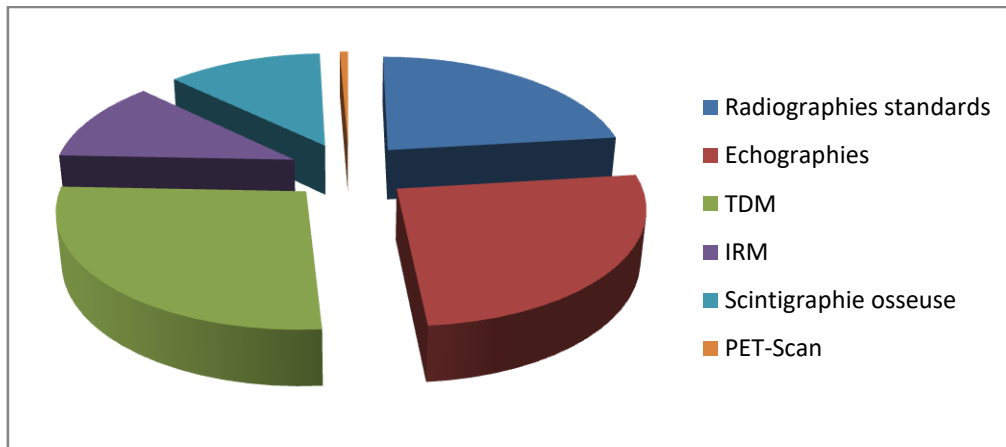


Figure 13 : Examens d'imagerie chez nos cas.

Selon la localisation initiale des tumeurs les examens radiologiques suivants ont été réalisés :

-Radiographies standards : Clichés thoraciques (29 cas) et des membres pour des masses au niveau de la fesse (1), pelvis (1), pied (2), bras (1) et du coude (1) (**Fig. 14**).

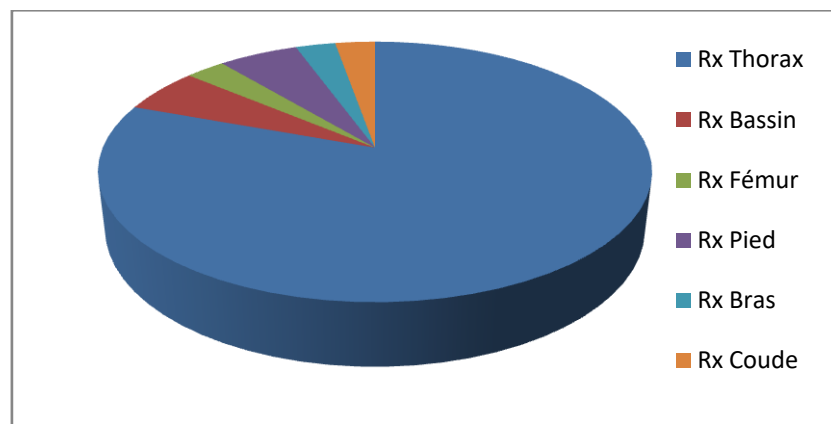


Figure 14 : Radiographies standards chez nos cas.

- Examens échographiques : Une échographie abdominale a été réalisée chez 4 cas avec masse abdomino-pelvienne, 3 cas avec dysurie, 5 cas avec grosse bourse, et chez 7 cas avec masse de la région tête-cou. Une échographie des parties molles a été demandée devant une masse de la tête et 9 masses des membres. Une échographie testiculaire a été réalisée chez 5

cas avec grosse bourse. Une échographie cervicale a été demandée devant 1 masse du cou et 2 masses du cavum. L'échographie mammaire a été réalisée chez une patiente avec masse mammaire. Une échographie trans-thoracique a été réalisée chez 3 cas (**Fig. 15**).

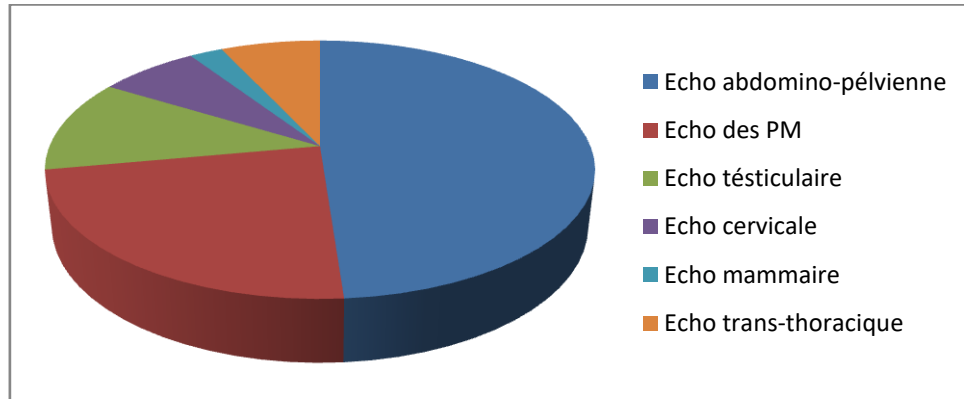


Figure 15 : Echographies réalisées chez nos cas.

- **Examens scannographiques** : 31 cas ont bénéficié d'une TDM (**Fig. 16**).

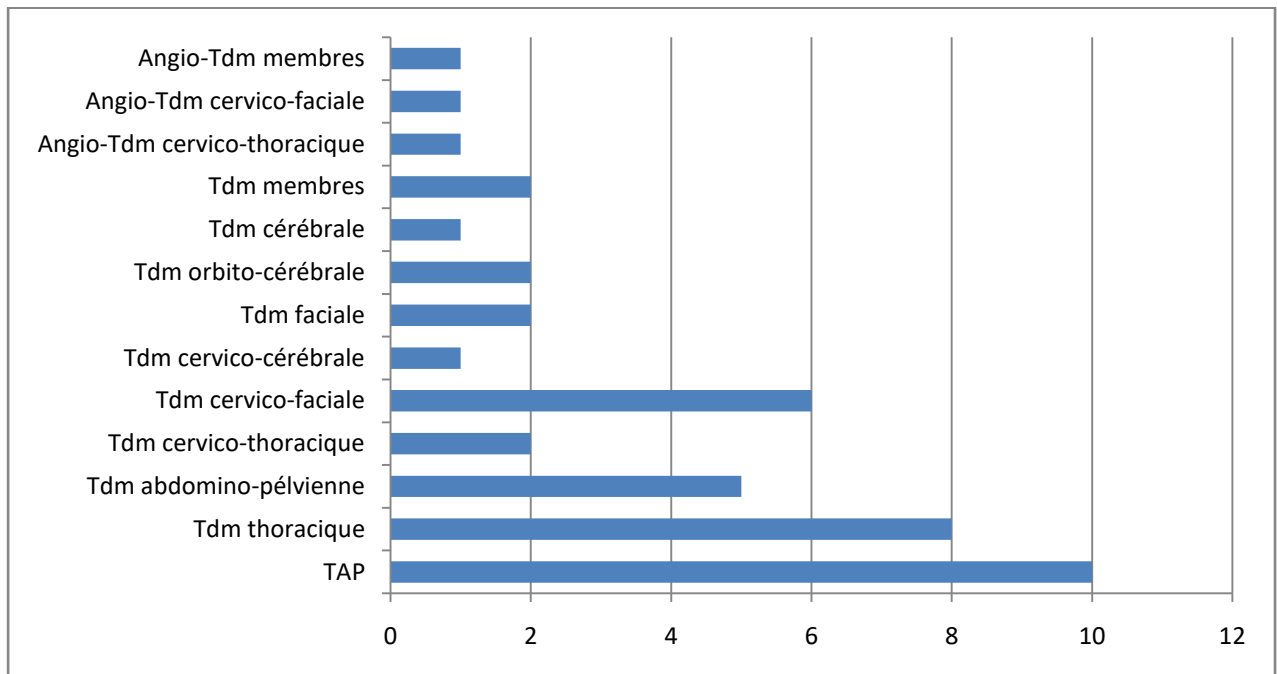


Figure 16 : TDM réalisées chez nos cas.

- **IRM** : 18 cas ont bénéficié d'une IRM : des membres chez 9 cas, cervico-faciale chez 5 cas, abdomino-pelvienne chez 3 cas et IRM cervico-cérébrale chez un cas avec extension endocrânienne (**Fig. 17**).

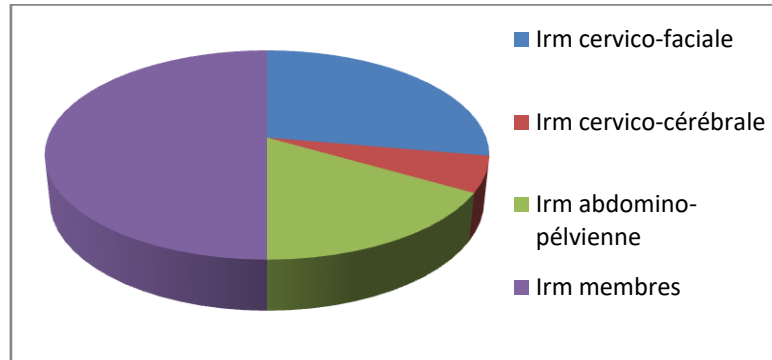


Figure 17 : IRM réalisées chez nos cas.

- **Scintigraphie osseuse** : Demandée chez 19 patients. Elle était normale chez 16 cas, et retrouvait des métastases osseuses chez 3 cas.

- **PET scan** : Réalisé en France chez une patiente avec masse ptérygo-maxillaire.

3.3. Classification TNM

Le stade TNM a pu être établi en entier chez 29 cas (**Tableau 2**).

Tableau 2. : Classification TNM des TMM dans notre étude

Tumeur			Nodule		Métastase	
TMM			TMM		TMM	
T1	a	4 cas	N0	29 cas	M0	32 cas
	b	7 cas				
T2	a	4 cas	N1	9 cas	M1	4 cas
	b	17 cas				
Tx		10 cas	Nx	10 cas	Mx	6 cas

25 cas (65,8%) étaient localisés au moment du diagnostic, 9 cas (23,7%) présentaient des métastases ganglionnaires et 4 cas (10,5%) des métastases à distance (**Fig. 18**).

Les adénopathies étaient cervicales chez 5 cas localisées au niveau de la région tête-cou, médiastinales chez un cas avec masse de la fesse, épi-trochléennes chez une masse du coude, et inguinales chez deux cas avec grosse bourse.

Trois cas avec localisation tête-cou (2) et de la fesse (1) présentaient des métastases pulmonaires, deux cas avec localisation tête-cou et de la fesse des métastases osseuses, et un cas avec grosse bourse des métastases médullaires.

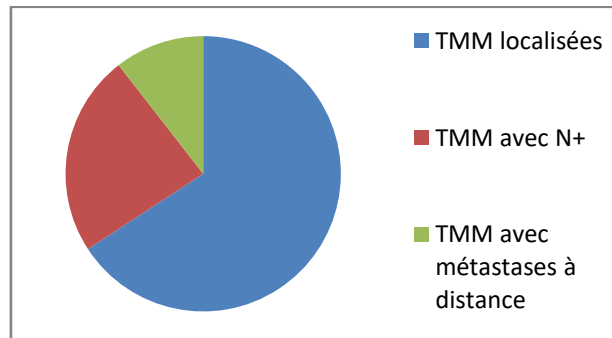


Figure 18 : Répartition des TMM selon l'extension tumorale. N+, nodule positif.

4. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

4.1. Prélèvements

L'examen anatomopathologique a porté sur 35 biopsies, 8 biopsies-exérèses et 12 pièces opératoires.

4.2. Etude macroscopique

Une description macroscopique a été retrouvée chez 15 cas.

4.2.1. Localisation

Les pièces d'exérèse ont porté sur des tumeurs localisées au niveau des extrémités (4 cas), au niveau de la tête (2 cas), de la région scrotale (4 cas : orchidectomie), de la vessie avec résection vésicale partielle (2 cas), au niveau abdominal (2 cas : pariétal et rétropéritonéal) et de la région retro-mammaire (1 cas) (**Fig. 19**).

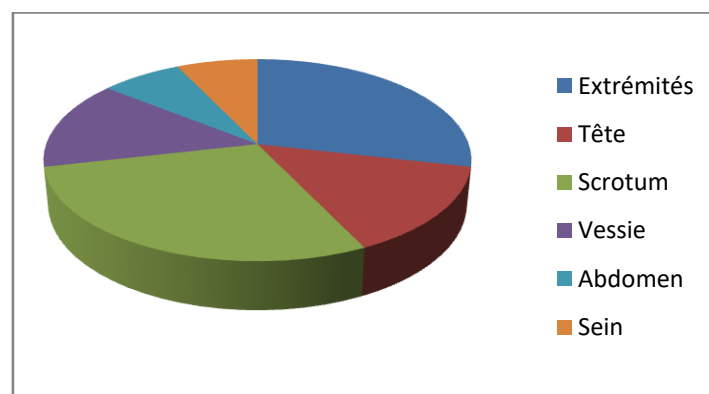


Figure 19 : Localisations des pièces d'exérèse.

4.2.2. Orientation

L'orientation des pièces d'exérèse était précisée chez 10 parmi les 15 cas étudiés.

4.2.3. Etat des pièces

10 pièces étaient entières et 5 fragmentées.

4.2.4. Taille et poids

La taille était signalée chez 14 cas, avec une moyenne de 6,5 cm de grand axe et le poids chez 6 cas avec une moyenne de 131 grammes.

4.2.5. Aspect macroscopique

- **Aspect bourgeonnant** : chez 2 cas, en grappe de raisin au niveau d'une localisation vésicale et encéphaloïde au niveau du pied ;
- **Aspect nodulaire** : ± bien limité, ferme et blanc-jaunâtre chez 4 masses abdominales, palpébrale (1), rétro-mammaire (1), du coude engainant un filet nerveux (1), et blanc-grisâtre, élastique avec foyers hémorragiques au niveau de 4 orchidectomies (**Fig. 20**).

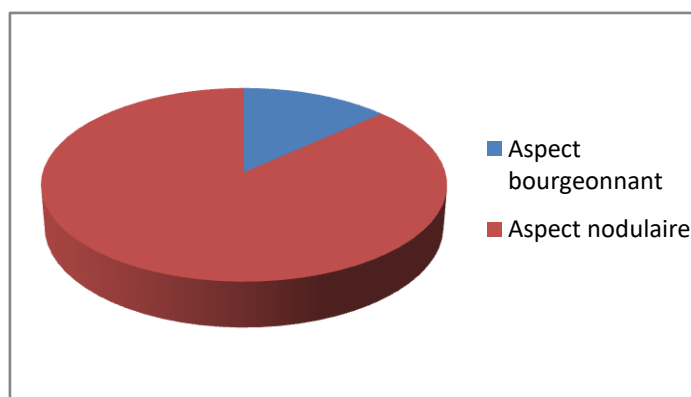


Figure 20 : Aspect macroscopique des cas étudiés.

4.3. Etude microscopique

4.3.1. Types histologiques de TMM retrouvées

L'étude histologique des 42 patients inclus a permis d'identifier différents types histologiques selon le tissu reproduit (**Tableau 3**). Les deux principaux groupes histologiques colligés correspondent aux RMS avec 25 cas soit 60% de l'ensemble des TMM et 17 TMM non RMS soit 40% (**Fig. 21**).

Tableau 3. Types histologiques des TMM incluses dans notre étude

Groupe histologique	Type histologique	Sous-type histologique	Nombre
Tumeurs du muscle squelettique	Rhabdomyosarcome	Embryonnaire	20
		Alvéolaire	3
Tumeurs fibroblastiques et myofibroblastiques	Fibrosarcome infantile	-	1
	Sarcome fibromyxoïde de bas grade	-	1
	Fibroblastome à cellules géantes	-	1
	PMMTI	-	1
Tumeurs des gaines nerveuses	MPNST	Classique	1
		Epithélioïde	1
Tumeurs de différenciation incertaine	Sarcome d'Ewing extra-osseux	Classique	1
		Atypique	7
	Synoviosarcome	Monophasique	1
	Tumeur rhabdoïde maligne	-	1
Sarcomes indifférenciés	Sarcome pléomorphe indifférencié	-	1

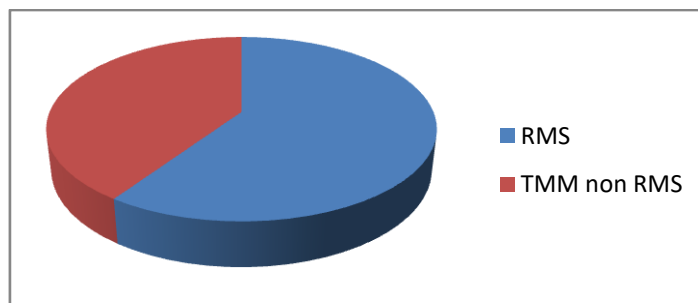


Figure 21 : Prévalence des RMS et des TMM non RMS dans notre série.

Parmi les 25 RMS colligés, 23 sont de sous-type histologique connu. Il s'agit de 20 RMS embryonnaires ; dont 1 cas botryoïde vésico-prostatique, et 4 formes à cellules fusiformes, dont 2 paratesticulaires, 1 cervicale et 1 abdominale ; et 3 RMS alvéolaires ; dont une forme typique de la cuisse, et de 2 cas à architecture compacte du coude et de la tête (**Fig. 22**).

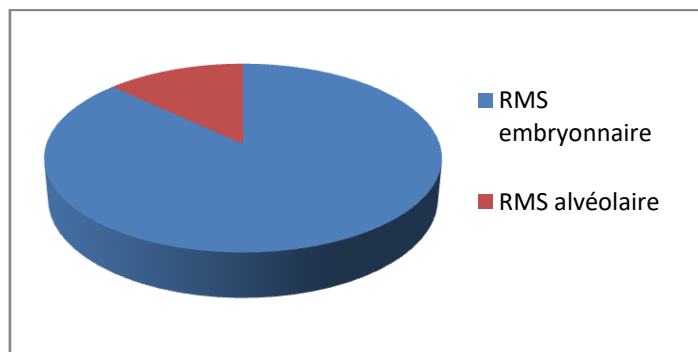


Figure 22 : Répartition des RMS selon le sous-type histologique.

Les 17 cas de TMM non RMS diagnostiqués correspondent :

- Sarcomes d'Ewing (SE) extra-osseux** : 8 cas dont 5 au niveau des extrémités, 1 de la tête, 1 abdominal et 1 médiastinal ;
 - Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST)** : 2 cas au niveau du cou et du pli du coude ;
 - **Synoviosarcome (SS)** : 1 cas au niveau du pied ;
 - **Tumeur rhabdoïde maligne (TRM)** : 1 cas de localisation rétro-auriculaire ;
 - **Fibrosarcome infantile (FI)** : 1 cas de siège non signalé ;
 - **Sarcome fibromyxoïde de bas grade (SFMBG)** : 1 cas de localisation abdominale ;
 - **Fibroblastome à cellules géantes (FCG)** : 1 cas au niveau du bras ;
 - **Tumeur mésenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI)** : 1 cas au niveau de la plante du pied ;
 - **Sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade (UHGPS)** : 1 cas au niveau du bras
- (Fig.23).

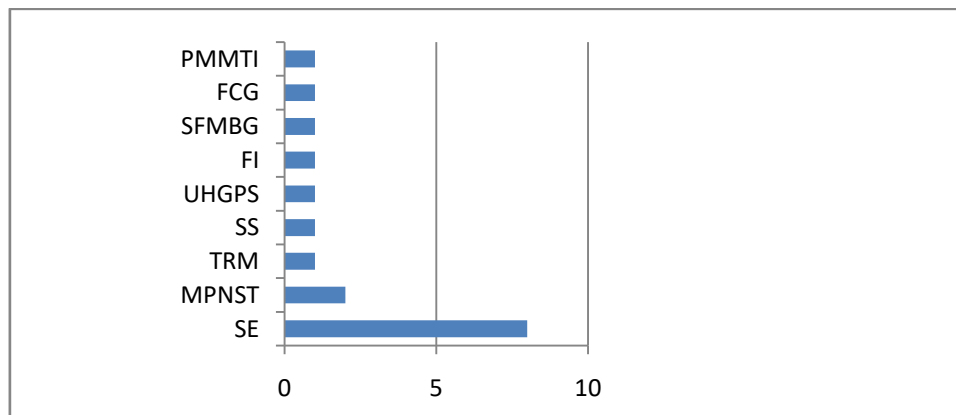


Figure 23 : Répartition des TMM non RMS selon le sous-type histologique.

4.3.2. Répartition des types de TMM selon le siège

Parmi les 25 RMS colligés, 44% se localisent au niveau de la région tête-cou ; dont 7 paraméningés, 2 non paraméningés et 2 orbitaires ; et 32% au niveau génito-urinaire avec 5 RMS paratesticulaires et 3 vésico-prostatiques. 2 RMS présentent une localisation abdominale, et un siège au niveau du thoracique. Sur les 16 TMM non RMS avec siège

connu, 10 cas siègent au niveau des extrémités, 3 cas au niveau de la région tête-cou et 3 cas au niveau du tronc ; 2 abdominaux et 1 médiastinal (**Fig. 24**).

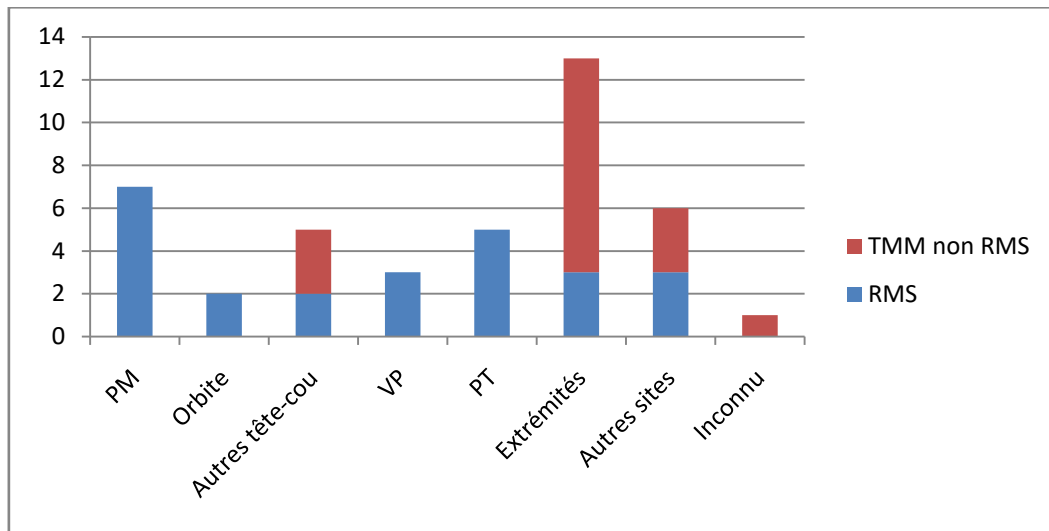


Figure 24 : Répartition des RMS et TMM non RMS selon la localisation.

4.3.3. Répartition des types de TMM selon l'âge

L'âge moyen au moment du diagnostic des RMS est de 6 ans, et de 8,1 ans pour les TMM non RMS. Un pic de fréquence des RMS est noté entre 5 et 9 ans, et entre 10 et 14 ans pour les TMM non RMS (**Fig. 25**).

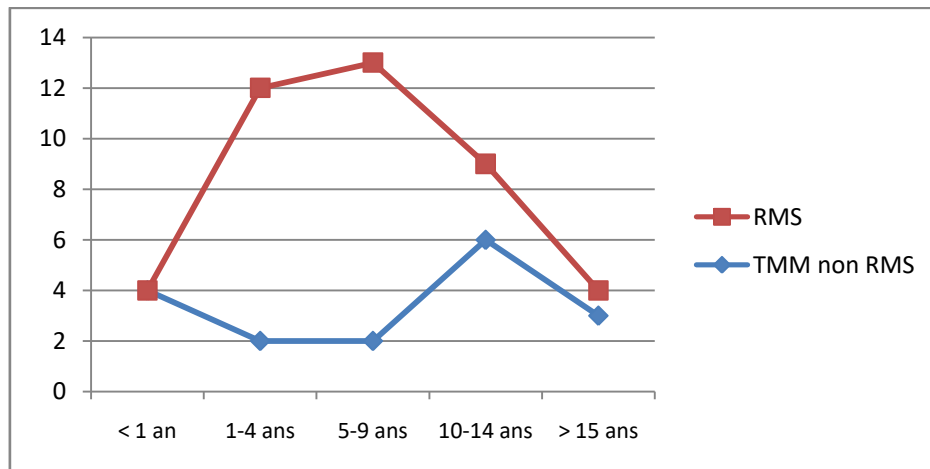


Figure 25 : Répartition des RMS et TMM non RMS selon les groupes d'âge.

4.3.4. Répartition des types de TMM selon le sexe

Le sexe ratio H/F pour les RMS est de 2,1, et de 0,9 pour les TMM non RMS (**Fig. 26**).

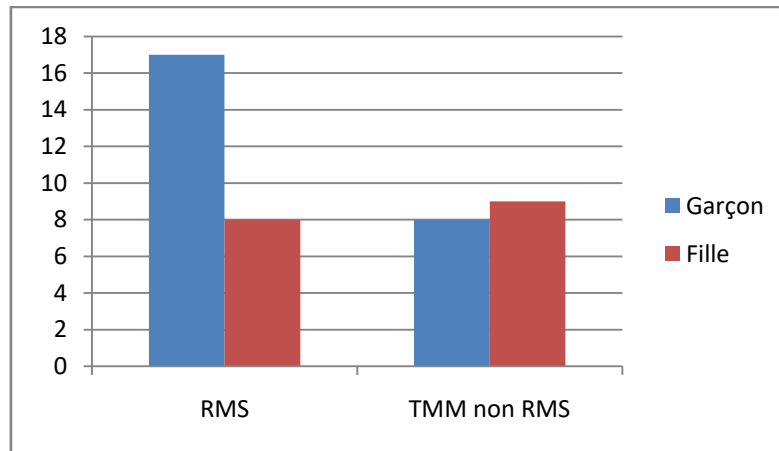


Figure 26 : Répartition des RMS et TMM non RMS selon le sexe.

4.3.5. Etude morphologique des types de TMM

4.3.5.1. Etude morphologique des RMS

L'étude des lames colorées à l'hématéine-éosine a compris les éléments suivants :

- Architecture** : une alternance de zones cellulaires denses et de zones myxoïdes faiblement cellularisées est retrouvée chez 9 cas, une organisation en faisceaux chez 8 cas, un aspect polypoïde avec couche cambiale sous-épithéliale évoquant un RMS botryoïde chez 1 cas, et une architecture alvéolaire chez 1 cas évoquant un RMS alvéolaire classique ;
- Aspect des cellules** : une différenciation musculaire striée est notée chez 11 cas, des rhabdomyoblastes dégénératifs chez 2 cas après chimiothérapie, et des cellules rondes éosinophiles avec atypies cytonucléaires chez 14 cas ;
- **Activité mitotique** : importante (5 cas), modérée (3 cas) et faible (2 cas) ;
- **Nécrose** : chez 4 cas ;
- **Limites d'exérèse** : saines (4 cas) et pathologiques (3 cas).

4.3.5.2. Etude morphologique des TMM non RMS

L'étude microscopique des lames colorées à l'hématéine-éosine retrouve chez 5 sarcomes d'Ewing parmi les 8 cas étudiés une architecture en nappes diffuses avec chez 7 cas de petites

cellules rondes homogènes, une forme atypique chez un cas, et un aspect en rosette chez un autre cas. Une nécrose est présente chez 5 cas.

Le synoviosarcome est de type monophasique à cellules fusiformes homogènes.

Les deux MPNST retrouvées correspondent à une forme classique à cellules fusiformes et une forme épithélioïde avec en plus de cellules épithélioïdes organisées de manière lobulée.

La TRM se caractérise par des cellules polymorphes, atypiques, à index mitotique élevé organisées en nappes diffuses et présence de nécrose.

Les tumeurs fibroblastiques ; FI, SFMBG, FCG et PMMTI ; présentent des cellules fusiformes.

Le sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade (UHGPS) présente des cellules fusiformes à index mitotique élevé, organisées en faisceaux.

Le grade histologique a été précisé chez la PMMTI et la MPNST épithélioïde (**Tableau 4**).

Tableau 4. Etude histologique des TMM non RMS

TMM non RMS		SE (8)	MPNST (2)	TRM (1)	SS (1)	FI (1)	SFMBG (1)	FCG (1)	PMMTI (1)	UHGPS (1)
Archi.	Nappes	+ (5)		+			+		+	
	Lobulée	+ (2)	+ (1)							
	Faisceaux	+ (1)						+		+
Cellules	Rondes	+ (7)		+					+	
	Rondes-fusiformes	+ (1)								
	Fusiformes		+ (1)		+	+	+	+	+	+
	Épithélioïdes		+ (1)							
	Polymorphes			+						
	Rosette	+ (1)								
IM	Bas	+ (1)	+ (1)			+	+	+	+	
	Modéré	+ (3)								
	Élevé	+ (1)		+						+
Nécrose	+ (5)		+ (1)						+	
Grade histo.			2FNCLCC et COG (1)						2 FNCLCC et 3 COG	
Limites d'exérèse	Saines	+ (1)					+			
	Patho.		+ (1)	+						

4.4. Etude immunohistochimique

4.4.1. Immunomarquage des RMS

Une immunohistochimie a été réalisée chez 17 parmi les 25 RMS étudiés. Tous ont été testés pour la myogénine, qui est positive chez 16 d'entre eux, et le marquage par la desmine est positif chez 14 parmi les 16 cas testés. Tous les cas testés pour la vimentine sont positifs. Le marquage par la MyoD1 étudié chez un cas est positif. Un marquage positif par l'AML,

PS100, synaptophysine, et CD99, est retrouvé chez certains cas. Le marqueur de prolifération Ki67 est positif chez les 5 cas testés (**Tableau 5**).

Tableau 5. Résultats de l'étude immunohistochimique des RMS

Marqueur IHC	Total des cas testés	Nombre de cas positifs
Vimentine	5	5
Desmine	16	14
Myogénine	17	16
AML	5	4
EMA	4	0
Cytokératine AE1/AE3	4	0
MyoD1	1	1
PS100	9	1
Chromogranine	2	0
Synaptophysine	3	3
NSE	1	0
CD45	4	0
CD99	7	1
CD56	1	0
CD20, CD10, CD3	3	0
CD117	1	0
HMB45	1	0
Ki67	5	5

4.4.2. Immunomarquage des TMM non RMS

Une étude immunohistochimique a été réalisée chez les 17 TMM non RMS retrouvées. Chez les 8 cas avec sarcome d'Ewing, un marquage membranaire positif avec le CD99 est retrouvé. Sur les 3 cas testés pour la vimentine, deux sont positifs (**Tableau 6**).

Tableau 6. Résultats de l'étude immunohistochimique des sarcomes d'Ewing

Marqueur IHC	Nombre de cas testés	Nombre de cas positifs
CD99 membranaire	8	8
Vimentine	3	2
Desmine, Myogénine	6	0
AML	3	2
Chromogranine A	5	3
PS100	4	2
Synaptophysine	4	0
NSE	2	2
Cytokératine AE1/AE3	5	2
EMA	3	1
Ki67	2	2
CD34	4	1
CD117	3	1
CD45 (LCA)	2	0

Les résultats IHC disponibles chez toutes les TMM non RMS sauf pour le FI objectivent :

- **Tumeur rhabdoïde maligne (TRM)** : marquage négatif pour l'INI1 ;
- **Sarcome pléomorphe indifférencié (UHGPS)** : absence d'expression des marqueurs myogénine, desmine, h-Caldesmone et CD34 ;
- **Synoviosarcome monophasique (SS)** : marquage positif avec le BCL2, CD99 et EMA ;
- **MPNST** : les deux cas sont marquées par la protéine S100 ;
- **PMMTI** : expression de la vimentine, CD99 et du TLE1 ;
- **SFMBG** : marquage pour l'AML négatif ;
- **FCG** : expression de la vimentine et du CD34 (**Tableau 7**).

Tableau 7. Résultats immunohistochimiques des autres types de TMM non RMS

Type histologique	IHC
TRM	Vimentine/ AE1-AE3/ EMA/ AML + Myogénine/ HMB45/ INI1/ Synaptophysine/ S100/ MSA -
UHGPS	AML/ S100 + ; CD34/ Myogénine/ Desmine/ h-Caldesmone - ; Ki67 : 20%
SS monophasique	AML/ Desmine/ AE1-AE3/ CD34 - S-100/ EMA/ BCL2/ CD99 + ; Ki67+: 30-40%
EMPNST	Vimentine/ S-100/ AE1-AE3/ CAM5.2/ CD99/ NSE + Desmine/ Myogénine/ HMB45/ P63/ AML/ EMA/ TLE1 - ; Ki67: 20-30%
PMMTI	Vimentine/ CD99/ TLE1 + ; Ki67+: 40% AML/ MSA/ Desmine/ Myogénine/ MyoD1/ S-100/ AE1-AE3/ CD34/ HMB 45/ EMA -
SFMBG	EMA/ MSA/ ALK/ Desmine/ CD34 + ; AML/ S-100 -
MPNST	S-100/ Desmine/ Myogénine/ EMA + ; Ki67: 40%
FCG	Vimentine/ CD99/ TLE1/CD34 + ; AML/ MSA/ ALK1/ Desmine/ CAM5.2/ S-100/ EMA/ β -catenin/ Ki67 -

4.5. Etude moléculaire

Une étude FISH a été réalisée chez 4 TMM non RMS :

- Un sarcome d'Ewing n'ayant pas bien répondu à la chimiothérapie avec 1^{ère} relecture évoquant un sarcome granulocytique, a été confirmé par une translocation EWS positive ;
- L'élimination des diagnostics de fibrosarcome infantile, ETV6 négative, et de synoviosarcome, SYT négative, a permis de retenir le diagnostic de PMMTI ;
- Le diagnostic du sarcome fibromyxoides de bas grade a été confirmé par la présence de la translocation FUS ;
- Le diagnostic de fibroblastome à cellules géantes a été retenu après élimination du diagnostic de fibrosarcome infantile vu l'absence de translocation ETV6 (**Tableau 8**).

Tableau 8. Résultats de l'étude FISH

Diagnostic	Résultat Fish	Laboratoire
Sarcome d'Ewing	EWS+	IGR
PMMTI	SYT et ETV6 -	SJCRH
SFMBG	FUS+	SJCRH
FCG	ETV6 -	SJCRH

4.6. Difficulté du diagnostic histologique

4.6.1. Nombre et types de prélèvements nécessaires pour le diagnostic

19 parmi les 25 RMS étudiés ont bénéficié d'une biopsie ou biopsie-exérèse première, qui a permis d'établir le diagnostic.

Le recours à une 2^{ème} biopsie a concerné 5 RMS, 2 cas au niveau de la parotide et de la cuisse dont la 1^{ère} biopsie retrouve une lésion non maligne discordante avec la clinique, une masse fronto-palpébrale avec mauvaise réponse au traitement, et une masse du cou par manque de matériel pour un marquage immunohistochimique supplémentaire.

Le diagnostic a été posé d'emblée sur pièce opératoire chez 6 RMS localisés au niveau scrotal (4 cas), au niveau abdominal (1 cas) et vésical (1 cas).

Les 17 TMM non RMS ont toutes bénéficié d'une biopsie ou biopsie-exérèse première, qui a permis de poser le diagnostic chez 15 cas.

Une 2^{ème} biopsie ou biopsie-exérèse était nécessaire chez 3 TMM non RMS. Un sarcome d'Ewing de la fesse pour confirmer une localisation secondaire pulmonaire, un sarcome d'Ewing abdominal avec 1^{ère} biopsie retrouvant une lésion non maligne discordante avec la clinique, et un SFMBG récidivant.

2 TMM non RMS étaient diagnostiquées sur pièce opératoire, au niveau de l'abdomen et du bras (**Tableau 9**).

Tableau 9. Différents prélèvements réalisés et types sur lesquels le diagnostic a été posé. BE, biopsie-exérèse et PO, pièce opératoire

	Nombre de biopsies	Nombre de BE	Nombre de PO	Diagnostic sur Biopsie	Diagnostic sur BE	Diagnostic sur PO
RMS	22	1	10	18	1	6
TMM non RMS	13	7	2	10	5	2

4.6.2. Indications et concordance des relectures histologiques

25 TMM ont été diagnostiquées sans recours à une relecture. Une relecture a concerné 7 RMS et 10 TMM non RMS.

* Les raisons de la relecture des RMS sont :

-Mauvaise réponse au traitement : chez 3 cas. Deux processus de la langue et paraméningé dont le diagnostic de RMS embryonnaire posé dans un LPM est confirmé à l'HER, et un processus du cou évoquant après 1^{ère} lecture à l'HER une TMM à cellules fusiformes difficile à classer chez qui la relecture au SJCRH retrouve un RMS à cellules fusiformes ;

- Doute diagnostique : chez 3 cas. Deux processus paraméningé et du coude diagnostiqués dans un LPM respectivement comme RMS embryonnaire et sarcome ostéogène et chondrogène dont la relecture à l'HER retrouve chez les deux cas un RMS alvéolaire. Une masse de la cuisse évoquant une lésion bénigne dans un LPM et après relecture à l'HER, et chez qui une 2^{ème} biopsie a permis d'établir le diagnostic de RMS embryonnaire ;

-Etude des limites d'exérèse : relecture à l'HER d'une pièce d'orchidectomie, dont le diagnostic de RMS embryonnaire a été établi dans un LPM ;

* Les indications d'une relecture des TMM non RMS sont comme suit :

-Mauvaise réponse au traitement : un processus inguinal diagnostiqué initialement dans un LPM comme un sarcome d'Ewing et ayant présenté une mauvaise réponse au traitement, a été relu à l'HER avec évocation d'un sarcome granulocytique, puis à l'IGR avec étude FISH, ce qui a permis de confirmer le diagnostic de sarcome d'Ewing ;

-Doute diagnostique : un processus maxillo-facial diagnostiqué comme sarcome granulocytique dans un LPM, et chez qui la relecture à l'HER retrouve un sarcome d'Ewing ;

-Confirmation diagnostique : chez 3 cas. Une relecture à l'HER d'une biopsie d'un processus du pied confirme le diagnostic de sarcome d'Ewing posé dans un LPM. Les

diagnostics d'EMPNST du coude et de sarcome d'Ewing de la fesse avec localisation secondaire pulmonaire évoqués à l'HER, sont confirmés par la relecture au SJCRH ;

-Manque de techniques diagnostiques complémentaires : chez 5 cas relus dans le SJCRH. Par manque de marqueurs immunohistochimiques spécifiques, dans le cas de la tumeur rhabdoïde maligne (INI1) et du sarcome pléomorphe indifférencié, et de techniques cytogénétiques dans le cas des PMMTI, FCG et SFMBG (**Tableaux 10 et 11**).

Tableau 10. Niveau de concordance des relectures histologiques

	Diagnostic concordant	Désaccord majeur	Désaccord mineur
RMS	4	0	3
TMM non RMS	4	1	5

Tableau 11. Diagnostics histologiques des TMM discordants

Désaccord	Diagnostic initial	Lieu	Diagnostic final	Lieu
Majeur	Tumeur myofibroblastique inflammatoire	HER	FCG	SJCRH
Mineur	RMS embryonnaire	LPM	RMS alvéolaire	HER
	Ostéosarcome ostéogène et chondrogène	LPM	RMS alvéolaire	HER
	TMM à cellules fusiformes	HER	RMS à cellules fusiformes	SJCRH
	Sarcome granulocytique	HER	Sarcome d'Ewing	IGR
	TMM indifférenciée	HER	Tumeur rhabdoïde maligne	SJCRH
	Leiomyosarcome	HER	UHGPS	SJCRH
	Fibrosarcome infantile	HER	PMMTI	SJCRH
Myxofibrosarcome	HER	SFMBG	SJCRH	

5. STRATIFICATION DU RISQUE DES TMM

5.1. Stade pré-thérapeutique des RMS

Il a pu être déterminé chez 24 cas. Le stade 3 est retrouvé chez 10 cas (**Fig. 27**).

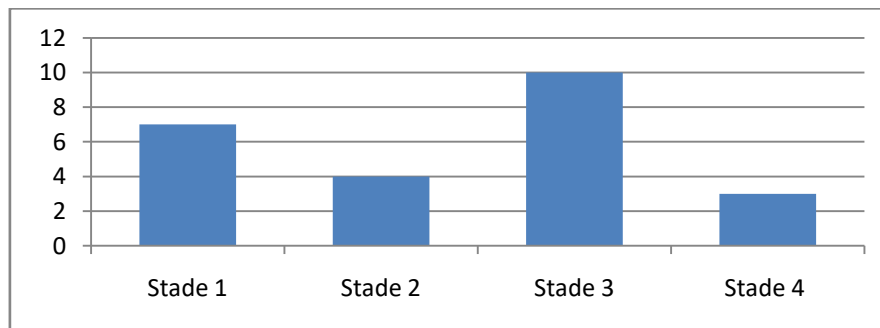


Figure 27 : Stades pré-thérapeutiques des RMS.

5.2. Groupe patho-chirurgical des RMS

Le groupe patho-chirurgical de l'Intergroup Rhabdomyosarcome Study Group (IRSG), a pu être déterminé chez 24 RMS. Le groupe IRS III comprend 14 cas (**Fig. 28**).

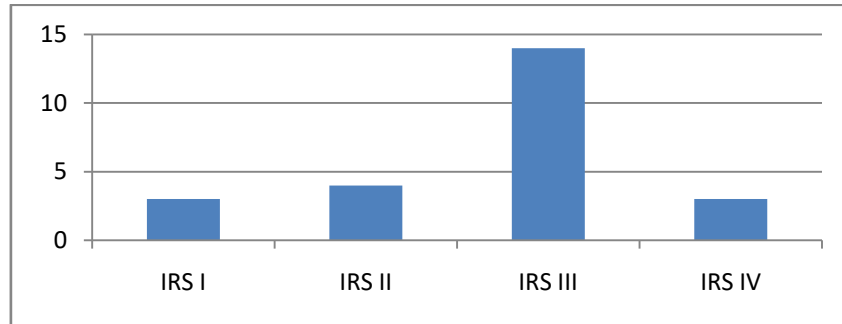


Figure 28 : Groupes IRS patho-chirurgicaux des RMS.

5.3. Niveau de risque des RMS

Il a pu être déterminé chez 24 cas. La moitié des cas sont de risque intermédiaire (**Fig. 29**).

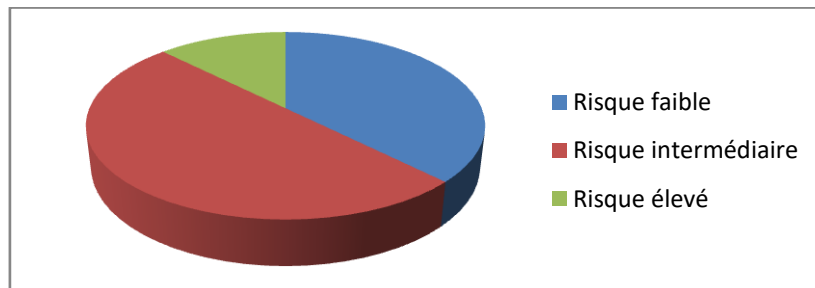


Figure 29 : Niveaux de risque des RMS.

5.4. Groupe patho-chirurgical des TMM non RMS

Le groupe IRS déterminé chez 12 cas, retrouve 5 patients avec groupe III, 4 de groupe I, 2 de groupe II et 1 de groupe IRS IV (**Fig. 30**).

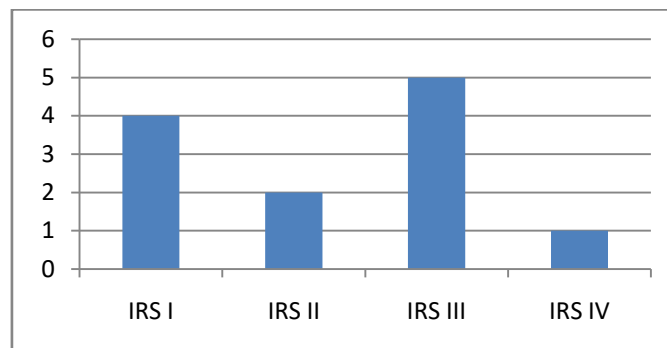


Figure 30 : Groupe IRS des TMM non RMS.

5.5. Niveau de risque des TMM non RMS

Il a été déterminé chez 2 TMM non RMS, vu la non disponibilité du grade histologique chez les 15 autres cas. Il s'agit d'une tumeur maligne des gaines nerveuses de type épithélioïde (EMPNST) de risque intermédiaire, classée grade II par le système du Children Oncology Group (COG) et de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), et d'une tumeur mésenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI) de haut risque et classée grade III du COG et grade II de la FNCLCC.

6. DONNEES THERAPEUTIQUES

6.1. Chimiothérapie

6.1.1. RMS

Sur les 23 patients avec données thérapeutiques tous ont bénéficiés d'une chimiothérapie (CMT). La CMT a constitué le seul traitement au moment de l'étude chez 7 patients. Il s'agit d'un RMS de la langue avec bonne évolution sous CMT, de 3 RMS métastatiques, et chez les 3 autres cas une chirurgie post-chimiothérapie était prévue. Une CMT néoadjuvante suivie d'une RT a été administrée chez 3 cas, une CMT adjuvante après chirurgie première chez 6 cas et une CMT néoadjuvante et adjuvante chez 5 cas. Une CMT palliative a été administrée d'emblée chez 2 RMS métastatiques et après échec du traitement chez 3 autres cas. Les protocoles adoptés sont soit le MMT 2005 ou le MMT 95. Le protocole MMT 2005 a été adopté chez 7 patients de faible risque (**Tableau 12**). Deux patients avec RMS naso-génien et forme métastatique de la parotide ont reçu des cures IVA avant un changement de protocole vers une CMT de 2^{ème} ligne à base de l'association Carbo+Adria et une CMT palliative respectivement, vu une mauvaise réponse au traitement initial.

Tableau 12. RMS traités selon le protocole RMS 2005. BR, bas risque ; ttt, traitement

Cas	Siège	Groupe IRS	Niveau de risque	Nombre cures IVA reçues	Sous ttt/ttt fini	Nombre cures à totaliser
2	Abd-pelv	I	BR	9	Ttt fini	-
3	Langue	III	BR	7	Ttt fini	-
7	PT	II	BR	9	Ttt fini	-
11	PT	III	BR	3	Sous ttt	9
12	PT	II	BR	9	Ttt fini	-
20	PT	I	BR	6	Ttt fini	-
22	Sein	I	BR	9	Ttt fini	-

Le protocole MMT 95 a été adopté d'emblée chez 9 patients et en 2^{ème} intention après échec du traitement par IVA seule chez 4 patients (**Tableau 13**).

Tableau 13. RMS traités selon le protocole MMT 95. CMT, chimiothérapie ; BR, bas risque ; RS, risque standard ; HR, haut risque

Cas	Siège	Groupe IRS	Niveau de risque	Cures reçues	Sous CMT/CMT finie/Décès	Cures restantes
1	VP	III	RS	3IVA+2CEV+3IVE	CMT finie	-
4	CT	III	RS	4IVA+3CEV+3IVE	Décès	-
6	Orbite	III	BR	3 cycles IVA+CEV+IVE	CMT finie	-
10	PT	IV	HR	1 cycle IVA+CEV+IVE	Sous CMT palliative	-
13	PM	III	RS	2IVA+2CEV+2IVE	Sous CMT	1IVA
14	PM	III	RS	3 cycles IVA+CEV+IVE	CMT finie	-
16	VP	III	RS	3IVA, CEV+IVE+IVA, CEV du 2 ^{ème} cycle	Sous CMT	IVE et IVA du 2 ^{ème} cycle
17	Cuisse	III	RS	2 cycles IVA+CEV+IVE (reçu IVA du 2 ^{ème} cycle)	Sous CMT	CEV et IVE du 2 ^{ème} cycle
18	Orbite	II	BR	3 cycles IVA+CEV+IVE	CMT finie	-
19	Cuisse	III	RS	3IVA+3CEV+2IVE	CMT finie	-
21	PM	IV	HR	2IVA	Sous CMT	IVA+CEV+IVE
23	Coude	III	RS	2 cycles IVA+CEV+IVE CEV, 2IVE	CMT entretien (CPM+VNL)	-
24	PM	III	RS	3 cycles IVA+CEV+IVE	Décès	-

6.1.2. TMM non RMS

Les 6 sarcomes d'Ewing avec données ont tous bénéficié d'une CMT. Il s'agit d'une CMT seule chez 3 cas et d'une CMT NA+A chez les 3 autres. Trois ont bénéficié du protocole Euro-Ewing 99, deux du protocole MMT 95 et chez un cas le protocole n'a pas été retrouvé. Une chimiothérapie de 2^{ème} ligne à base d'Etoposide avec CPM ou carboplatine a été indiquée chez deux SE métastatiques (inguinal et de la fesse).

Parmi les 6 autres TMM non RMS avec données, 5 ont bénéficié d'une CMT. Seul le SFMBG n'a pas reçu de CMT, et chez le FCG la CMT n'a pas eu d'effet (**Tableau 14**).

Tableau 14. Chimiothérapie des TMM non RMS hors sarcome d'Ewing

Type de cure	Nombre de cas
IVA+CEV+IVE	3
VAC	1
CADO	2
Ifo-Adria	1
VP16-Carbo	1

6.2. Chirurgie

6.2.1. RMS

Sur les 23 RMS avec données complètes, 48% des patients ont été opérés (**Fig. 31**). Parmi les 11 cas opérés, la résection est complète (R0) chez 5 cas, incomplète avec résidu macroscopique (R2) chez 4 cas, et avec résidu microscopique (R1) chez 2 cas (**Fig. 32**).

La chirurgie a constitué le 1^{er} temps thérapeutique chez 7 cas et le 2^{ème} temps après chimiothérapie néo-adjuvante chez les 4 autres. Une reprise chirurgicale était nécessaire chez 2 cas, dont un RMS paratesticulaire avec biopsie-exérèse trans-scrotale initiale, et un RMS vésico-prostatique.

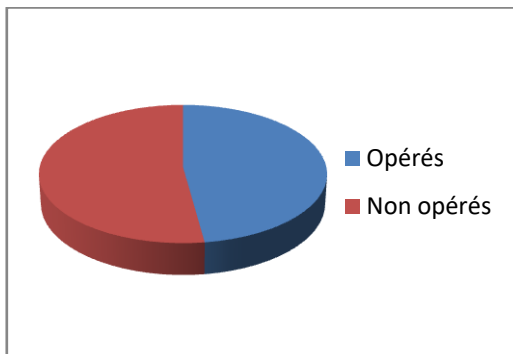


Figure 31 : Répartition des RMS selon le recours ou non à la chirurgie.

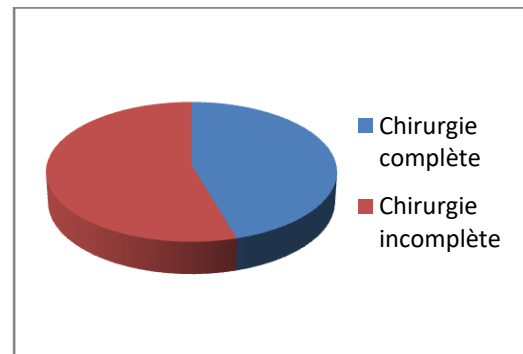


Figure 32 : Répartition des RMS opérés selon l'étendue de la chirurgie.

6.2.2. TMM non RMS

Parmi les 12 cas avec données thérapeutiques, 75% (9 cas) ont été opérés (**Fig. 33**). La chirurgie était complète (R0) chez 4 cas, incomplète avec résidu macroscopique (R2) chez 1 cas et avec résidu microscopique (R1) chez 2 cas. La qualité de la chirurgie n'a pas pu être établie chez 2 cas avec fibroblastome à cellules géantes et sarcome d'Ewing car le prélèvement était fragmenté (**Fig. 34**).

La chirurgie a constitué le seul traitement chez un patient avec SFMBG, le 1^{er} temps chez 5 patients et le 2^{ème} temps après chimiothérapie néo-adjuvante chez 3 patients. Une reprise chirurgicale était nécessaire chez 3 cas avec TRM, EMPNST et SFMBG après récurrence, et chez un cas avec UHGPS car la qualité de la 1^{ère} exérèse était douteuse.

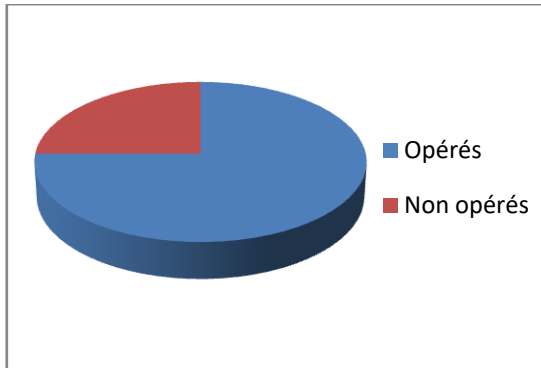


Figure 33 : Répartition des TMM non RMS selon le recours ou non à une chirurgie.

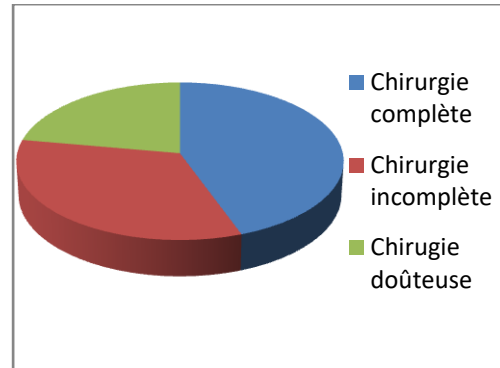


Figure 34 : Répartition des TMM non RMS opérées selon l'étendue de la chirurgie.

6.3. Radiothérapie

6.3.1. RMS

Une radiothérapie externe a été réalisée chez 9 cas. Elle a constitué le seul traitement local chez 4 cas et était associée à une chirurgie chez 5 cas (**Tableau 15**). La dose administrée varie entre 41,4 et 59,4 Gy avec une dose moyenne de 50,9 Gy.

Tableau 15. Nombre de RMS irradiés selon le territoire intéressé

Territoire irradié	Nombre de cas
Orbite	2
Oropharynx, nasopharynx, parapharynx	4
Pelvis	2
Coude	1

6.3.2. TMM non RMS

Deux cas ont bénéficié d'une radiothérapie en complément à une chirurgie et chimiothérapie. Il s'agit d'un sarcome d'Ewing de la fesse et une TRM rétro-auriculaire ayant reçu une dose de 50 et 55,8 Gy respectivement.

7. DONNEES SUR L'EVOLUTION

7.1. RMS

La durée médiane de suivie des 23 RMS à évolution connue est de 9,7 mois (**Tableau 16**).

Tableau 16. Evolution des RMS à la date des dernières nouvelles.

Extension tumorale	Vivants					Décédés
	Total	Sous ttt	Rechute	Rémission	PDV	
Groupe métastatique	3	1	0	0	2	0
Groupe non métastatique	20	6	3	6	3	2
Total	23	7	3	6	5	2

7.2.TMM non RMS

La durée médiane de suivi des 12 TMM non RMS à évolution connue est de 15,6 mois (**Tableau 17**). Le FCG perdu de vu après la chirurgie était en rémission complète.

Tableau 17. Evolution des TMM non RMS à la date des dernières nouvelles.

Extension tumorale	Vivants					Décédés
	Total	Sous ttt	Rechute	Rémission	PDV	
Groupe métastatique	1	0	1	0	0	0
Groupe non métastatique	11	2	3	5	1	0
Total	12	2	4	5	1	0

7.3. Survie sans événement

La survie sans événements ; récidence, résistance ou décès ; des 23 RMS et 12 TMM non RMS à 22 mois, est estimée à 53% dans les 2 groupes (**Fig. 35**).

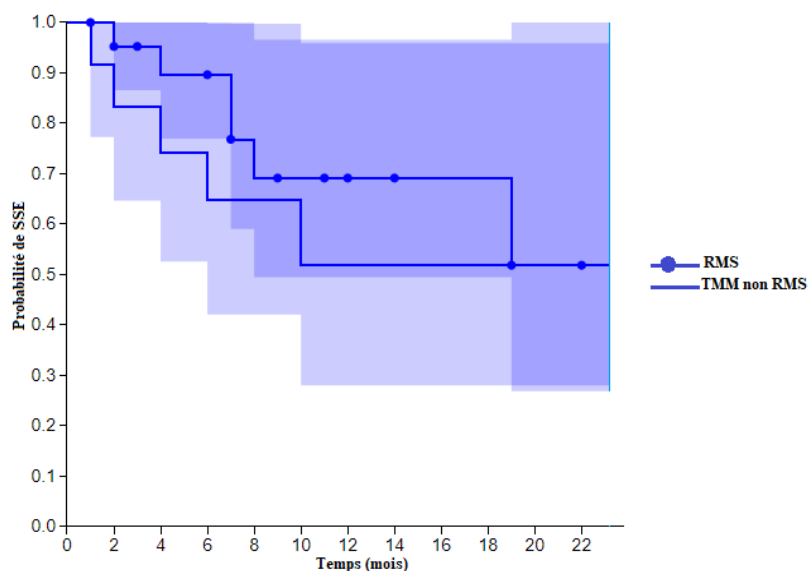


Figure 35 : Survie sans événements des RMS et TMM non RMS dans notre série.

IV. DISCUSSION

IV. DISCUSSION

1. RAPPEL HISTOLOGIQUE ET EMBRYOLOGIQUE

1.1. Tissu conjonctif

1.1.1. Définition

Le tissu conjonctif (TC) ou stroma constitue une trame de soutien des différents épithéliums et tissus de l'organisme. On le retrouve partout sauf au niveau de la substance blanche et grise du système nerveux central. Il forme le tissu le plus abondant et le plus diversifié de notre organisme [7, 8].

La fonction du TC varie selon ses cellules constitutives et la nature des fibres et de la matrice extracellulaire qui le composent. Ainsi nous lui distinguons trois fonctions essentielles, à savoir, le soutien, la défense physique et immunologique ainsi qu'un rôle nutritif [7, 8, 9].

1.1.2. Embryogenèse

Le TC dérive du tissu mésenchymateux embryonnaire (**Fig. 36**). Le mésenchyme se développe en majeure partie de la couche embryonnaire intermédiaire appelée mésoderme. Le mésoderme se segmente en un mésoderme para-axial et latéral pendant la 3^{ème} semaine de l'embryogenèse. Le mésoderme para-axial se divise en 34 à 35 somites qui se trouvent le long de la crête neurale. Le mésoderme latéral suite à la formation de la cavité coelomique intra-embryonnaire se sépare en formant la somatopleure et la splanchnopleure. Les somites seront à l'origine de 3 tissus distincts, le myotome à l'origine du tissu musculaire, le dermatome à l'origine du derme, et le sclérotome à l'origine de l'os et du cartilage (**Fig. 37**).

La somatopleure constituera le tissu conjonctif de la paroi du corps, et la splanchnopleure les couches lamina propria et sous-muqueuse du tractus gastro-intestinal. Le mésenchyme de la région céphalique, outre son origine mésodermique, possède également une origine neuroectodermique, à partir de la crête neurale [7, 8].

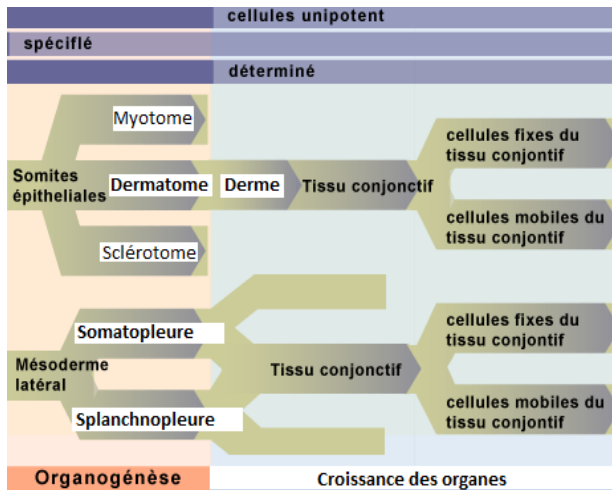


Figure 36 : Origine du tissu conjonctif [7].

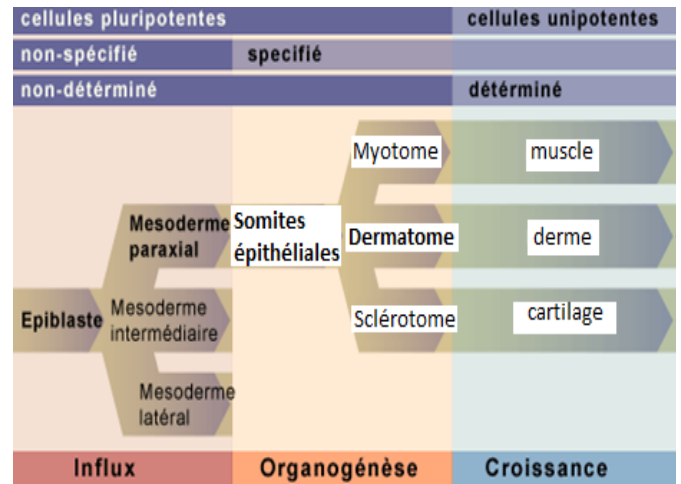


Figure 37 : Possible différenciation des cellules souches [7].

Le tissu mésenchymateux embryonnaire est formé de cellules mésenchymateuses, dites cellules souches ou pluripotentes, de forme irrégulière avec prolongements constituant un réseau tridimensionnel (**Fig. 38**). Elles sont connectées entre elles par des jonctions de type Gap. Ce sont des cellules mobiles, qui se divisent rapidement, et baignent dans une matrice extracellulaire (MEC) amorphe, dense et semi-liquide, renfermant quelques fines fibres de collagène et quelques vaisseaux. Le regroupement des cellules mésenchymateuses en amas denses forment des blastèmes, qui seront à l'origine des différents organes. Au fur et à mesure du développement embryonnaire la quantité de mésenchyme diminue [9].

Elles se différencient dès les premières semaines de l'embryogenèse en cellules spécifiques mais non déterminées, qui donneront par la suite des cellules unipotentes constitutives des différents organes. Cette différenciation est génétiquement prédéterminée selon les besoins locaux. Quelques cellules souches pluripotentes persisteront tout au long de la vie et auront un rôle essentiel dans les processus de réparation tissulaire et d'angiogenèse [8].

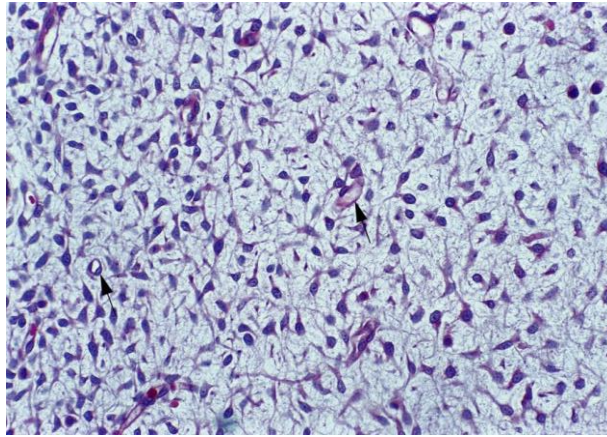


Figure 38: Mésoenchyme embryonnaire. La flèche indique un capillaire. HE x 250 [9].

1.1.3. Classification des différents types de tissu conjonctif

La classification des types de tissu conjonctif varie selon les auteurs. Ainsi les tissus adipeux, hématopoïétique et musculaire sont traités le plus souvent séparément malgré leur origine mésoenchymateuse commune [8].

Le classement des différents types de TC repose sur la quantité, le type et la proportion de leurs éléments constitutifs (cellules, MEC et fibres) (**Tableau 18**).

Tableau 18. Types de tissu conjonctif [8]

Tissu conjonctif embryonnaire	Mésoenchyme
	TC muqueux (Cordon ombilical)
Tissu conjonctif propre	T.C lâche
	TC dense (régulier et irrégulier)
Tissu conjonctif spécialisé	Tissu adipeux
	Cartilage
	Os
	Tissu hématopoïétique
	Tissu lymphoïde

1.1.4. Composants du tissu conjonctif

Le tissu conjonctif est formé de cellules, d'une substance fondamentale amorphe et de fibres :

- **Cellules** : peuvent être fixes ou mobiles. Les cellules fixes comprennent les fibrocytes ; cellules au repos ; les fibroblastes ; formes actives, les cellules spécialisées telles que les chondrocytes, ostéoblastes, adipocytes, myofibroblastes et les cellules endothéliales (**Fig. 39**). Parmi les cellules mobiles ou libres on compte les macrophages, les mastocytes et les leucocytes (granulocytes, monocytes, lymphocytes et plasmocytes). Elles jouent essentiellement un rôle dans la défense immunitaire ;

- **Substance fondamentale amorphe** : synthétisée par les fibroblastes du TC, et par les ostéoblastes, chondroblastes et odontoblastes dans les tissus conjonctifs spécialisés correspondants. Au niveau du tissu conjonctif elle apparaît comme une substance amorphe à la coloration PAS sur des sections congelées du fait de sa forte teneur en eau, et disparaît après fixation. Elle contient différentes molécules sécrétées par les cellules du TC, protéoglycanes, glycoprotéines multiadhésives et glycosaminoglycanes. Outre son rôle de terrain d'échange de substances gazeuses, nutritives et métaboliques, elle participe également aux processus cellulaires de différenciation et de migration ;

- **Fibres** : éléments structurels du TC. On en distingue 2 types, les fibres de collagène et les fibres élastiques. Les fibres de collagène sont les plus abondantes et s'organisent en faisceaux ondulés parallèles non ramifiés. Elles sont très résistantes et se retrouvent au niveau des capsules des organes, des os, tendons et cartilage. Les fibres réticulaires qui font parties des fibres de collagène, forment un grillage délicat de fibrilles entrecroisées. Elles sont acidophiles comme les fibres de collagène et ont comme particularité une coloration noire par les imprégnations argentiques et sont fortement PAS positives. Elles sont moins résistantes mais plus extensibles et constituent le tissu de soutien des organes lymphatiques secondaires et de la moelle osseuse. Les fibres élastiques se ramifient et forme des réseaux de fibres rectilignes et anastomosées. Elles se retrouvent essentiellement dans les tissus à forte dilatation tels que les vaisseaux, poumons, vésicules biliaire et le derme [9].

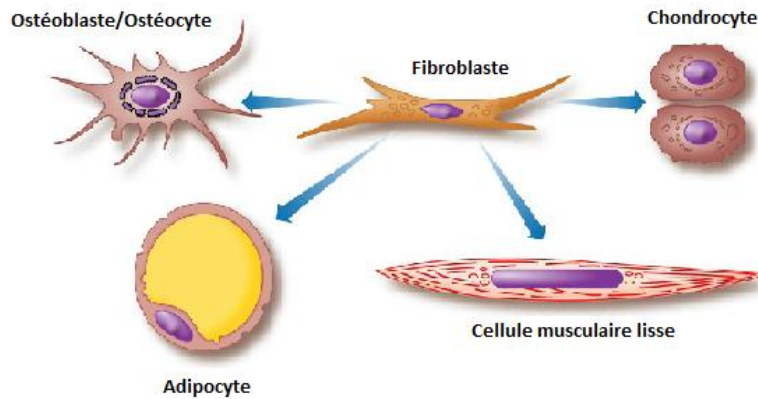


Figure 39: Famille des cellules du tissu conjonctif. Les flèches indiquent la différenciation éventuelle au sein de cette famille [9].

1.2. Tissu musculaire squelettique

Le tissu musculaire prend naissance du mésoderme para-axial et a pour origine le mésenchyme embryonnaire [10]. Le mésoderme para-axial se divise en somites de part et d'autre de la corde neurale et de la notochorde. La partie ventrale des somites ou sclérotome sera à l'origine de l'os et du cartilage, tandis que la partie dorsale ou dermomyotome formera le derme du dos et la musculature striée. Quelques muscles de la tête dérivent de la partie antérieure non segmentée du mésoderme para-axial et du mésoderme pré-chordal (Fig. 40).

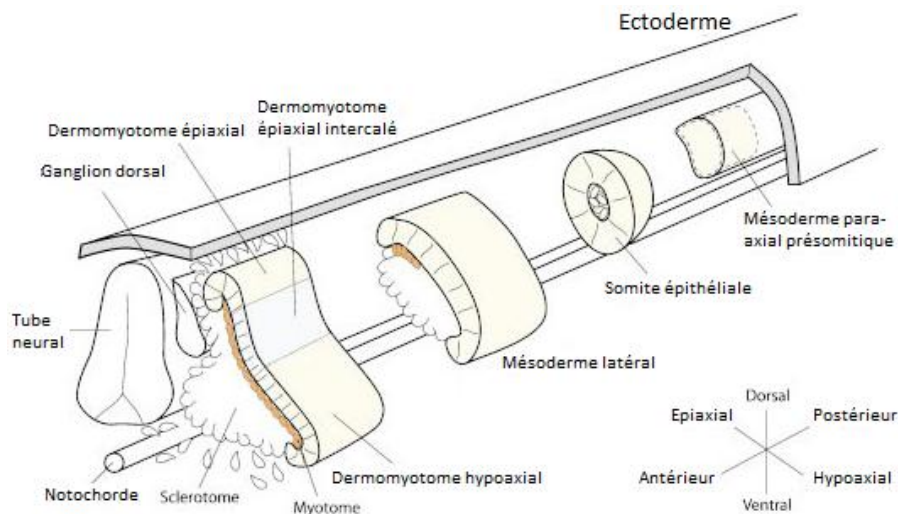


Figure 40: Représentation schématique de la somitogenèse [10].

Parmi les facteurs régulant la myogenèse, les facteurs de transcription de la famille de la MyoD, le Myf5 et le Pax3 jouent un rôle capital dans la différenciation des cellules des somites en myoblastes [10]. La différenciation des myoblastes en fibres musculaires est sous la dépendance également de la famille de la MyoD, le Mrf4 et particulièrement de la Myogénine (Fig. 41). Les fibres primaires se forment par coalescence des myoblastes embryonnaires et constituent des myotubes polynucléés avec un appareil contractile et des noyaux occupant encore une position centrale. C'est au cours de la synthèse des myofilaments que les noyaux deviennent excentrés et donnent naissance à des myofibres ou cellules musculaires multi-nucléées avec sarcomère différencié. Certains myoblastes persisteront pendant la phase fœtale et sont appelés myoblastes secondaires. Ces derniers se mettent près des myofibres primaires et fusionnent en donnant naissance à des myofibres secondaires au moment du début de l'innervation [10, 11]. En période post-natale les myotubes deviennent matures et forment les fibres musculaires. La régénération musculaire chez l'adulte est possible grâce aux cellules satellites, qui se trouvent le long de la membrane basale (Fig. 42).

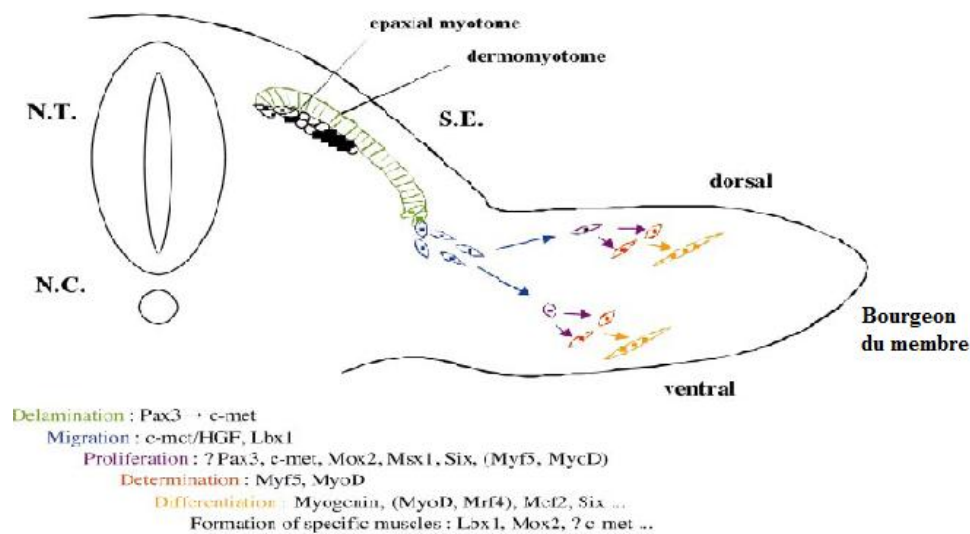


Figure 41 : Formation du muscle squelettique au niveau du membre. NC : notochorde, NT : tube neural, SE : ectoderme de surface [10].

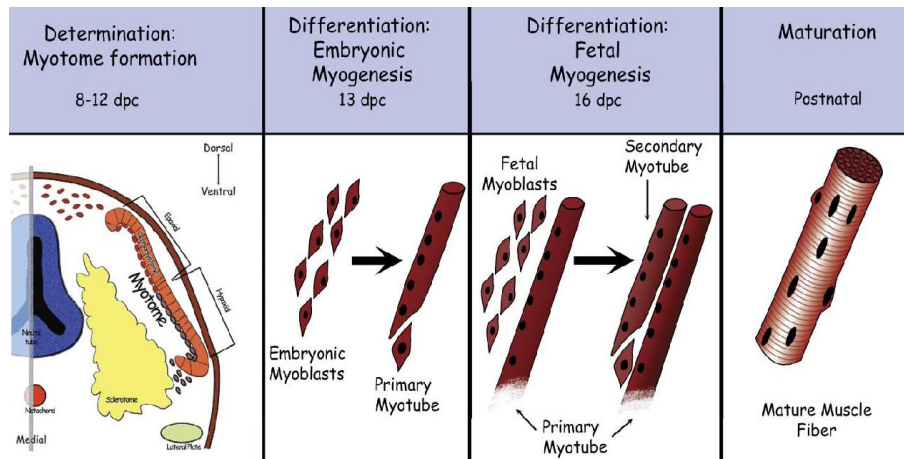


Figure 42 : Diagramme schématique du développement du muscle squelettique chez la souris. Dpc, jours post-conception chez la souris [11].

2. EPIDEMIOLOGIE DES TMM

2.1. Données générales sur les TMM

La fréquence des tumeurs mésoenchymateuses malignes (TMM) de l'enfant constitue environ 7 à 8% de l'ensemble des cancers avant l'âge de 20 ans, avec une incidence en légère augmentation estimée à 12,5 par million d'enfants. Une légère prédominance de l'atteinte chez les garçons est notée [1, 2, 3, 15]. Elles se classent en 5^{ème} position après les leucémies, les tumeurs du système nerveux central, les lymphomes et les tumeurs sympathiques du système nerveux [15].

Les TMM de l'enfant constituent sur le plan histologique un groupe rare et hétérogène de tumeurs. Deux entités sont à distinguer, les rhabdomyosarcomes (RMS) et les tumeurs mésoenchymateuses malignes non rhabdomyosarcomateuses (TMM non RMS) [4, 6, 16].

Les RMS sont plus fréquents chez les jeunes enfants alors que les TMM non RMS se rencontrent plus souvent chez les grands enfants et adolescents (Fig. 43).

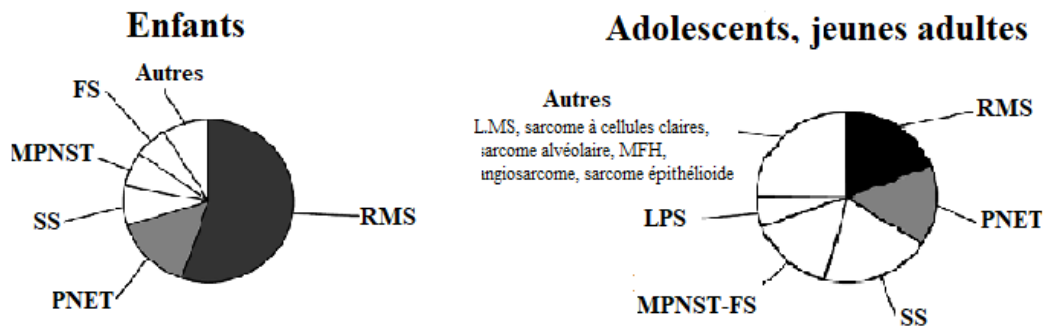


Figure 43: Incidence des TMM chez les enfants et adolescents.

A partir de la base de données européenne du système d'information automatique sur les cancers de l'enfant, la prévalence des TMM entre 1988 à 1997 était de 6,6%, avec une incidence augmentant annuellement de 2%, du fait d'une augmentation des cas de RMS génito-urinaires. L'incidence la plus élevée était enregistrée au nord de l'Europe. Le sexe ratio était en faveur du sexe masculin à 1,2 [16].

Dans une étude allemande menée entre 1984 et 2004, une augmentation significative de l'incidence des TMM de localisation thoracique a été rapportée [15].

Dans notre étude la prévalence des TMM diagnostiquées au Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (CHOP) de Rabat, sur l'ensemble des cas de cancers, est légèrement plus faible que celle de la littérature et correspond à 5,1%. Parmi les 42 TMM que nous avons colligés, 62,5% sont des RMS et 37,5% des TMM non RMS.

Les formes néonatales de TMM sont très rares. Dans une étude utilisant les données du programme américain de la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), elles représentent 6,9% de l'ensemble des cas de cancers pédiatriques avant l'âge de 1 an [13]. Dans notre étude seulement 4 cas de TMM non RMS sont âgés de moins de 1 an.

Concernant la répartition des TMM selon les différents groupes ethniques, il a été noté aux Etats-Unis une incidence réduite de moitié des RMS chez les filles noires américaines par rapport aux filles caucasiennes. Cette différence n'est pas observée chez le sexe masculin. Les fibrosarcomes sont plus fréquents chez les enfants noirs sans différence entre les deux sexes.

Une incidence plus faible des TMM chez les populations asiatiques par rapport aux populations blanches occidentales est également rapportée [19, 31].

Dans notre étude 70% des patients sont originaires de la région de Rabat ou du nord du Maroc.

Le CHOP fait partie de 3 structures dédiées au traitement des enfants cancéreux au Maroc, et accueille essentiellement les enfants de la région de Rabat et du Nord [20].

Le taux de couverture sanitaire dans notre étude, qui est de 92%, est beaucoup plus important que celui d'une précédente étude rétrospective marocaine, réalisée au CHOP, avec 5% des patients assurés [20]. Ceci s'explique par la généralisation du Régime d'Assistance Médicale (RAMED) en 2011.

2.2. Epidémiologie des RMS

Le RMS représente la 3^{ème} tumeur solide extra-crânienne de l'enfant après le neuroblastome et la tumeur de Wilms, avec une prévalence estimée entre 3% et 5% [6, 15, 31].

La fréquence des RMS parmi les TMM de l'enfant varie entre 60 à 70%, et dépend de la tranche d'âge étudiée. Deux pics de fréquence sont notés, le 1^{er} entre 0 à 4 ans et le 2^{ème} moins important chez les adolescents entre 15 et 19 ans (**Fig. 44**). Environ la moitié des cas se manifestent chez les moins de 6 ans. Une prédilection des RMS chez le sexe masculin, avec un sexe ratio entre 1,3 et 1,5, est rapportée [14, 15, 23].

En Europe de l'ouest et aux Etats-Unis l'incidence des RMS est estimée entre 250 et 350 nouveaux cas par an [14, 31].

Une étude sur les TMM à partir du registre allemand des cancers pédiatriques entre 1984 et 2004, retrouve 58,3% de RMS, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 4,9 ans et un sexe ratio H/F de 1,4 [15]. Ce résultat concorde avec celui d'une étude européenne précédente menée entre 1978 et 1997 [16].

Au Maroc, une étude réalisée au sein du CHOP sur une période de 9 ans, retrouve 100 cas de RMS, soit une prévalence de 5% parmi l'ensemble des cas de cancers, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 5 ans et un sexe ratio H/F de 2 [20].

Les RMS représentent dans notre étude 3,2% de l'ensemble des cas de cancers traités au CHOP entre janvier 2014 et octobre 2016. Cela correspond à 60% des cas de TMM dans notre série. L'âge moyen est de 6 ans avec 91,6% des cas diagnostiqués avant l'âge de 10 ans, en accord avec la moyenne d'âge retrouvée dans la majorité des séries. La répartition selon le sexe chez nos cas montre également une prédominance du sexe masculin avec un sexe ratio H/F de 2,1.

Il existe deux sous-types majeurs de RMS, la forme embryonnaire (ERMS) qui représente 60 à 75% et la forme alvéolaire (ARMS) représentant 16 à 30%. Le profil épidémiologique des RMS varie selon le type histologique. L'ERMS est plus fréquent chez le petit enfant entre 0 à 4 ans avec un sexe ratio garçon/fille de 1,5, alors que l'ARMS n'a pas de prédilection selon l'âge ni le sexe [2, 14, 23].

Dans l'étude allemande l'ERMS représente 69,1%, l'ARMS 21,5% et les RMS non différenciés 9,4%. L'âge moyen au moment du diagnostic des ERMS, ARMS et la forme indifférenciée est respectivement de 4,5 ans, 6,6 ans et 5 ans. Le sexe ratio H/F est de 1,4 pour l'ERMS, 1,1 pour l'ARMS et 1,5 pour la forme indifférenciée [15].

Dans l'étude marocaine, 73% des RMS colligés sont de sous-type embryonnaire, avec un âge médian de 5 ans et un sexe ratio H/F de 2,2. Concernant le sous type alvéolaire, qui représente 27%, l'âge moyen est de 2,5 ans et le sexe ratio H/F de 5,5 [20].

Parmi les RMS retrouvés dans une étude américaine, 61% sont de type embryonnaire, 27% alvéolaires et 11% anaplasiques [23].

Sur les 23 RMS colligés dans notre travail, avec type histologique signalé, environ 87% sont de sous-type embryonnaire, dont une forme botryoïde au niveau vésico-prostatique et 4 cas à cellules fusiformes localisés au niveau para-testiculaire (2), cou (1) et région abdominale (1). Les RMS alvéolaires forment seulement 13% des sous-types retrouvés. L'âge moyen au

moment du diagnostic de l'ERMS est de 6,3 ans avec un pic incidence entre 5 et 9 ans, alors que la courbe de répartition de l'ARMS ne montre pas de prédilection selon l'âge. On a noté une prédominance du sexe masculin chez les deux types avec un sexe ratio de 2,3 pour l'ERMS et de 2 pour l'ARMS.

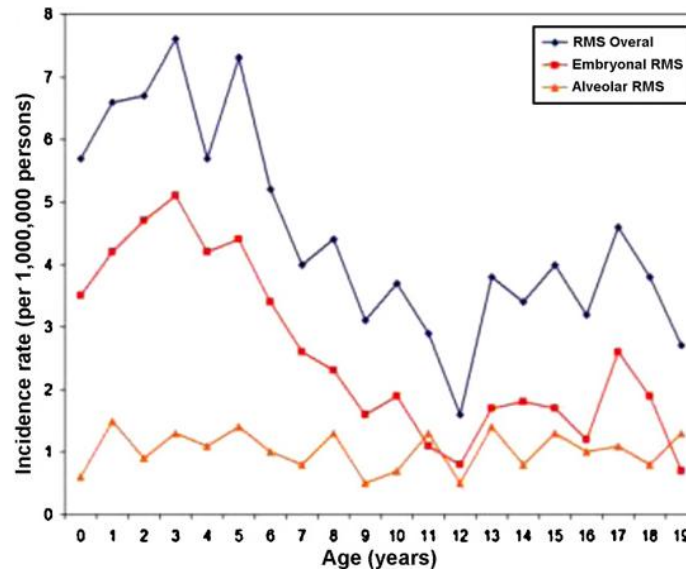


Figure 44: Incidence des RMS et de leurs sous-types dans la population pédiatrique [14].

2.3. Epidémiologie des TMM non RMS

Les TMM non RMS sont formées d'un groupe hétérogène de tumeurs sur le plan biologique et clinique. Les types histologiques les plus fréquents constituent moins de 10% de l'ensemble des TMM de l'enfant [2, 34].

Elles représentent environ 30 à 40% des TMM et se manifestent plus tardivement que les RMS. Ainsi l'âge moyen au moment de leur diagnostic est d'environ 9 ans [6].

Dans une étude européenne la courbe d'incidence des TMM non RMS selon l'âge retrouve 2 pics de fréquence ; avant 1 an et après 10 ans [16].

Il n'a pas été observé de prédominance selon le sexe. Leur identification histologique n'est possible que dans 80% des cas [6].

Dans notre série, 17 cas appartiennent aux TMM non RMS soit 40,5% de l'ensemble des TMM. Leur pic de fréquence selon l'âge est plus tardif que celui des RMS, entre 10 et 14 ans, avec un âge moyen au moment du diagnostic d'environ 8 ans. La répartition selon le sexe retrouve 9 filles et 8 garçons. L'incidence des sous-types histologiques de TMM non RMS est âge dépendant [15, 33, 34]. Certains histotypes sont quasi-inexistants chez les enfants ; cas du liposarcome, alors que certains sont typiques du très jeune enfant tel que le fibrosarcome infantile (FI), et d'autres se rencontrent plus souvent pendant l'adolescence tels le synovialosarcome (SS) et les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) (Fig. 45). Dans notre étude, nous avons colligé un cas de FI âgé de 2 mois, un cas de SS de 14 ans, et deux cas de MPNST de 1 an et 12 ans. Aucun cas de liposarcome n'a été retrouvé.

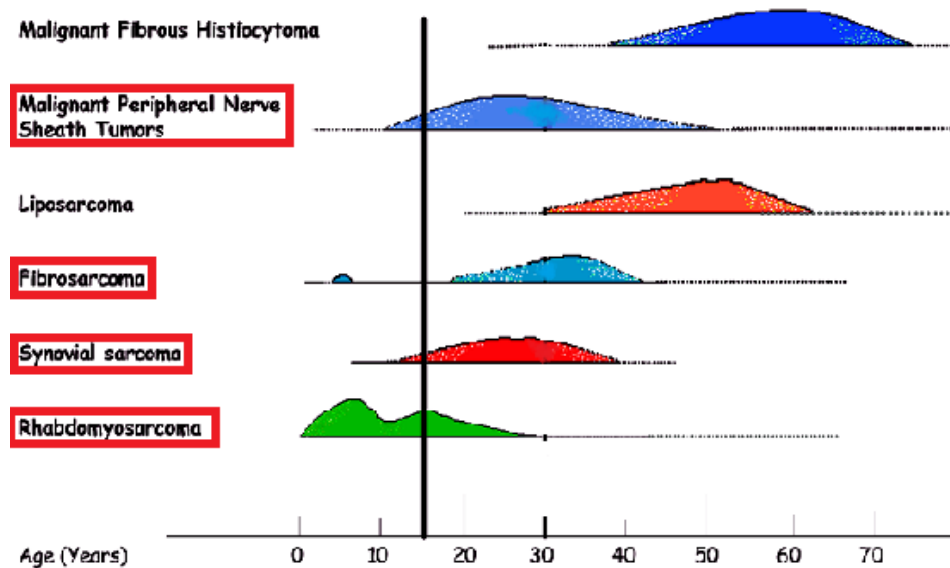


Figure 45: Incidence des TMM selon les différents groupes d'âge [34].

Dans une étude prospective américaine du Pediatric Oncology Group (POG), ainsi que dans d'autres séries rétrospectives du St. Jude Children Research Hospital (SJCRH), les sous-types les plus fréquemment retrouvés chez l'enfant, sont les synovialosarcomes, les sarcomes pléomorphes indifférenciés de haut grade (UHGPS), les MPNST et les fibrosaromes [33]. Dans l'étude allemande sur les TMM, la fréquence des TMM non RMS est de 41,7%, avec un âge moyen au moment du diagnostic de 7,6 ans. Chez 14,1% des cas le sous-type histologique

n'a pas pu être déterminé. Les fibrosarcomes sont les plus fréquents chez les enfants de moins de 1 an. Parmi les autres formes histologiques les sarcomes d'Ewing (SE) sont les plus fréquents, suivis par les SS et les MPNST [15]. Les SE représentent dans notre étude 47% de l'ensemble des TMM non RMS, suivis des MPNST avec 11,8%. Le reste des histotypes comprend chacun 1 cas. La prédominance du SE ainsi que la fréquence des MPNST sont comparables à celles retrouvées dans l'étude allemande.

2.4. Caractéristiques épidémiologiques de certaines TMM non RMS

2.4.1. Fibrosarcome infantile (FI)

Les fibrosarcomes infantiles apparaissent essentiellement chez le petit enfant de moins de 2 ans. Quand ils surviennent chez les nourrissons de moins de 3 mois ils sont nommés fibrosarcomes congénitaux [6, 14, 48]. Le FI, qui est un sarcome de malignité intermédiaire à agressivité locale, constitue la 2^{ème} TMM la plus fréquente après le RMS chez les nourrissons de moins de 1 an, avec une incidence estimée à 5 nouveaux cas par million d'enfants. Sa fréquence avant l'âge de 2 ans est estimée selon les études entre 5 et 10% de l'ensemble des TMM et 13 à 15% des TMM non RMS. Environ la moitié est diagnostiquée en période anténatale ou à la naissance [1, 48]. Le cas inclus dans notre étude est un jeune nourrisson de 2 mois, de sexe masculin.

2.4.2. Sarcome fibromyxoïde de bas grade (SFMBG)

Le SFMBG a été identifié pour la 1^{ère} fois par Evans en 1987 chez deux cas, ensuite deux autres séries de 12 puis de 33 cas seront décrites par le même auteur. Ceci a permis d'établir qu'il s'agit d'une tumeur intéressant surtout l'adulte jeune avec un pic de fréquence entre 20 et 29 ans et un sexe ratio H/F de 1,3. Dans la série de 33 cas publiée en 2011, seuls trois cas sont âgés de moins de 16 ans avec un sexe ratio H/F de 2 [30]. Dans une autre étude menée à l'ouest du Danemark entre 1979 et 2010, 14 cas de SFMBG sont rapportés. Trois d'entre eux sont âgés de moins de 16 ans et sont tous de sexe masculin [32]. Nous avons identifié un cas de SFMBG chez un garçon âgé de 15 ans.

2.4.3. Fibroblastome à cellules géantes (FCG)

Le FCG a été décrit pour la 1^{ère} fois par Shmookler et al. en 1982. Il est considéré comme une forme juvénile ou mieux différencié du dermatofibrosarcome protuberans, avec lequel il partage plusieurs similitudes cliniques, immunohistochimiques et cytogénétiques avec seulement quelques différences morphologiques. C'est une tumeur rare qui apparaît surtout pendant la 1^{ère} décennie avec plus de la moitié des cas chez les moins de 5 ans. Une prédilection masculine est notée. Son incidence chez les enfants est inconnue. Dans une revue de littérature publiée en 2012, 166 cas de FCG sont signalés [25, 26, 27, 37]. Seul un cas de FCG chez un garçon âgé de 5 mois est retrouvé dans notre série.

2.4.4. Tumeur mésenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI)

La PMMTI est une tumeur récemment décrite par Alaggio et al. en 2006, et présente des critères morphologiques, microscopiques et cytogénétiques propres la distinguant des sarcomes indifférenciés [50, 69, 70]. Seulement une dizaine de cas a été rapportée dans la littérature, dont la majorité se déclare avant l'âge de 6 mois avec un sexe ratio H/F de 1,5 [50]. Dans notre étude nous avons retrouvé un cas de PMMTI. Il s'agit d'un nourrisson de sexe féminin âgé de 6 mois au moment du diagnostic, qui présentait depuis l'âge de 4 mois une masse de croissance rapide au niveau du pied.

2.4.5. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST)

Les MPNST sont des tumeurs qui sont surtout rencontrées chez l'adulte et intéressent rarement l'enfant. En 1994 Meis-Kindblom et Enzinger ont rapporté chez une série de 9 cas pédiatriques une tumeur qu'ils ont nommée « tumeur plexiforme maligne des gaines nerveuses périphériques de l'enfance ». Cette tumeur n'était liée que chez 1 seul cas à une neurofibromatose de type 1 (NF1) et se caractérisait par de fréquentes récurrences [68]. Les MPNST surviennent fréquemment dans le contexte d'une NF1 et une association de plusieurs tumeurs à la fois est possible. Sa fréquence parmi l'ensemble des TMM est estimée à 3% et à 10% parmi les TMM non RMS [6, 58].

Dans une étude rétrospective marocaine couvrant une période de 25 ans, menée dans le service de traumatologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, trois cas de MPNST ont

été colligés. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 7 ans et demi avec un sexe ratio H/F de 0,3. Aucune association à une neurofibromatose n'a été retrouvée [35]. Dans notre étude 2 cas de MPNST ont été colligés. Un cas a été précédemment inclus dans la série marocaine de 3 cas. Il s'agit de 2 filles, l'une âgée de 1 an et l'autre de 12 ans. Une association à une NF1 est inconnue chez la 2^{ème} patiente que nous avons inclus par manque de données cliniques.

2.4.6. Sarcome d'Ewing extra-osseux (SE)

Le SE décrit initialement par Ewing en 1921 au niveau osseux, sera également identifié au niveau des parties molles en 1975, par Angervall et Enzinger. Une 3^{ème} forme localisée dans la région thoraco-pulmonaire, dénommée tumeur d'Askin, sera par la suite décrite [53].

Le SE des parties molles ou extra-osseux représente environ 30% de l'ensemble des formes de SE et est plus fréquent pendant la 2^{ème} décennie avec une prédominance masculine [1].

Dans une étude rétrospective indienne, 23% des SE pédiatriques recensés étaient localisés au niveau des parties molles [53].

Dans notre série nous avons identifié 8 cas de SE extra-osseux. Cela correspond à 47% des cas de TMM non RMS ; soit la plus haute fréquence sur l'ensemble des sous-types histologiques recensés ; et 19% de l'ensemble des TMM incluses dans notre étude. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 10,5 ans. Il n'a pas été observé une prédominance selon le sexe chez nos patients.

2.4.7. Synoviosarcome (SS)

La fréquence du synoviosarcome parmi l'ensemble des TMM est estimée entre 8 et 10% et parmi les TMM non RMS entre 17 et 42%. Il est surtout rencontré pendant la 2^{ème} décennie, avec un âge moyen de 13 ans. Une prédominance masculine est retrouvée [1, 6, 47, 58]. Le seul cas de SS rapporté dans notre étude est un garçon âgé de 14 ans au moment du diagnostic.

2.4.8. Tumeurs rhabdoïdes malignes des tissus mous (TRM)

La localisation des TRM au niveau des parties molles a été rapportée pour la 1^{ère} fois dans la littérature en 1982 par Gonzalez-Crussi et al. chez un cas au niveau de la paroi thoracique. En 1983 deux autres cas avec processus para-vertébral seront rapportés par Lynch et al.. Tsuneyoshi et al. proposent en 1985 la dénomination de TRM des tissus mous. Leur incidence dans une large étude, est estimée à 0,87% des TMM pédiatriques. Un peu plus de la moitié des cas se manifestent chez les enfants de moins de 10 ans. Une très légère prédominance féminine de 1,04 fois par rapport au sexe masculin est notée dans différentes séries [21]. Dans notre étude un cas de TRM des parties molles, chez une fille de 1 an a été colligé. Dans une étude rétrospective couvrant la période de 1973 à 2007, à partir d'une large base de données américaine, 47 cas de TMM chez les nouveau-nés de moins de 1 mois ont été colligés. Il s'agissait de 38,3% de RMS, 25,5% de FI et 8,5% de TRM [14].

2.4.9. Sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade (UHGPS)

L'histiocytofibrome malin (MFH) décrit pour la 1^{ère} fois par O'Brien et Stout, a été inclus dans la classification de l'OMS 2013 sous le nom de sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade. Il touche principalement l'adulte avec de très rares cas rapportés chez l'enfant. Sa fréquence parmi l'ensemble des cas de sarcomes des tissus mous pédiatriques est estimée entre 2 et 6% et 12 à 13% des TMM non RMS. Ils surviennent surtout pendant la 2^{ème} décennie [6, 24, 58]. Dans une série rapportée par Alaggio et al. en 2010, 10 cas de moins de 18 ans ont été colligés avec une moyenne d'âge de 8,9 ans et un sexe ratio H/F de 1 [24]. Le cas d'UHGPS colligé dans notre étude correspondait à une patiente âgée de 8 ans.

3. FACTEURS FAVORISANTS ET ONCOGENESE DES TMM

La majorité des TMM sont sporadiques sans facteurs de risque nettement individualisés. Seulement 9% des RMS sont considérés être liés à des syndromes génétiques [14].

3.1. Facteurs génétiques

La susceptibilité génétique à développer une TMM se distingue selon le caractère simple ou complexe de l'anomalie. Dans les sarcomes d'Ewing, les RMS alvéolaires et les

synovialosarcomes une translocation chromosomique spécifique a été identifiée. Dans d'autres TMM comme les sarcomes pléomorphes indifférenciés et les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques des réarrangements chromosomiques complexes sont retrouvés et entraînent souvent des anomalies dans les voies de signalisation de la TP53 et du gène du retinoblastome (Rb) [3, 14]. Parfois une anomalie de la lignée germinale dans le cadre d'un syndrome génétique peut s'associer à une susceptibilité à développer certaines TMM [31, 33]. Ainsi le syndrome de Li-Fraumeni, lié à une mutation germinale de la TP53, s'associe à plusieurs tumeurs malignes dont les RMS, MPNST et ostéosarcomes. La protéine TP53 agit comme un gardien du génome en stoppant la prolifération ou en induisant l'apoptose des cellules à matériel génétique endommagé. La mutation germinale de l'un des allèles de la TP53 entraîne une progression tumorale quand le second allèle subit une mutation somatique. Les patients présentant des sarcomes associés à la mutation TP53 ont tendance à être plus jeune que ceux avec sarcomes sporadiques (Fig. 46). Ceci a soulevé la question de la nécessité d'un *screening* de la mutation du gène TP53 chez les enfants développant des RMS avant l'âge de 3 ans pour réduire le risque de malignité secondaire lié au traitement par radio-chimiothérapie [3, 31, 33].

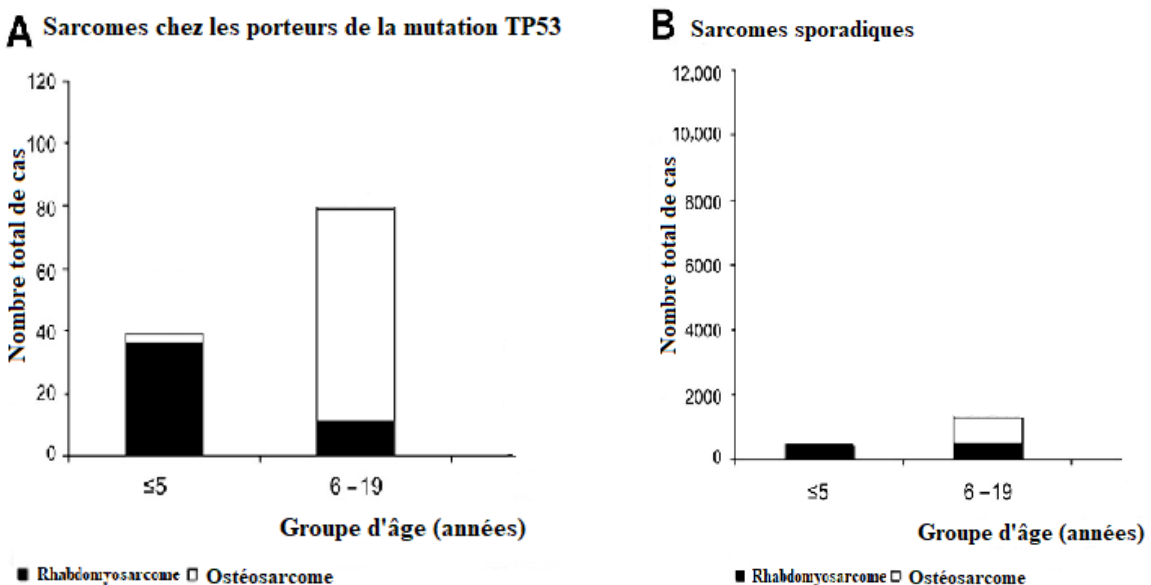


Figure 46: Distribution des RMS et ostéosarcomes selon les groupes d'âge, chez les porteurs de la mutation TP53 (A) et chez les patients avec sarcome sporadique (B) [3].

Le rétinoblastome lié à une mutation germinale du gène RB1 peut également s'associer à un RMS, fibrosarcome ou à un sarcome d'Ewing. Le RB1 est un gène suppresseur de tumeur, dont la mutation germinale d'un allèle induit une prolifération cellulaire quand le second allèle est également muté dans une cellule somatique. Les patients avec rétinoblastome ont un double risque de développer une TMM, du fait d'une susceptibilité génétique associée à l'effet de la radiothérapie utilisée dans leur traitement [33].

Une association de la neurofibromatose de type 1 (NF-1), qui est secondaire à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur NF1, avec des RMS et des MPNST a également été rapportée. La NF-1 se caractérise par l'apparition de tumeurs bénignes dites neurofibromes, taches café au lait, lentigines axillaires ou inguinales, gliome optique, dysplasie osseuse et nodules de Lisch [3]. La prévalence du RMS chez les enfants avec NF-1 estimée entre 0,02 à 0,03% est 20 fois plus élevée que dans la population générale. Le siège des RMS associés à une NF-1 est plus fréquent au niveau vésico-prostatique [3].

Chez les deux cas avec taches café au lait rapportés dans notre étude, un consistait en un RMS vésico-prostatique chez un garçon de 1 an, et le 2^{ème} cas était un RMS de la langue chez une fille de 8 ans. Chez ces deux cas le dossier médical ne comprenait pas de données complémentaires dans le cadre de la recherche d'une neurofibromatose.

Environ 8 à 13% des patients avec NF-1 développent une MPNST. Elle résulte généralement d'une dégénérescence d'un neurofibrome plexiforme préexistant, et se caractérise par un pronostic plus péjoratif que dans le cas d'une MPNST sporadique [3, 33].

Chez les deux MPNST de notre étude, il n'a pas été établi une association avec une NF-1. L'association d'un RMS embryonnaire à d'autres syndromes génétiques tels que le blastome pleuro-pulmonaire, les syndromes de Costello, de Beckwith-Wiedemann et de Noonan est possible. Les TMM non RMS peuvent s'associer à d'autres syndromes tels que le syndrome de Gorlin et le syndrome de Werner [3, 14, 42].

3.2. Facteurs environnementaux

Certains facteurs environnementaux ont également été incriminés dans l'apparition de TMM, mais leur implication dans les formes pédiatriques est inférieure à celle chez l'adulte [3].

Les rayonnements ionisants secondaires à une radiothérapie, constituent un des principaux facteurs environnementaux reconnus dans la genèse des TMM. L'instabilité génétique qui en découle entraîne des dommages au niveau de gènes régulateurs clés, et après un délai de latence variable, l'apparition de TMM secondaires, surtout à l'âge adulte [3, 33].

Malgré que d'importantes avancées dans la compréhension des bases moléculaires des cancers ont été permises grâce aux études sur le virus aviaire du sarcome de Rous (RSV), il n'y a que très peu d'évidences sur le rôle des virus dans la genèse de sarcomes chez l'être humain. Une exception majeure est le sarcome de Kaposi, qui est fréquent chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience de type 1 (HIV). Une infection par l'herpesvirus humain 8 (HHV-8) est fortement corrélée au développement du sarcome de Kaposi chez les patients HIV positifs. Les personnes séropositives ont également un fort risque de développer un léiomyosarcome, avec une association forte au virus d'Epstein-Barr [33].

Dans une large étude américaine menée pour établir le risque de développer un RMS et une macrosomie ou un poids supérieur à l'âge gestationnel, une augmentation du risque de RMS surtout de type embryonnaire chez la population blanche non hispanique, a été notée. Aucune corrélation entre le poids et le risque de RMS n'a été établie dans les autres groupes [23].

3.3. Oncogenèse des RMS

L'oncogenèse des RMS est encore mal élucidée mais différents mécanismes génétiques ont été mis en évidence [14]. La cellule à l'origine du RMS embryonnaire (ERMS) demeure encore inconnue. Il a été suggéré que les ERMS prennent naissance à partir des cellules satellites. Cette hypothèse a été soulevée du fait de la similitude des marqueurs musculaires squelettiques au niveau des deux types cellulaires. Mais le développement des ERMS au niveau de sites dépourvus de muscle strié reste inexplicable [43]. D'autres études ont fourni de nouvelles données sur l'origine génétique des RMS. Hatley et al. ont développé un modèle murin d'ERMS prenant naissance d'une lignée d'adipocytes qui présentent une activation restreinte de la voie du hedgehog (Hh) par expression de l'oncogène Smoothened. Ce modèle pourrait expliquer la naissance des ERMS dans des sites dépourvus de tissu musculaire strié par transdifférenciation [43, 74]. Rubin et al. ont développé un autre modèle murin de RMS en utilisant des mutations de la TP53 et du Ptc1 au niveau des cellules souches musculaires

ou cellules satellites, et des myoblastes proliférants et matures. Des RMS se sont développés à partir de l'ensemble des sous-populations musculaires. Les myoblastes matures étaient à l'origine d'ERMS, alors que les cellules satellites donnaient des sarcomes pléomorphes indifférenciés (UPS). Ces résultats suggèrent l'existence d'un continuum entre les ERMS et les UPS [43]. MacQuarrie et al. ont examiné quant à eux le rôle des modifications épigénétiques dans le développement des RMS, et ont suggéré que les cellules des RMS représentaient un état bloqué du développement normal du muscle squelettique, par des méthylations aberrantes de l'ADN mettant sous silence des gènes importants [14]. D'autres équipes ont exploré les mécanismes entraînant un échec de la différenciation musculaire des cellules à l'origine des RMS. Jothi et al. ont démontré que la régulation exercée par l'AKT sur la protéine de fusion PAX3-FOXO1 supprimait l'expression de gènes impliqués dans la myogenèse au niveau des cellules des ARMS. Hosoyama et al. ont examiné l'IL-4R ou récepteur de l'interleukine 4, qui joue un rôle important dans la maturation des myotubes. La stimulation de ce dernier entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire, suggérant que le blocage de l'IL-4R pourrait être utilisé comme traitement pour moduler l'expression des facteurs de transcription myogéniques (MyoD et myogénine) [74]. Il a été noté chez les ERMS une perte d'hétérozygotie au niveau du locus 11p15 qui code pour le facteur de croissance insulino-like II (IGFII) et dont seul l'allèle paternel est normalement exprimé [79]. La perte du matériel génétique maternel avec duplication du matériel paternel ou la perte d'empreinte génétique sur l'allèle maternel normalement silencieux entraîne une surexpression de l'IGFII [83]. En effet une surproduction d'IGF II est notée chez les ERMS et les ARMS, tandis que le blocage du récepteur de l'IGF II inhibe la croissance des RMS. Il apparaît donc que l'IGF II joue un rôle dans le développement de ses tumeurs [40]. L'ERMS présente parfois un changement de ploïdie (**Tableau 19**). Les ERMS diploïdes semblent de plus mauvais pronostic que les formes hyperploïdes [17]. Une expression aberrante de l'oncogène MET au niveau de spécimens tumoraux alvéolaires et embryonnaires a été retrouvée. Le MET code pour le récepteur de l' HGF (Hepatocyte Growth Factor), et contrôle la motilité et l'invasion au niveau des cellules épithéliales. Une surexpression du MET pourrait fournir la même capacité aux cellules des RMS à migrer dans les tissus conjonctifs que celle observée chez les myoblastes embryonnaires [31].

Chez les ARMS il a été suggéré comme événement clé une translocation $t(2;13)(q35;q14)$ ou $t(1;13)(p36;q14)$ à l'origine d'un gène de fusion PAX3-FOXO1 ou PAX7-FOXO1 (**Fig. 47**). La translocation PAX3-FOXO1 se rencontre dans environ 55% des ARMS, alors que la translocation PAX7-FOXO1 est retrouvée chez environ 22% des cas. La protéine de fusion PAX-FOXO est pléiotrope et stimule à la fois la prolifération et l'angiogenèse, inhibe l'apoptose, active le programme myogénique tout en inhibant la différenciation terminale. Environ 20% des ARMS ne présentent pas de translocation et sont généralement de meilleur pronostic. Ils sont génétiquement plus proches des ERMS que des ARMS avec translocation positive. La présence ou non du gène de fusion pourrait jouer un rôle comme facteur de risque dans la stratification des RMS indépendamment de l'histologie [31, 39, 83]. Il a été observé une association plus fréquente du gène de fusion PAX7-FOXO1 avec un âge jeune d'apparition, un primitif au niveau des membres et une faible probabilité de métastases, alors que les RMS à PAX3-FOXO1 sont plus souvent associés à un âge plus avancé et un phénotype plus agressif [14, 31].

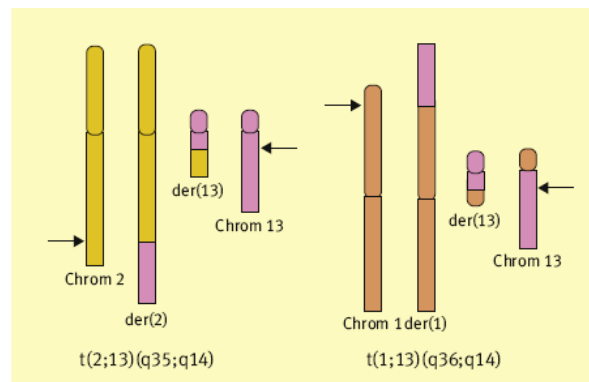


Figure 47: Translocations chromosomiques des RMS alvéolaires [83].

Dans les ERMS et les ARMS il existe des altérations au niveau des voies de la TP53 et du RB. Un des mécanismes pouvant expliquer la perturbation de ses voies est une amplification de gènes tels que le MDM2 et le CDK4, qui a lieu plus fréquemment dans les ARMS que les ERMS. Ainsi malgré les similitudes dans les cibles finales de ses altérations génétiques, les différences moléculaires et cytogénétiques entre les ERMS et les ARMS indiquent une étiologie moléculaire différente de ces deux sous-types [41, 85].

Tableau 19. Principaux événements génétiques des RMS. ERMS : RMS embryonnaire ; ARMS : RMS alvéolaire ; LOI : Perte de l’empreinte génétique; LOH : Perte d’hétérozygotie [14]

RMS genetics	ERMS	Fréquence	ARMS (tous)	Fréquence	ARMS (translocation positive)	Fréquence	ARMS (translocation negative)	Fréquence
Principales caractéristiques génétiques	LOH 11p15.5 (IGF2, H19, CDKN1C)	23/77	t (2;13)(q35;q14) PAX3-FOXO1 translocation	55	LOI 11p15.5	46		
	9q22perte(PTCH1 gene)	~30	t(1;13)(p36;q14) PAX7-FOXO1 translocation	22	LOH 11p15.5	24		
	perte 1p35-36.3	~30	Translocation négative	23				
Gains génétiques	MYCN (2p24.1)	16			MYCN (2p24.1)	31	MYCN (2p24.1)	26
	CDK4 (12q13.3-14.1)	12			CDK4 (12q13.3-14.1)	40	CDK4 (12q13.3-14.1)	11
	FGFR1 (8p11.2-p11.1)	39						
	Chromosome 7	25			Chromosome 7	2	Chromosome 7	11
	Chromosome 8	74			Chromosome 8	0	Chromosome 8	55
	Chromosome 11	31			Chromosome 11	10	Chromosome 11	30
	Chromosome 20	29			Chromosome 20	20	Chromosome 20	30
Amplifications génétiques	FGFR1 (8p11.2-p11.1)	6	MYCN (2p24.1)	13	MYCN (2p24.1)	19-20	FGFR1 (8p11.2-p11.1)	11
	MDM2 (12q14.3.3-q15)	6	CDK4 (12q13.3-14.1)	12	CDK4 (12q13.3-14.1)	17-24	MDM2 (12q14.3.3-q15)	7

3.4. Oncogénèse des TMM non RMS

Les TMM non RMS comprennent plus de 50 types histologiques et dérivent de cellules mésenchymateuses. Du fait de leur rareté, très peu de données sont disponibles sur leur biologie et histoire naturelle. Les cellules des TMM non RMS expriment des protéines normalement retrouvées dans le tissu conjonctif, le muscle lisse et squelettique, le cartilage, le tissu vasculaire, adipeux et le système nerveux. Les différents sous-types pourraient avoir pour origine soit différents types de cellules mésenchymateuses transformées à un certain stade du développement ou un progéniteur mésenchymateux commun. Dans ce dernier cas, l’histologie propre à chaque tumeur pourrait dépendre de l’expression de facteurs de transcription anormaux générés par des translocations chromosomiques équilibrées. Les modèles murins, supportent le concept qu’une translocation chromosomique isolée n’est pas suffisante à elle seule pour entraîner un cancer, et qu’il existe d’autres anomalies associées dans d’autres gènes. Les deux voies clés de la suppression tumorale des gènes TP53 et RB sont suggérées avoir une implication dans tous les cancers y compris les sarcomes. La capacité des TMM non RMS à croître de manière invasive et à métastaser dépend de

l'expression de facteurs pro et anti-angiogéniques, comme le facteur endothélial vasculaire (VEGFs), et le facteur de croissance fibroblastique (FGFs). La conservation ou l'élongation des télomères confère aux cellules une capacité à se répliquer indéfiniment [38].

3.5. Translocations chromosomiques des TMM non RMS

3.5.1. Fibrosarome infantile (FI)

Une trisomie des chromosomes 8, 11, 17 et 20 au niveau des cellules des fibrosarcomes infantiles a été observée. Des études cytogénétiques ont révélé également la présence d'une translocation chromosomique t(12;15)(p13;q25) qui entraîne la formation du gène de fusion ETV6-NTRK3. Sa fréquence exacte n'est pas connue mais elle semble plus fréquente dans les formes congénitales où elle est détectée dans environ 70 % des cas. La protéine de fusion résultante est une protéine chimérique ligand-indépendante à activité tyrosine kinase qui est capable de transformer les fibroblastes en culture [38]. Les trisomies chromosomiques seraient responsables après la formation du gène de fusion ETV6-NTRK3 d'une progression du FI vers une néoplasie plus agressive [48, 90].

3.5.2. Sarcome fibromyxoïde de bas grade (SFMBG)

Une association variable du SFMBG à la translocation chromosomique t(7;16)(q32-34;p11) est rapportée. Elle entraîne la formation du gène de fusion FUS/GREB3L2, dont l'impact sur l'âge, la distribution selon le sexe et le potentiel de récurrence des SFMBG, est incertain [32].

3.5.3. Fibroblastome à cellules géantes (FCG)

Une translocation réciproque t(17;22)(q21;q13) a été rapportée au niveau du FCG et du dermatofibrosarcome protuberans. Elle entraîne une fusion du gène COL1A1, codant pour la chaîne alpha 1 du collagène de type 1, avec le PDGFB, codant pour la chaîne beta du facteur de croissance plaquettaire. Le récepteur du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR) se retrouve continuellement activé du fait d'une surproduction de son ligand, le PDGFB, entraînant une prolifération cellulaire. Ce transcrite de fusion n'étant pas présent chez tous les FCG, il n'est donc pas nécessaire pour poser le diagnostic. Il trouve par contre une utilité dans l'étude des marges de résection tumorales, qui lorsqu'elles présentent le transcrite de fusion, permet d'indiquer une thérapie ciblée par Imatinib, qui agit en inhibant le PDGFRB. Des

tumeurs hybrides présentant des caractéristiques à la fois du FCG et du dermatofibrosarcome protuberans existent, confirmant leur origine biologique commune [91, 111].

3.5.4. Tumeur mésoenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI)

Des anomalies des chromosomes 3, 9, et Y ont été notées chez des cas de PMMTI [50, 67].

Dans une étude parue en 2016, plusieurs cas de PMMTI montraient une duplication en tandem interne du BCOR au niveau du chromosome X ou une translocation t(10;17)(q22;p13). Ces anomalies étaient considérées jusqu'à lors comme des signatures moléculaires du carcinome rénale à cellules claires (CCSK) (Fig. 48).

	1700	1710	1720	1730		1740	1750	Additional
Wild Type:	QVSASLLFSCSKDLEAFNPESKELL	DLVEFTNEIQTLI	-----	-----	-----	GSSVEWLHPSDLASDNYW:		0
CCSK :	QVSASLLFSCSKDLEAFNPESKELL	DLVEFTNEIQTLI	GS	SVENLHPSDLASDEILL	DLVEFTNEIQTLI	GSSVEWLHPSDLASDNYW:		31
PMMTI :	QVSASLLFSCSKDLEAFNPESKELL	DLVEFTNEIQTLI	GS	SVENLHPSDLASDEILL	DLVEFTNEIQTLI	GSSVEWLHPSDLASDNYW:		31

Figure 48 : Alignement des protéines résultantes de la duplication en tandem interne. Séquence du type sauvage en haut et séquences des CCSK et PMMTI en bas [67].

3.5.5. MPNST

Elles se caractérisent par des anomalies cytogénétiques complexes. Les formes sporadiques ainsi que celles associées à une neurofibromatose (NF-1) présentent une inactivation biallélique du gène NF1. Plusieurs autres mutations de gènes suppresseurs de tumeurs, TP53, CDKN2A, et une amplification du récepteur de la tyrosine kinase ont été identifiées [80, 89].

3.5.6. Sarcome d'Ewing

La famille des sarcomes d'Ewing se caractérisent par la translocation chromosomique t(11;22)(q24;q12), qui entraîne la formation dans 80% des cas du gène de fusion EWS-FLI et dans 5 à 10% des cas d'autres gènes de fusions moins communs tel le EWS- ERG (Fig. 49).

Les protéines FLI et ERG font partie de la sous-famille des ETS de classe I. Les chimères EWS-ETS ont la capacité de moduler l'expression des gènes et l'environnement de la chromatine via un tetra-nucléotide GGAA ou microsatellite [82, 44, 67].

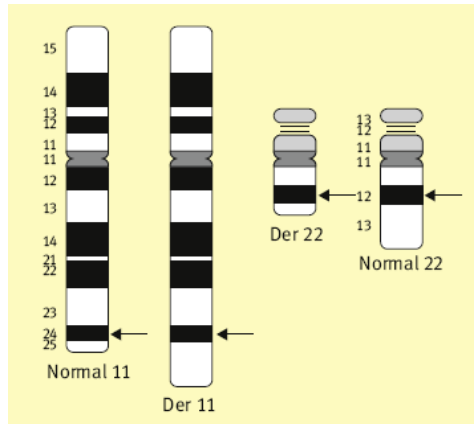


Figure 49: Translocation t(11;22) dans les sarcomes d'Ewing [83].

3.5.7. Synoviosarcome (SS)

Plus de 90% des SS présentent une translocation réciproque $t(X;18)(p11.2;q11.2)$, qui entraîne la formation d'un gène de fusion entre le gène SYT du chromosome 18 et l'un des SSX, SSX1 dans 2/3 des cas, SSX2 dans moins de 1/3 des cas ou rarement avec la SSX4, du chromosome X. Chez un modèle murin la protéine de fusion SYT-SSX2 s'exprimait dans la lignée des cellules musculaires squelettiques à l'origine de néoplasies à cellules fusiformes très similaires au SS humain [37]. Une forte association entre le type de transcrite de fusion et le sous-type histologique est rapportée. La majorité des tumeurs à phénotype monophasique ont un transcrite SYT-SSX2 et celles d'histologie biphasique un transcrite SYT-SSX1. Une étude de Ferrari et al. publiée en 2015 ne retrouve pas une influence du type de transcrite sur l'évolution des SS, alors qu'une corrélation entre la complexité chromosomique et l'index génomique tumoral avec le risque de métastases a été notée [47].

3.5.8. Tumeurs rhabdoïdes malignes (TRM)

Une délétion au niveau de la région du bras long du chromosome 22, 22 q11.2, a été fréquemment identifiée dans les analyses cytogénétiques des TRM. Il en résulte des altérations au niveau du gène suppresseur de tumeur INI1, qui est impliqué dans la pathogenèse des TRM rénales et extra-rénales. Biegel et al. ont démontré la présence de mutations germinales et somatiques du gène INI1 au niveau des cellules des TRM. Cette mutation serait associée à une évolution plus agressive par altération du complexe SWI/SNF, codé par le gène INI1, qui est impliqué dans le remodelage de la chromatine. L'altération du

gène INI1 entraîne une absence d'immunomarquage par l'INI1, alors qu'un immunomarquage positif est observé dans les autres cellules non rhabdoïdes. Des altérations de la TP53 seraient également responsables de l'agressivité de ses tumeurs [21, 38].

3.5.9. Sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade (UHGPS)

De nombreuses études ont suggéré une origine histiocytaire, fibroblastique ou mésenchymateuse des sarcomes pléomorphes indifférenciés. Les UHGPS exhibent des anomalies chromosomiques complexes avec l'absence d'aberrations spécifiques. Des translocations récurrentes de type EWS-ATF1, EWS-CREB1, FUS-ATF1 et FUS-CREB1 ont été rapportées [45, 80, 86].

4. DIAGNOSTIC CLINICO-RADIOLOGIQUE DES TMM

4.1. Stratégie diagnostique

Les tumeurs mésenchymateuses malignes peuvent siéger dans n'importe quelle région de l'organisme [1, 16, 15]. Leurs manifestations cliniques sont très variables, et dépendent de l'effet de la masse en croissance sur les organes adjacents [15, 38]. La présentation la plus commune est celle d'une masse non douloureuse augmentant progressivement de volume. Une douleur et d'autres troubles fonctionnels spécifiques au site anatomique d'origine sont possibles [34]. Devant un enfant se présentant avec une masse atypique des parties molles, une prise en charge dans les plus brefs délais, dans un centre hospitalier adéquat, et des explorations clinico-radiologiques et biologiques initiales doivent être entreprises :

- Anamnèse et examen physique avec prise du poids et de la taille ;
- Mesure du processus à l'examen physique ou à l'imagerie ;
- Hémogramme, électrolytes, créatinine, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, lactate déshydrogénase et bilirubine ;
- Biopsies et aspirations médullaires ;
- Radiographie et TDM thoraciques ;
- IRM ou TDM du primitif ;
- Scintigraphie osseuse ;
- Ponction lombaire si primitif paraméningé ;
- ECG et échocardiogramme selon les indications [15, 17].

Cette même attitude diagnostique a été globalement adoptée chez l'ensemble des cas suivis au CHOP. Un bilan biologique complet a été également réalisé chez l'ensemble des cas.

Par ailleurs certaines explorations n'ont pas été réalisées chez l'ensemble des cas. Les biopsies et aspirations médullaires n'ont été signalées que chez 27 parmi les 38 cas avec données cliniques et une ponction lombaire chez 3 parmi les 7 cas de RMS paraméningé. L'échocardiographie a été indiquée chez 3 cas de TMM non RMS. La recherche de marqueurs tumoraux AFP, HCG et ACE, réalisée chez 6 cas était négative. Ce résultat est en accord avec la littérature qui confirme l'absence de marqueur tumoral spécifique aux TMM [4].

4.2. Imagerie des TMM

L'exploration radiologique oriente le diagnostic, permet de mesurer la tumeur, et d'évaluer l'envahissement des structures adjacentes et à distance [1, 14, 58]. Dans le cas de masses superficielles, abdominales ou scrotales, l'échographie permet une bonne exploration. Une IRM est recommandée pour les masses localisées au niveau des extrémités, du pelvis et en para-vertébral. La TDM est supérieure pour évaluer l'atteinte osseuse et la présence d'adénopathies abdominales (**Tableau 20 et Figure 50**).

Une mesure de la tumeur au moins dans les deux plus grandes dimensions, préférablement sur la même méthode d'imagerie que celle utilisée initialement, est nécessaire pour évaluer la réponse au traitement. Cependant si une TDM a été réalisée en 1^{er}, une IRM pour le suivi, permet de limiter les risques liés à l'irradiation chez l'enfant. Vu que dans la majorité des cas le curage ganglionnaire n'est pas recommandé chez l'enfant, l'imagerie du site primitif doit inclure une évaluation des aires ganglionnaires régionales [2, 4, 58].

Une TDM thoracique est souhaitable chez tous les patients, car environ 15% des TMM pédiatriques présentent des métastases au moment du diagnostic, et 8% des RMS des métastases pulmonaires y compris chez ceux avec radiographie thoracique négative [17].

Une scintigraphie osseuse au technétium-99 est indiquée pour rechercher des métastases osseuses. La TDM osseuse a été suggérée être plus sensible que la scintigraphie chez les cas avec RMS. Pour limiter le traumatisme occasionné à l'enfant et le coût financier du bilan d'imagerie, il serait souhaitable de réserver la scintigraphie osseuse aux patients avec type histologique défavorable ou douleurs osseuses. Une meilleure alternative serait le recours au PET-scan, mais son rôle reste encore mal établi. Le risque de récurrence serait mieux apprécié

par PET-scan que par TDM ou IRM, et il a fait ses preuves dans la détection de RMS à primitif inconnu, des sièges métastatiques peu communs, et d'une atteinte ganglionnaire [112].

Parmi les 38 cas avec données complètes, la scintigraphie osseuse a été réalisée chez la moitié des cas. Elle a révélée une atteinte osseuse chez 3 patients. Une TDM thoracique en complément d'une radiographie thoracique a été réalisée chez 55% des cas. Elle retrouvait des métastases pulmonaires avec adénopathies médiastinales chez un sarcome d'Ewing, et des métastases pulmonaires chez deux RMS paraméningés. Une IRM a été réalisée chez l'ensemble des RMS localisés au niveau des membres, 63% des RMS tête-cou, et 75% des TMM non RMS.

Tableau 20. Principales caractéristiques des TMM à l'imagerie [58]

Caractéristiques à l'imagerie	
RMS	
Tête-cou	hypersignal T2, isointense au muscle T1, RMS PM invasifs
Orbite	confinés à l'orbite osseuse, intra- ou extraconique, rares ADP régionales
Abdomen	± métastases du foie et péritoine
Génito-urinaires	VP, extension latérale, en arrière et à la base vésicale. PT, échogénicité variable, ± flux sanguin important, TDM abdominale pour rechercher des métastases ganglionnaires
Extrémités	Images coronales avec suppression du signal de la graisse, extension longitudinale et recherche des ADP régionales
TMM non RMS	
SS	IRM aspect cystique bien limité, ± triple signal, ou niveau liquide-liquide, < 5cm homogène en T1, proche de l'os, ± calcifications
Fibrosarcome	Pas image spécifique, signal intermédiaire T1, hypersignal T2 et prise de contraste hétérogène, masse solide vasculaire à l'échographie
HGUPS/MFH	Processus intramusculaire bien limité, hyposignal T1, hypersignal T2
MPNST	hypodense, isointense au muscle T1, prise de contraste, image en cible rare

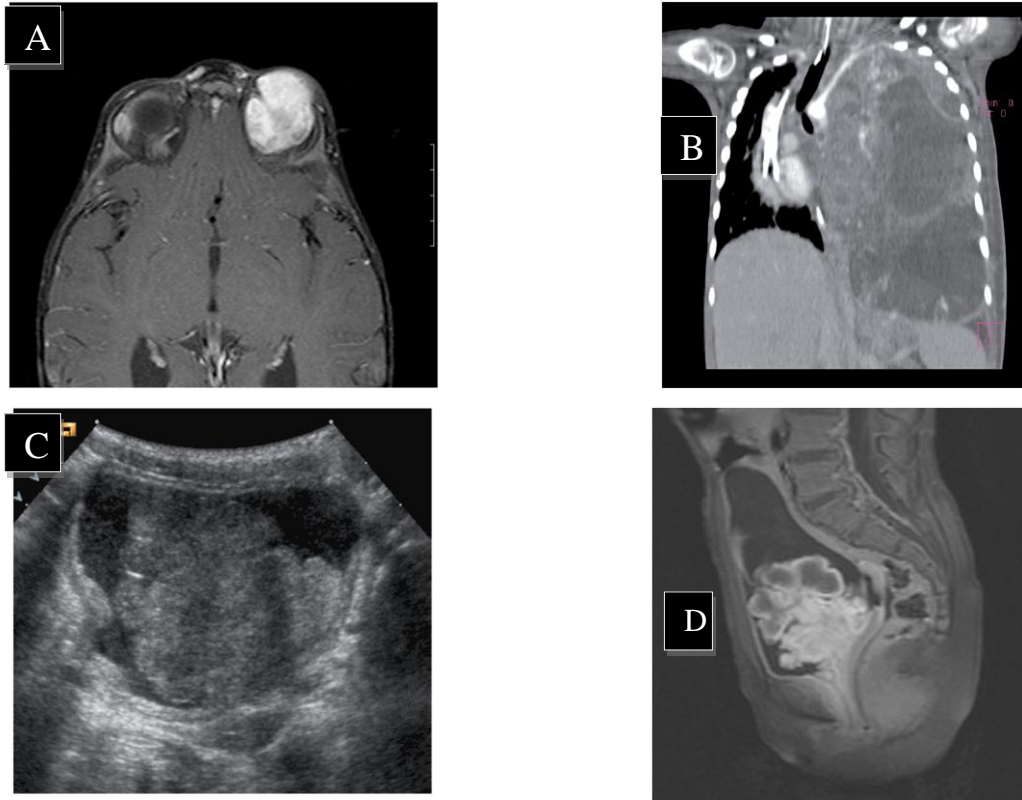


Figure 50: Imagerie des RMS. A, IRM T1W1, RMS orbitaire. B, TDM coronale, RMS de l'hémithorax prenant le contraste. C-D, RMS vésical. C, Echographie vésicale et D, IRM T1W1 [58].

4.3. Délai diagnostique

Le délai diagnostique correspond au temps écoulé entre les premières manifestations cliniques liées à la tumeur et l'établissement du diagnostic (**Fig. 51**).

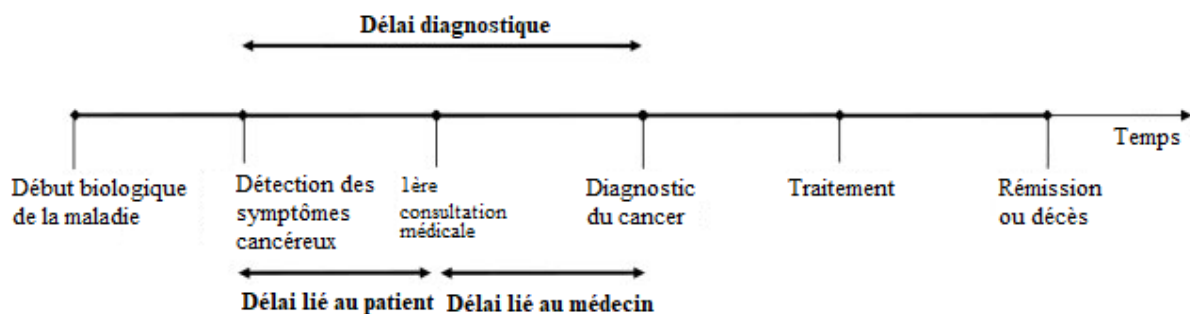


Figure 51: Délai diagnostique dans la prise en charge des cancers [52].

Le délai moyen pour le diagnostic des TMM est estimé dans notre étude à 14 semaines. Une étude canadienne retrouve un délai diagnostique des TMM de l'enfant de 2,7 semaines, avec une durée liée au patient de 1,7 semaine, et 1 semaine pour celle liée au médecin [52]. Dans une étude rétrospective incluant 575 patients âgés de moins de 21 ans avec TMM la durée moyenne avant le diagnostic est de 8 semaines [37].

Le retard diagnostique dans notre série peut s'expliquer par le caractère peu évocateur d'une masse isolée des parties molles, mais également aux croyances et pratiques socioculturelles liées à notre environnement. L'automédication, le recours à la médecine traditionnelle, l'accessibilité limitée de la population aux moyens d'imagerie complémentaire sont tous des facteurs de retard diagnostique [28].

Dans une étude américaine le délai moyen avant le diagnostic des RMS de la tête et du cou est de 8 semaines [52]. Le délai diagnostique des RMS de la région tête-cou colligés dans notre étude est de 11,5 semaines.

4.4. Aspects cliniques des RMS

Le RMS peut prendre naissance dans n'importe quelle région de l'organisme. Il se développe au dépend du muscle squelettique, mais également au niveau de sites dépourvus de musculature striée (vessie, voies biliaires...) [6, 17]. La distribution des RMS de l'enfant selon le siège est dominée par la localisation tête-cou puis génito-urinaire (GU) et des extrémités (**Fig. 52**). Plus rarement d'autres localisations sont retrouvées, tels le thorax, l'abdomen, les voies biliaires et les régions périnéale et anale. Exceptionnellement des RMS au niveau du foie, cerveau, trachée, cœur, sein et ovaire ont été signalés [58]. Le premier cas de RMS rapporté dans la littérature en 1854 par Webner, correspondait à une masse de la langue chez une patiente de 21 ans [17]. Le siège des RMS connaît des variations selon l'âge et le sous-type histologique. Les RMS des membres se rencontrent plus souvent chez les adolescents. Les formes embryonnaires sont plus fréquentes au niveau des régions tête-cou et vésico-prostatique, les formes alvéolaires se rencontrent surtout au niveau des extrémités, alors que les formes anaplasiques ont une prédilection pour le tronc et l'abdomen [10, 14].

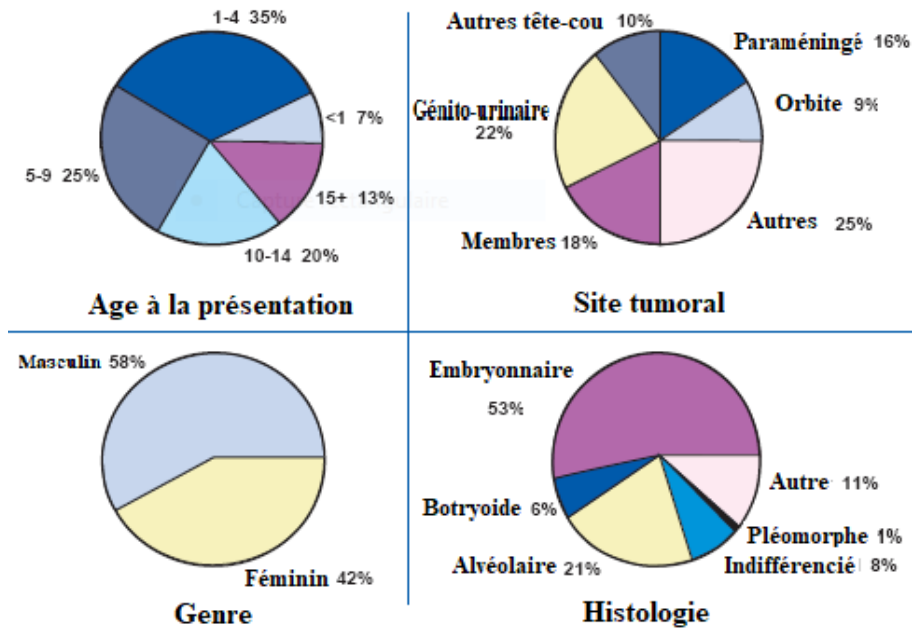


Figure 52: Caractéristiques cliniques des RMS [31].

Dans une étude allemande les RMS sont plus fréquemment retrouvés au niveau de la région tête-cou suivie de la région pelvienne. Le type alvéolaire est fréquent au niveau des membres [15]. Dans une étude européenne, 80% des RMS orbitaires et génito-urinaires sont de sous-type embryonnaire, contre 30% des RMS des extrémités, qui sont surtout alvéolaires [16]. Sur les 100 RMS colligés au CHOP, 49% siègent au niveau de la région tête-cou dont 63% orbitaires et 37% extra-orbitaires, 31% au niveau génito-urinaire avec 74% vésico-prostatiques et 26% génitaux, et 10% au niveau des extrémités. Les autres localisations représentent 9%. La forme embryonnaire est retrouvée surtout au niveau de la tête et du cou, et les formes alvéolaires au niveau des extrémités [20].

Dans notre série 44% des RMS se localisent au niveau de la région tête-cou, 32% sont génito-urinaires, puis viennent les membres et les autres localisations avec chacun 12%.

Le RMS alvéolaire est plus agressif et se manifeste à un stade clinique plus avancé que le RMS embryonnaire. Entre 20 à 40% des formes alvéolaires localisées au niveau des membres ou paratesticulaires, présentent une extension ganglionnaire au moment du diagnostic [13].

Dans notre série, 5 RMS embryonnaires et 1 RMS alvéolaire présentent des adénopathies loco-régionales, et 3 cas des métastases à distance. Ils sont de siège paraméningé,

paratesticulaire et lingual. Les métastases se localisent au niveau pulmonaire (2 cas), osseux (1 cas) et médullaire (1 cas).

La présentation clinique varie selon le site d'origine, l'âge et la présence ou non de métastases à distance. La majorité des symptômes s'expliquent par une compression des structures locales avec parfois une douleur modérée. Aucun syndrome néoplasique associé aux RMS n'a été identifié [17].

4.4.1. Localisation tête-cou

Les RMS de la région tête-cou sont les plus fréquents chez les jeunes enfants, et sont souvent de type embryonnaire. Dans les études de l'IRSG, leur fréquence est estimée à environ 35%. Une atteinte ganglionnaire est rarement retrouvée au moment du diagnostic [17, 31]. Une extension à distance est présente chez 9 à 23% des cas. Vu leurs manifestations cliniques peu spécifiques leur diagnostic est souvent tardif [51].

La localisation tête-cou se répartie elle-même en 3 sièges :

-RMS paraméningés (PM) : environ 50% des cas. Ils naissent de la base du crâne, au dépend du nasopharynx et cavité nasale, oreille moyenne, sinus para-nasaux ou de la fosse infra-temporale et espace ptérygoïde. Ils peuvent être responsables d'une obstruction nasale, orale ou sinusienne avec ou sans sécrétions mucopurulentes. Leur diagnostic est souvent tardif, avec présence au moment du diagnostic d'une lyse de la base du crâne, une extension endocrânienne ou une paralysie des nerfs crâniens et des symptômes méningés ;

-RMS non paraméningés : environ 20% des cas. Ce sont des tumeurs superficielles localisées au niveau du scalp, auricule, face, cavité buccale, oropharynx et laryngopharynx, qui se présentent sous forme d'une masse indolore augmentant progressivement de volume ;

-RMS orbitaires : environ 25% des cas. Leur diagnostic est souvent précoce, et se manifestent par une exophtalmie avec parfois une ophtalmoplégie. Il n'y a jamais d'adénopathies. Leur taille dépassent rarement les 5 cm [17, 18, 31, 33].

Dans notre étude, les RMS tête-cou représentent 43% des cas. La localisation PM est la plus fréquente avec 63% des cas, 18% sont orbitaires et 18% non paraméningés. Les RMS PM siègent au niveau de la fosse infra-temporale (3 cas), nasopharynx (2 cas), espace ptérygoïde (1) et cavité nasale (1) (**Fig. 53**).



Figure 53: RMS nasogénien. Enfant de 3 ans avec masse douloureuse, d'allure inflammatoire, faisant 10 cm, sortant par la narine droite (RMS n°5), Photo des archives du CHOP.

Les RMS orbitaires colligés dans notre étude présentent une exophtalmie ou une masse fronto-palpébrale. Il n'a pas été signalé une ophtalmoplégie ni d'atteinte ganglionnaire. Chez les 6 cas PM colligés avec données complètes, 4 présentent une masse douloureuse ; nasale (1), mandibulaire (1) et jugale (2) ; et 2 cas une masse indolore du palais et rétro-auriculaire. Un encombrement nasal (2), dysphagie (2), dyspnée (1), otalgie (1), paralysie faciale (2) et ophtalmoplégie (1) sont également rapportés. Chez deux cas une érosion de la base du crâne avec extension endocrânienne, sont retrouvées à l'imagerie. Les deux RMS non paraméningés correspondent à une masse de la langue douloureuse avec dysphagie, et associée à des taches café au lait et des adénopathies cervicales, et une masse du cou compliquée par une névralgie cervico-brachiale, étendue en intra-thoracique et en endocanalaire avec compression médullaire.

Dans une étude américaine, 17 RMS de la région tête-cou non orbitaires sont retrouvés sur une période de 18 ans. Il s'agit de 13 RMS PM et 4 RMS non PM. 65% sont de type embryonnaire. Une érosion de la base du crâne avec ou sans déficit des nerfs crâniens est présente chez 53% des cas. 29% des cas présentent une extension à distance [51]. Une étude rétrospective nigérienne couvrant une période de 12 ans, retrouve 3 cas pédiatriques localisés au niveau auriculaire (1), cervico-facial (1) et naso-sinusien (1). Le RMS auriculaire simulait un tableau d'otite moyenne suppurative [28].

L'un de nos cas a également présenté une masse rétro-auriculaire dans un tableau d'otite moyenne aigue, avec évolution trainante sous traitement symptomatique et installation secondaire d'une paralysie faciale.

4.4.2. Localisation génito-urinaire

25% des RMS se localisent au niveau génito-urinaire (GU), et constituent la cause la plus fréquente de tumeur maligne de la région génito-urinaire chez l'enfant [58].

Ils se subdivisent en 2 groupes selon la région intéressée :

- **RMS vésico-prostatiques (VP)** : environ 10% de l'ensemble des RMS. Ils se localisent au niveau de la vessie, de la prostate ou des deux. Les formes vésicales présentent souvent un aspect bourgeonnant à croissance intra-luminale, et naissent au dépend ou proche du trigone. Elles sont révélées par une hématurie, dysurie ou rétention urinaire. Les RMS prostatiques peuvent se manifester par une large masse pelvienne avec pollakiurie ou constipation. 80% sont de type embryonnaire, avec parfois une variante botryoïde de la vessie ;

- **RMS non vésico-prostatiques** : environ 16% de l'ensemble des RMS. Ils siègent au niveau paratesticulaire (PT), périnéal, vulvaire, vaginal ou dans l'utérus. Les formes PT constituent 7% de l'ensemble des RMS et 10 à 12% des tumeurs scrotales chez l'enfant. Elles naissent du tissu mésenchymateux du cordon spermatique, testicule, épидидyme ou pénis, et se révèlent par une grosse bourse indolore posant un diagnostic différentiel avec une hernie, hydrocèle ou varicocèle. Une extension dans les ganglions rétro-péritonéaux est plus fréquente chez les garçons de plus de 10 ans. L'échographie testiculaire est l'examen de choix, avec dosage des marqueurs tumoraux AFP, HCG, ACE et LDH pour éliminer d'autres tumeurs malignes. Les taux d'AFP et HCG sont souvent normaux, alors que les LDH peuvent être élevées dans certaines formes métastatiques. Une TDM thoraco-abdomino-pelvienne avec injection pour rechercher des ganglions pelviens, lombo-aortiques et des métastases hépatiques ou pulmonaires, est recommandée. 97% des RMS PT sont de type embryonnaire. Les RMS génitaux féminins se révèlent par une masse vaginale avec saignements chez les petites filles ou par une masse pelvienne au dépend de l'utérus chez les filles plus âgées [31, 33, 49].

Une étude rétrospective sud-africaine couvrant une période de 47 ans, retrouve une localisation GU chez 49 patients. Les RMS VP représentent 45% des cas, les formes PT 26%,

et les autres localisations ; vagin, utérus et vulve ; 29%. La forme embryonnaire est prédominante (94%), avec 26% de variante botryoïde [12].

Nous avons colligé 8 RMS GU, dont 3 étaient VP et 5 PT. Les RMS VP présentent tous une dysurie avec rétention urinaire, et les RMS PT une grosse bourse avec chez un cas des adénopathies inguinales bilatérales. 50% des cas sont de groupe IRS III, et un cas PT de groupe IV avec métastases médullaires. Tous sont de type embryonnaire, avec un cas présentant une variante botryoïde au niveau VP, et 2 cas PT à cellules fusiformes.

4.4.3. Localisation des membres

Les RMS des extrémités forment environ 20% des cas et prédominent chez les adolescents. Ils se présentent sous la forme d'une masse fixe et érythémateuse, avec ou sans douleur. Ils ont tendance à s'étendre le long des fascias musculaires. Un antécédent de traumatisme du membre est souvent rapporté et entraîne un retard diagnostic. 50% des cas présentent une extension ganglionnaire. Ils sont plus fréquemment de type alvéolaire, ce qui pourrait expliquer, conjointement au siège tumoral défavorable, leur caractère agressif [17, 31].

Une étude américaine retrouve environ 20% de RMS des membres avec 73% des cas de type alvéolaire [5]. Dans notre étude 3 RMS des membres révélés par une masse de croissance progressive et indolore ont été colligés, dont 2 sont alvéolaires.

4.4.4. Autres localisations

Les RMS du tronc représentent environ 10% des cas, et siègent le plus souvent au niveau de la paroi thoracique, du diaphragme ou du muscle cardiaque. Rarement ils prennent naissance de la plèvre. Dans une publication marocaine de 2010 un cas de RMS pleural a été signalé [29]. Les autres sièges qui représentent 10% des RMS, correspondent essentiellement aux formes abdominales et pelviennes. Leur diagnostic est souvent tardif sous forme d'une masse volumineuse avec parfois extension canalaire et métastases à distance. Les formes rétro-péritonéales peuvent se manifester d'emblée par des complications telles une ascite ou une obstruction intestinale [33, 58]. Dans notre série un seul RMS de la paroi thoracique a été colligé et présentait une masse rétro-mammaire, et deux autres cas se manifestaient par une masse abdominale pariétale et rétropéritonéale.

4.5. Données cliniques et radiologiques sur les TMM non RMS

Les TMM non RMS peuvent être révélées par une masse à croissance rapide avec extension métastatique, comme elles peuvent présenter une évolution plus indolente sous-forme de masse évoluant depuis des années avec possibles récurrences plusieurs années plus tard [34]. Elles siègent plus fréquemment au niveau des extrémités que les RMS. La fréquence des TMM des extrémités estimée à partir de la base américaine SEER entre 1973 et 2006, trouvait une prédominance des TMM non RMS à 79% avec un âge moyen de 12 ans [5, 6].

Dans une étude allemande les TMM non RMS se localisent également essentiellement au niveau des membres [15]. Parmi les 16 TMM non RMS de siège connu dans notre étude, 10 se localisent au niveau des extrémités.

4.5.1. Synoviosarcome (SS)

Le SS est un sarcome de haut grade qui se localise essentiellement au niveau des extrémités inférieures proche des chevilles et des genoux. Il ne se développe pas en intra-articulaire ni au niveau de la membrane synoviale comme son nom pourrait l'indiquer. Il s'agit le plus souvent d'une masse bien limitée et indolore [1, 6, 47].

Chez 30% des SS la radiographie révèle une masse avec calcifications, et dans moins de 50% des cas une ostéolyse ou un remodelage cortical au contact du processus. L'écho-doppler retrouve souvent une masse vascularisée. L'IRM est évocatrice en cas de lésion refoulant les structures adjacentes sans les envahir, hétérogène en T1 et hyperintense en T2 (**Fig. 54**).

Le SS colligé dans notre étude présentait une masse fixe de la face dorsale du pied, indolore, évoluant pendant 4 mois, et révélé à l'occasion d'un traumatisme du membre. Les données de l'imagerie ne sont pas disponibles.

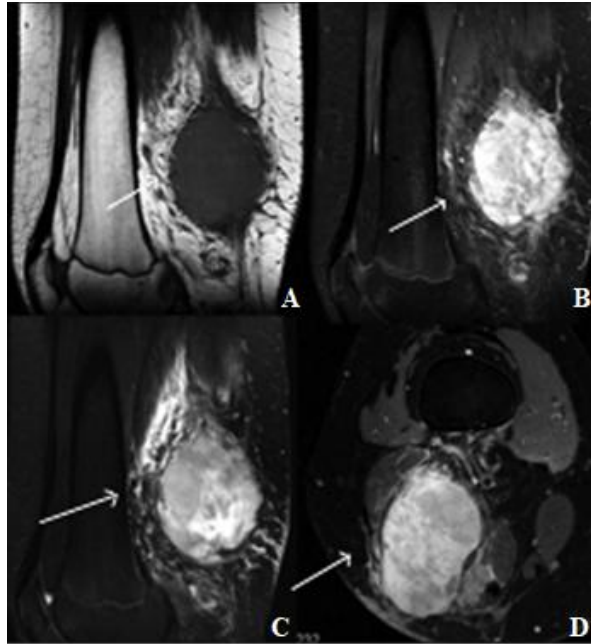


Figure 54: IRM d'un synoviosarcome du creux poplité. A et B : Coupes sagittales en T1 et T2 en saturation de graisse. C et D : Coupes sagittale et axiale en séquence T1 FS après injection de Gadolinium [47].

4.5.2. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST)

Les MPNST ont pour origine les nerfs périphériques ou les tissus mous extra-nerveux et présentent une différenciation nerveuse. Elles se localisent surtout au niveau des membres aux dépens du nerf sciatique ou du plexus brachial, et parfois au niveau du tronc dans la région paravertébrale [6, 68].

Entre 5 et 16% des MPNST se développent à partir de neurofibromes préexistants dans le cadre d'une neurofibromatose de type 1 (NF-1). Cette association est plus fréquente au niveau des nerfs crâniens. La grande majorité des MPNST naissant de schwannomes préexistants sont de sous type épithélioïde, qui forment une entité plus rare. Rarement les MPNST peuvent naître de ganglioneuromes et plus exceptionnellement de phéochromocytomes. Elles peuvent également se développer sur des zones antérieurement irradiées [58, 68].

Les 3 cas de MPNST colligés dans le service de traumatologie de l'HER, ne sont pas associés à une NF-1. Elles se localisent respectivement au niveau de la cuisse, du creux axillaire et du pli du coude, aux dépens du nerf crural, plexus brachial et nerf radial. Elles ne présentaient pas de métastases au moment du diagnostic [35].

Nous avons colligé deux cas de MPNST, un était précédemment inclus dans l'étude marocaine susmentionnée et correspond à une MPNST de type épithélioïde aux dépens du nerf radial, localisée au niveau du pli de coude et sans extension à distance, ayant récidivé un mois après une 1^{ère} résection faite au privé. L'IRM retrouve un processus en hyposignal T1 et hypersignal T2 avec prise de contraste, infiltrant les muscles du compartiment antérieur du 1/3 supérieur de l'avant bras, le tendon du muscle biceps brachial et la graisse sous-cutanée avec adénopathies épitrochléennes (**Fig. 55**). Le 2^{ème} cas, a fait uniquement l'objet d'une relecture anatomopathologique à l'HER. Il s'agit d'une biopsie d'une masse du cou.

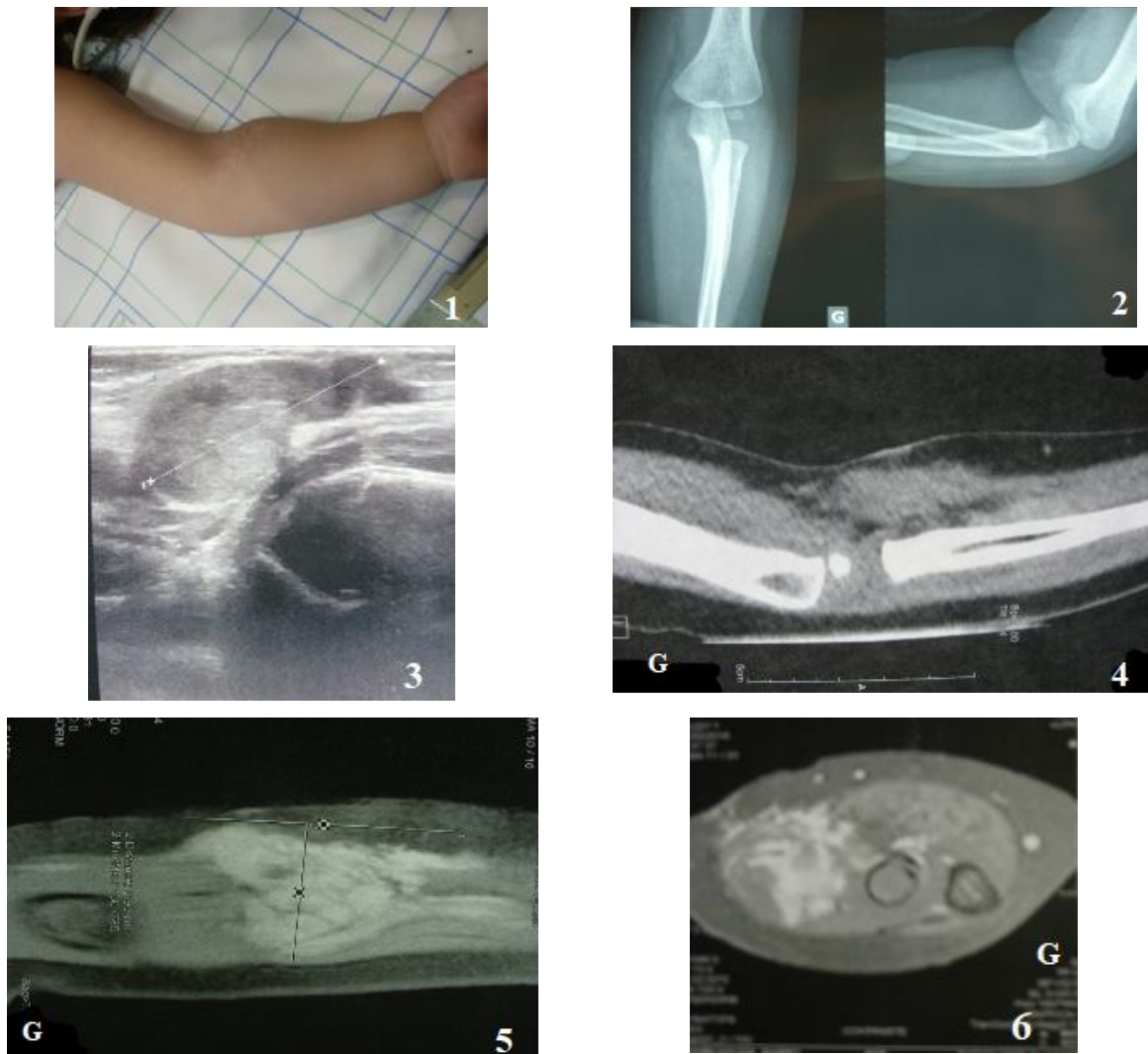


Figure 55 : MPNST pli du coude. 1, récidive de la masse. 2, Radio. Face+profil, tuméfaction des PM. 3, Echo., processus de 35x 17mm. 4, TDM sagittale, masse musculaire. 5-6, IRM sagittale (5) et transversale(6), processus à contraste + infiltrant le muscle [35].

4.5.3. Sarcome d'Ewing (SE) extra-osseux

Le SE extra-osseux est moins fréquent que la forme osseuse, mais ils partagent les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques. Il s'agit d'une tumeur de haut grade avec invasion locale des muscles et de l'os et un fort taux de métastases surtout au niveau pulmonaire et osseux. Les trois-quarts des patients se présentent avec une forme localisée [53, 54].

Il siège essentiellement au niveau des parties molles du tronc et des extrémités sous forme d'une masse douloureuse de croissance rapide [1, 53, 54]. Dans une étude indienne, un taux de métastases plus important chez les SE extra-osseux par rapport aux formes osseuses, a été retrouvé [53].

Les 8 SE extra-osseux colligés dans notre étude siègent au niveau du bras (2), maxillo-facial (1), fesse (1), pied (1), région inguinale (1), abdomen pré et latéro-vertébral (1) et dans le médiastin moyen (1). La moitié s'était présentée avec une masse douloureuse de croissance rapide. Les deux SE du pied et inguinal présentaient une boiterie. Chez le patient avec masse abdominale, un syndrome de queue de cheval y était associé. Seul le cas avec masse de la fesse présentait une extension lymphatique et des métastases pulmonaires et osseuses.

Les localisations médiastinales et abdominales du SE sont extrêmement rares. La forme médiastinale se manifeste par une dyspnée, une altération de l'état général et parfois un syndrome cave supérieur avec masse thoracique [54, 55]. Nous manquons de données sur la patiente de 4 mois avec SE médiastinal colligée dans notre étude.

Dans une étude égyptienne un SE abdominal sous-forme d'une masse de l'hypochondre gauche avec altération de l'état général, chez une patiente de 3 ans, a été rapporté [55]. Le cas avec SE abdominal dans notre étude, est un garçon âgé de 11 ans, opéré 2 ans plutôt pour un syndrome de compression médullaire et qui a été perdu de vue. Le patient a présenté par la suite un processus intéressant tout l'abdomen avec syndrome de queue de cheval. L'IRM retrouvait une masse abdomino-pelvienne pré et para-vertébrale avec compression médullaire.

4.5.4. Tumeurs rhabdoïdes malignes des tissus mous (TRM)

Les TRM sont des tumeurs très agressives à évolution rapidement fatale. Elles siègent surtout au niveau cérébral et rénal, mais rarement elles peuvent intéresser les tissus mous somatiques, surtout chez les petits enfants, avec une prédilection pour les régions axiales profondes notamment du cou et en para-vertébral [6, 13, 21]. Le cas que nous avons rapporté, présente une masse rétro-auriculaire indolore, de 2 cm, ferme et fixe augmentant progressivement de volume depuis 5 mois. Elle s'associe à des adénopathies cervicales bilatérales. L'échographie retrouve une formation hétérogène bien limitée et hyper vascularisée avec adénopathies jugulaires du côté de la lésion. La TDM cérébrale ne trouve pas d'extension intracrânienne. Le reste du bilan est sans particularités.

4.5.5. Fibrosarcome infantile (FI)

Le FI est la plus fréquente TMM non RMS du petit enfant de moins de 2 ans. Ce sont des tumeurs à pronostic intermédiaire avec extension locale et rares métastases. Leur présentation clinique retrouve une masse profonde des extrémités, à croissance rapide, large et ferme. Parfois ils peuvent se localiser au niveau du tronc ou dans la région tête-cou. Elles sont le plus souvent localisées au moment du diagnostic [48]. Ils peuvent parfois mimer des lésions vasculaires bénignes [13, 56]. Ils se présentent alors sous forme de masse expansive érythémateuse ulcérée (Fig. 56). Quelques rares cas de fibrosarcomes congénitaux évoluant vers une régression spontanée ont été rapportés dans la littérature [34, 48]. Nous manquons de données cliniques sur le FI inclus dans notre étude.

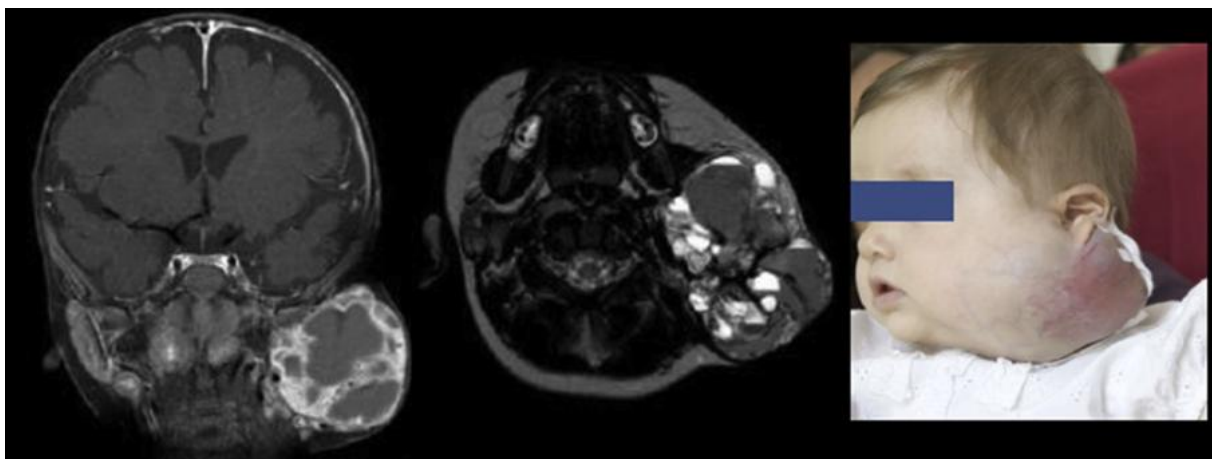


Figure 56 : Fibrosarcome richement vascularisé de la région parotidienne [13].

4.5.6. Sarcome fibromyxoïde de bas grade (SFMBG)

Les SFMBG sont des tumeurs de bas grade mais qui se caractérisent par une récurrence locale fréquente et un potentiel métastatique surtout au niveau pulmonaire. Le délai avant leur progression est généralement très prolongé, et peut aller jusqu'à 15 ans avec une moyenne de 3 ans et demie avant une récurrence locale et jusqu'à 45 ans avec une moyenne de 5 ans avant l'apparition de métastases. Ils se localisent le plus souvent au niveau des parties molles sous-aponévrotiques mais peuvent avoir parfois une localisation superficielle sous-cutanée. Les régions les plus intéressées sont l'épaule, cuisse, et région inguinale. D'autres localisations au niveau du cou, des parois thoracique et abdominale sont également rapportées [30]. Dans une étude danoise sur les 3 cas pédiatriques colligés, deux étaient de localisation brachiale et un siégeait au niveau pelvien [32]. L'imagerie des SFMBG montre une tumeur solitaire et bien circonscrite, à zones hypodenses au muscle à la TDM, qui correspondent à la composante myxoïde de la tumeur. L'IRM permet d'identifier la double composante fibreuse et myxoïde (Fig. 57). Le cas avec SFMBG dans notre série se localise au niveau de la paroi abdominale et a présenté une récurrence locale à 3 reprises. Les données de l'imagerie n'ont pas été retrouvées.

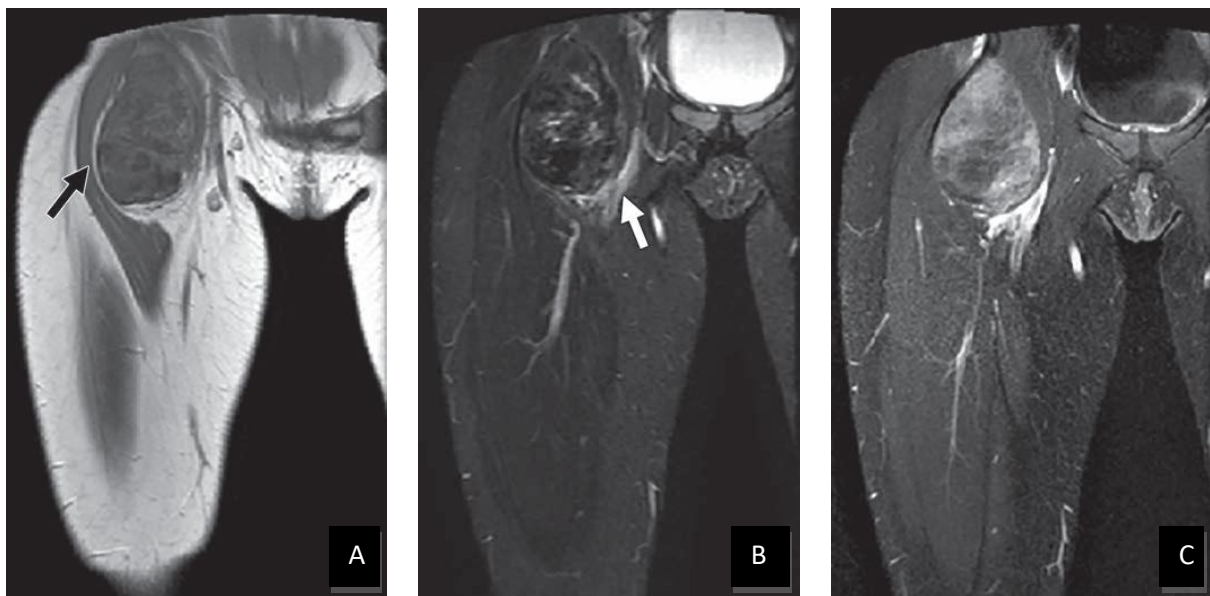


Figure 57 : SFMBG de la cuisse. A, T1W1 coronale, tumeur hypointense. Flèche, séparation de la tumeur du muscle par un liseré graisseux. B, T2WFS coronale, tumeur proche du pédicule fémoral commun. C, TIWFS coronale, prise de contraste périphérique [59].

4.5.7. Tumeur mésoenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI)

La PMMTI se présente généralement sous-forme d'une masse de croissance progressive à consistance élastique et bien limitée. Elle est non encapsulée à caractère invasif local, et peut se développer au niveau du tronc, des extrémités et de la région tête-cou [50]. Un cas publié dans une étude japonaise en 2013, se localise au niveau de la région sacro-coccygienne chez un nourrisson de 5 mois de sexe féminin (Fig. 58). La patiente ne présentait pas d'envahissement local ni à distance et le dosage des marqueurs tumoraux, AFP, HCG et NSE, est négatif [50].

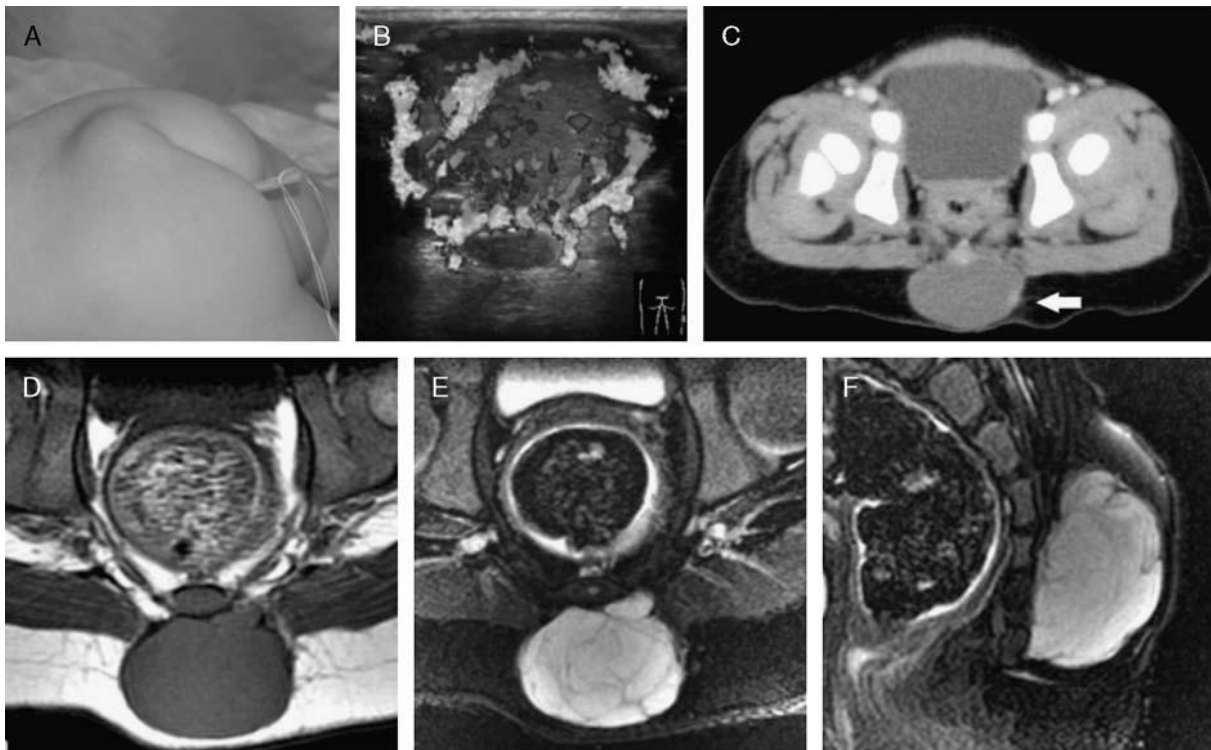


Figure 58 : PMMTI sacro-coccygienne. A, tumeur. B, Echo-doppler, tumeur hypervascularisée. C, TDM transversale, tumeur hypo-dense. D-F, IRM. D, T1W1 transversale, hypo-signal. E, T2W1 transversale, hyper-signal. F, T2W1 sagittale, hyper-signal avec septas [50].

La PMMTI que nous avons rapporté siège au niveau du pied. Il s'agit d'un processus solide des parties molles, homogène, hypoéchogène, lobulé et bien limité à l'échographie, sans flux sanguin au Doppler. L'IRM retrouve une masse en discret hyper-signal T1 et hyper-signal T2 avec prise de contraste (Fig. 59).

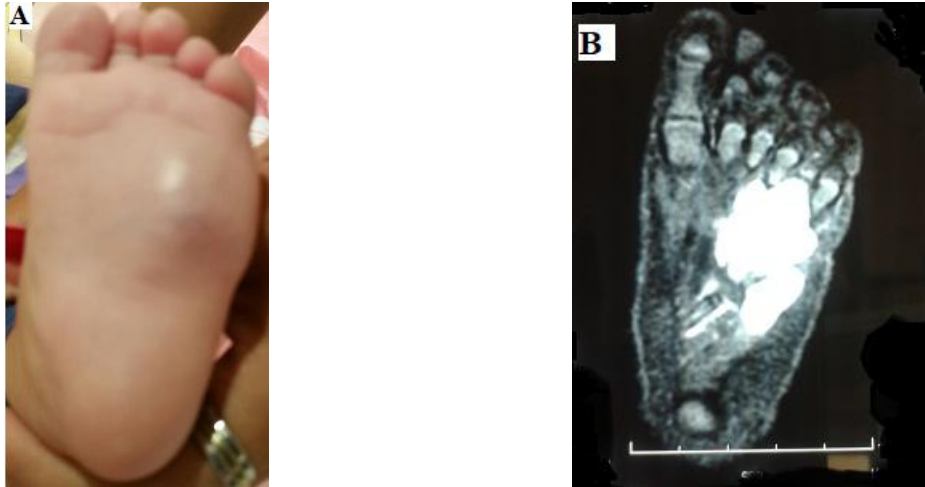


Figure 59: PMMTI de la plante du pied gauche. A, Masse mesurant 3,5 cm. B, IRM du pied gauche (coupe frontale), processus plantaire externe en regard du 3ème, 4ème et 5ème métatarsiens en hypersignal T1. Pr. Mohammed Anouar Dendane.

4.5.8. Sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade (UHGPS)

L'UHGPS se localise le plus souvent au niveau de la tête, et parfois au niveau des extrémités et du tronc. Une association à une radiothérapie antérieure ou à une histoire familiale de cancer est possible. Il s'agit d'une tumeur de haut grade avec un taux de métastases élevé surtout dans les formes profondes. Les sites privilégiés des métastases sont les poumons avec parfois une extension ganglionnaire, osseuse ou hépatique [24]. Chez le cas d'UHGPS colligé dans notre étude, la présentation clinique était sous forme d'une masse du bras augmentant progressivement de volume sur une période de 7 mois, sans extension à distance. Un antécédent de néoplasie chez un oncle était rapporté.

4.5.9. Fibroblastome à cellules géantes (FCG)

Le FCG se présente sous forme d'une masse molle, sous-cutanée, indolore et de croissance lente. C'est une tumeur de malignité intermédiaire sans pouvoir métastatique à distance mais des récurrences locales sont fréquentes. Toutes les localisations sont possibles avec une prédilection pour la région du tronc et les extrémités inférieures [25, 26]. Le cas de FCG rapporté dans notre étude présente une masse du bras droit de 4 cm, molle et vascularisée, ayant augmentée progressivement de volume sur une période de 2 mois. L'échographie trouve

un aspect évocateur d'un lipome. L'IRM montre un processus sous-cutané adhérent au muscle biceps brachial sans composante graisseuse évoquant une TMM (**Fig. 60**).

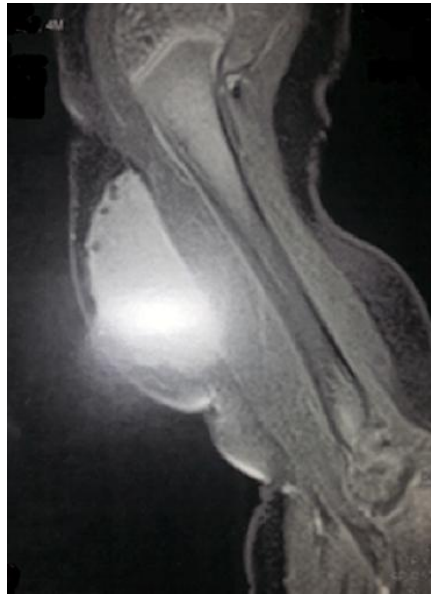


Figure 60 : IRM du fibroblastome à cellules géantes du bras droit. Processus tumoral sous-cutané sans calcification ni composante graisseuse *Photo des Archives du CHOP.*

5. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE DES TMM

5.1. Prélèvements

Toute masse des parties molles augmentant de volume ou faisant plus de 5 cm doit faire l'objet d'une biopsie [62]. La biopsie initiale doit permettre d'établir le diagnostic histologique et le grade tumoral mais aussi procurer suffisamment de matériel pour d'éventuelles études cytogénétiques et moléculaires [34, 60]. Une discussion des informations cliniques et radiologiques avec le pathologiste avant de réaliser la biopsie est primordiale, car cela permet d'adapter la technique d'échantillonnage [1]. L'importance d'une biopsie préalablement planifiée et correctement réalisée ne peut être suffisamment soulignée, vu qu'elle est indispensable devant la faible spécificité de l'imagerie des masses des parties molles (**Tableau 21**).

Tableau 21. Principes d'une biopsie d'une masse musculo-squelettique suspecte [1]

1. Revue des données cliniques et radiographiques avec l'anatomopathologiste et le radiologiste avant la biopsie.
2. Biopsie réalisée au niveau du site du traitement définitif par un personnel qualifié.
3. Utilisation d'un tourniquet chaque fois que possible et pas d'expression sanguine (Bandage d'Eschmarck).
4. Incision la plus courte possible placée longitudinalement sur la ligne de l'éventuelle résection.
5. Dissection minimale des parties molles en évitant la contamination des plans tissulaires.
6. Choix optimal du site biopsique, souvent au niveau de la périphérie de la tumeur et pas au centre qui peut être nécrotique. Images IRM sont d'une aide précieuse.
7. Obtention de suffisamment de tissus pour le diagnostic et pour les tests ancillaires. Distorsion minimale du spécimen et acheminement à l'état frais au laboratoire de pathologie.
8. Hémostase et mise en place d'un drain au besoin.
9. Sutures placées près des berges de la plaie pour minimiser la surface cutanée à exciser lors de la résection définitive.

5.1.1. Pièce de résection chirurgicale

Une pièce opératoire est généralement étudiée après établissement du diagnostic sur biopsie première. L'étude des marges de résection permet de la classer en intra-lésionnelle, marginale, large ou radicale. Parfois une résection chirurgicale est réalisée en premier, et est dite non planifiée s'il s'agit d'une excision réalisée sans imagerie, biopsie, ou prise en compte de marges chirurgicales appropriées, préalable. Des réexcisions dans ce cas sont souvent nécessaires et plus étendues [101].

Parmi les 12 pièces opératoires de notre étude, le diagnostic histologique initial a été posé chez 8 d'entre eux sur pièce opératoire, et chez les 4 autres cas sur biopsie première.

5.1.2. Biopsie- exérèse

Une biopsie-excision est réalisée en cas de lésion superficielle de petite taille (< 3 cm) au niveau des extrémités ou des parois, avec données cliniques et radiologiques caractéristiques. Malgré qu'elle ait parfois un intérêt diagnostique et thérapeutique, elle entraîne souvent une mauvaise appréciation de l'étendue des marges chirurgicales [1, 62, 124]. Dans notre étude 8 biopsies-exérèses premières ont été réalisées, dont 7 ont permis de poser le diagnostic. Il s'agit de masses superficielles des membres (5), face (1) et de la paroi abdominale (1). La taille des processus varie entre 2 et 4 cm.

5.1.3. Biopsie ouverte (incisionnelle)

Une biopsie ouverte est occasionnellement indiquée pour poser le diagnostic de TMM. Elle permet d'obtenir plus de matériel tumoral que la biopsie au trocart, mais la morbidité est plus élevée, relative aux risques de l'anesthésie, d'hémostase et de cicatrisation. Elle devrait être réalisée en seconde intention, en cas de biopsie au trocart non contributive, ou de tumeur de grande taille et/ou profonde [60, 62, 75]. Les biopsies chirurgicales, excisionnelles ou incisionnelles, doivent être réalisées par des chirurgiens expérimentés en prenant en compte la chirurgie définitive qui doit inclure la cicatrice et le trajet biopsique. Quant elles sont non planifiées, elles compromettent le traitement local ultérieur des TMM. Une incision transversale au niveau des extrémités, est une erreur fréquente, et entraîne la nécessité d'une réexcision plus large ou une reconstruction de type flap (**Fig. 61**).

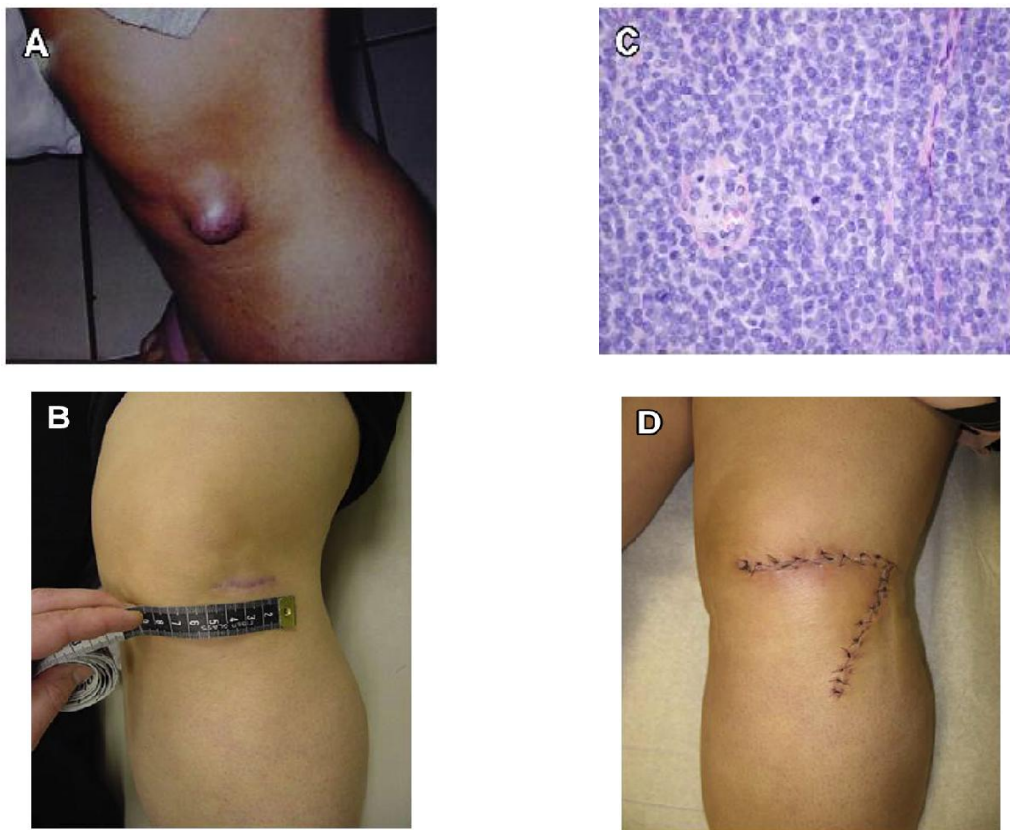


Figure 61: Prise en charge d'une masse des PM. A, masse superficielle du genou. B, excision de la masse par incision transversale. C, Examen histologique, sarcome d'Ewing extra-osseux. D, chirurgie du lit d'excision et une transposition locale [1].

5.1.4. Biopsie au trocart (Core Needle Biopsy)

Une microbiopsie par tru-cut procure dans la majorité des cas suffisamment de matériel pour le diagnostic histologique. Elle peut être réalisée à l'aveugle ou être écho ou scanno-guidée, offrant dans ce cas une meilleure qualité et sécurité d'échantillonnage, en évitant les zones nécrotiques centrales et en diminuant le risque de lésions des tissus et vaisseaux adjacents. Elle permet également une économie en terme de coût et réduit le risque d'incision mal placée lors de la chirurgie définitive, par rapport aux biopsies incisionnelles [60, 62].

Dans notre étude 28 cas ont été diagnostiqués sur biopsie. Dans la majorité des cas le type de biopsie réalisé n'était pas indiqué.

5.1.5. Cytoponction à l'aiguille fine

Une étude cytologique permet d'indiquer la présence ou non d'une lésion maligne, mais elle est peu contributive pour préciser l'histotype et le grade histopronostique des TMM, et nécessite un cytopathologiste expérimenté. Son seul intérêt est de confirmer une récurrence d'une TMM préalablement diagnostiquée sur biopsie chirurgicale ou au trocart [62]. Une seule cytoponction de la parotide a été réalisée dans notre étude mais était non concluante.

5.2. Etude macroscopique

Les échantillons sont au mieux envoyés à l'état frais, car certaines études comme la cytométrie en flux, ne peuvent être réalisées sur des tissus fixés. En cas de transport non possible dans un délai de quelques heures, le prélèvement doit être fixé dans une quantité suffisante de formol [1, 117]. L'orientation correcte des pièces d'exérèse procure au pathologiste une information visuelle importante sur la localisation du processus dans les trois dimensions et permet d'identifier les structures et les marges de résection importantes [117].

Des photos de la pièce intacte sont d'abord réalisées. Les surfaces sont examinées et marquées par de l'encre permanent, puis le spécimen frais ou fixé est découpé, au mieux selon l'orientation à l'imagerie, en tranches de 1 cm (**Fig. 62**). Sur les 20 pièces opératoires que nous avons étudiées, 3 sont parvenues non orientées et chez 7 cas l'orientation n'était pas mentionnée sur le compte rendu.

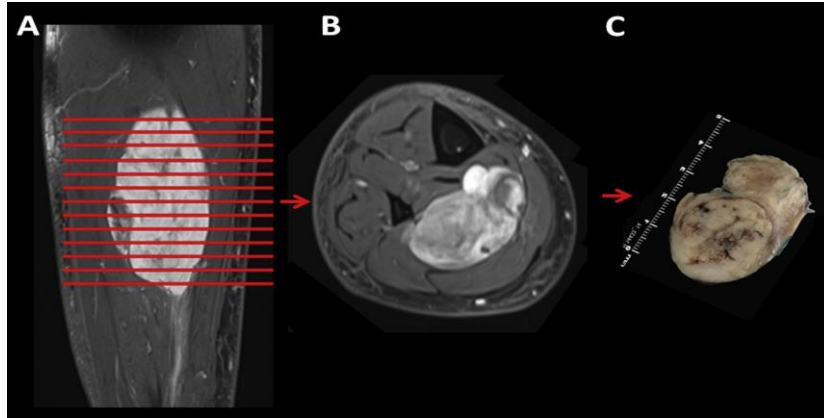


Figure 62: Coupe d'une pièce opératoire. A et B, Images IRM d'un liposarcome myxoïde de la jambe (A, coupe sagittale et B, coupe transversale). Lignes rouges, tranches de 1cm à prélever du spécimen. C, Spécimen correspondant à l'orientation sur l'IRM [117].

5.2.1. RMS

Les RMS forment des masses mal limitées, non encapsulées et pâles, étendues dans les tissus de voisinage. Les formes à cellules fusiformes constituent des tumeurs fibreuses, jaunâtres, avec sillons à la coupe. Les tumeurs botryoïdes présentent un aspect polypoïde, à nodules sessiles ou pédiculés bordés par une muqueuse [88, 90]. Parmi les 11 pièces opératoires de RMS retrouvées dans notre étude, seul un cas présente un aspect bourgeonnant en grappe de raisin au niveau vésical. Les autres cas sont d'aspect nodulaire. Les pièces d'orchidectomie sont blanc-grisâtres avec foyers hémorragiques de consistance gélatineuse (Fig. 63).

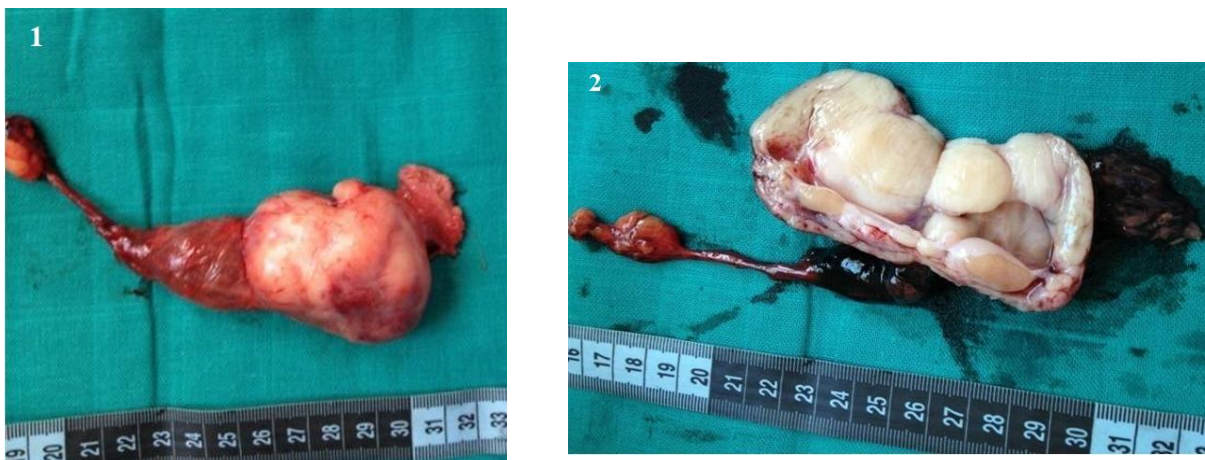


Figure 63 : Orchidectomie (RMS n°20). 1, Pièce de 50g avec cordon de 8 cm et testicule de 5,5x2,5x1,5cm ; 2, A la coupe tumeur de 5x4x2,5cm englobant le testicule, blanchâtre chair de poisson, homogène à kystisé par endroit LACP-HER.

5.2.2. TMM non RMS

5.2.2.1. Fibrosarcome infantile (FI)

Le FI se présente sous forme d'une masse lobulée, à pseudo-capsule formée par compression des tissus avoisinants. A la coupe la surface est ferme, grisâtre avec zones myxoïdes, hémorragiques et nécrotiques [90]. Une pièce opératoire n'était pas disponible chez notre cas.

5.2.2.2. Sarcome fibromyoïde de bas grade (SFMBG)

Les SFMBG se présentent sous forme d'une masse ferme, avec à la coupe une surface pâle et fibreuse [90]. Le SFMBG abdominal colligé dans notre étude présente également un aspect nodulaire bien limité, blanchâtre et myxoïde à la coupe.

5.2.2.3. Fibroblastome à cellules géantes (FCG)

Le FCG correspond à une tumeur ± bien limitée, blanc-grisâtre à jaune, de consistance ferme élastique [25, 26]. La macroscopie de la pièce d'exérèse chez notre cas n'a pas été retrouvée.

5.2.2.4. Tumeur mésoenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI)

Les PMMTI se caractérisent par une infiltration locale et une croissance multi-nodulaire sans capsule. Elles présentent à la coupe une surface homogène grisâtre [50, 70]. Le cas que nous avons rapporté avait un prélèvement fragmenté, jaune-grisâtre et myxoïde.

5.2.2.5. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (MPNST)

Les MPNST forment des masses charnues, infiltrantes, aux dépens le plus souvent de gros troncs nerveux périphériques [68]. Parmi les 2 MPNST étudiées, une pièce opératoire est retrouvée (Fig. 64).

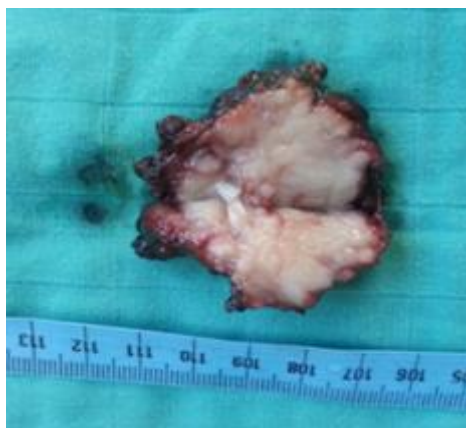


Figure 64 : EMPNST du coude. Tumeur mesurant 4 cm de grand axe, ferme, blanchâtre et engainant un filet nerveux LACP-HER [35].

5.2.2.6. Sarcome d'Ewing(SE) des parties molles

Les SE sont des tumeurs grisâtres, souvent nécrotiques et hémorragiques. Parfois elles peuvent s'associer à un gros nerf périphérique [90]. Chez une seule des deux pièces opératoires de SE retrouvées dans notre étude une description macroscopique est disponible. Il s'agit d'une amputation du pied, comprenant une tumeur de 22 cm, d'aspect bourgeonnant et encéphaloïde. La tumeur est de couleur blanchâtre, hémorragique et nécrotique à 40%.

5.2.2.7. Tumeur rhabdoïde maligne (TRM)

Les TRM sont des masses non encapsulées, d'une taille variant entre 1,5 et 25 cm. A la coupe, la tumeur est molle et grise, avec souvent des foyers de nécrose et d'hémorragie [21, 90]. Notre cas avec TRM présente une masse de 1,5 cm, bien limitée d'aspect blanchâtre et homogène à la coupe (**Fig. 65**).



Figure 65: TRM rétro-auriculaire. A la coupe aspect blanchâtre homogène HER-LACP.

5.2.2.8. Synoviosarcome (SS)

Le SS mesure entre 3 et 10 cm, et forme une masse grisâtre et molle, avec parfois un aspect multi-cystique. La masse peut être bien limitée ou infiltrante. Les formes peu différenciées peuvent présenter des zones de nécrose [90]. Le SS dans notre étude correspond à une biopsie-exérèse d'une masse de la face dorsale du pied, mais l'aspect macroscopique de la pièce n'a pas été retrouvé.

5.2.2.9. Sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade (UHGPS)

Les UHGPS sont souvent bien limités, sous forme d'une masse expansive pseudo-encapsulée. La taille des tumeurs varie selon la localisation. La surface à la coupe peut être fibreuse ou charnue avec des zones de nécrose [24, 90]. La pièce de résection chez notre cas était fragmentée. Les données macroscopiques du spécimen ne sont pas disponibles.

5.3. Etude microscopique

L'étude morphologique demeure le gold standard dans le diagnostic des TMM. Du fait de la difficulté d'identifier les différents sous-types histologiques, plusieurs techniques ; immunohistochimie, cytogénétique classique, et génétique moléculaire ; se révèlent être utiles pour assoir le diagnostic [124].

L'observation des lames colorées à l'hématéine-éosine comprend les étapes suivantes :

- Précision de la nature bénigne ou maligne de la lésion : la morphologie seule n'est pas toujours suffisante pour différencier un processus réactionnel pseudo-sarcomateux d'un sarcome à cellules fusiformes. La confrontation entre la morphologie cellulaire et les données cliniques ; taille, mode d'apparition, localisation de la lésion, antécédents d'irradiation, de cancer antérieur ou de maladie sous-jacente ; est primordiale ;

-Distinction entre un sarcome et une tumeur maligne non mésenchymateuse : les sarcomes de haut grade posent un diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs malignes non sarcomateuses, comme les carcinomes sarcomatoïdes, mélanomes, ou lymphomes. L'immunohistochimie et l'analyse moléculaire se révèlent être dans ce cas indispensables ;

- Précision du type, sous-type et grade histologiques des TMM : repose sur la mise en évidence d'une ligne de différenciation au niveau des cellules proliférantes [73].

L'aspect morphologique des cellules tumorales constitue la base de la démarche diagnostique. On peut classer les TMM en tumeurs à cellules fusiformes, rondes, pléomorphes ou épithélioïdes. Le diagnostic histologique est évoqué selon l'aspect morphologique et le contexte clinique [74, 76]. Devant une tumeur des tissus mous à petites cellules rondes de l'enfant, un RMS devra d'abord être évoqué, ensuite un sarcome d'Ewing, un lymphome

lymphoblastique et un neuroblastome. Les TMM à cellules fusiformes peuvent évoquer un fibrosarcome infantile, un SFMBG ou une MPNST. Les formes à cellules épithélioïdes peuvent être en faveur d'un sarcome épithélioïde, d'une tumeur rhabdoïde maligne, d'un sarcome alvéolaire des parties molles ou d'une MPNST de type épithélioïde (**Fig. 66**).

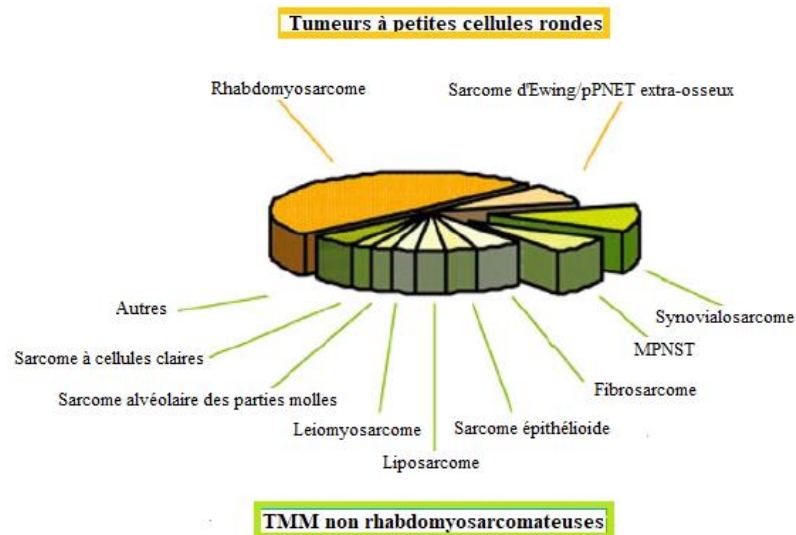


Figure 66 : Pourcentage des différents histotypes de TMM chez l'enfant [34].

5.4. Immunohistochimie

Après une trentaine d'années de large utilisation, l'immunohistochimie est devenue une méthode courante dans le domaine de l'anatomopathologie chirurgicale. Elle a une utilité toute particulière dans le diagnostic des tumeurs des tissus mous, du fait de leur subtilité et diversité. Son coût peu onéreux et l'utilisation d'une faible quantité de tissus ont fait d'elle une méthode de choix. L'IHC repose sur la réaction antigène-anticorps, et met en évidence des antigènes caractéristiques d'un phénotype cellulaire (**Tableau 22**). Uniquement les antigènes cytoplasmiques étaient détectables au départ, mais actuellement des facteurs de transcription peuvent être également mis en évidence. La MyoD, facteur de transcription de gènes codant pour des facteurs musculaires spécifiques comme la myoglobine et la desmine, offre un moyen de détection des phases précoces de la différenciation cellulaire. La MyoD est utilisée dans le diagnostic des RMS et se révèle être plus spécifique et sensible que les protéines

cytoplasmiques telle la myoglobine. D'autres facteurs de transcription myogéniques ; myogénine et Myf-5 ; et ceux d'autres lignées cellulaires sont utilisés [62, 73].

Tableau 22. Principaux marqueurs utilisés en immunohistochimie [61]

Cellules germinales	AFP, OCT3/4, SALL4, CD30, Phosphatase alcaline placentaire
Cellules épithéliales	Cytokératines, Antigène membranaire épithélial (EMA)
C. mésenchymateuses	Vimentine
Cellules musculaires	Actine (pan-musculaire spécifique MSA ou du muscle lisse AML), h-Caldesmone, Desmine, Myoglobine, Myogénine, MyoD
C. hématopoïétiques	CD45, CD20 et CD79a (cellules B), CD15 (granulocytes, cellules de Reed-Sternberg), CD1a (Cellules de Langerhans), CD68 (macrophage, monocytes), CD3 (cellules T), myéloperoxidase (neutrophiles), TdT (lymphoblastes, thymocytes), CD21 ; CD23 et CD35 (cellules folliculaires dendritiques)
Cellules endothéliales	Facteur de Von Willebrand (Facteur VIII), CD31, CD34, ERG
C. neuroendocrines	Neurone-spécifique enolase (NSE), CD56, CD57, PGP5.5, Synaptophysine, Chromogranine, NeuroN, Neurofilaments
C. mélanocytaires	S100, HMB45, Facteur de transcription associé à la microphthalmie (MITF), MelanA

Devant la complexité du diagnostic des TMM, le recours à un large panel d'anticorps comprenant la Cytokératine (CK), Vimentine, CD45 (LCA), EMA, Desmine, AML, S100, NSE, CD99 et le CD34, se révèle être utile (**Tableau 23**). Dans notre étude ce panel a largement été utilisé chez les 33 cas inclus avec étude IHC. Le marquage par Desmine a été réalisé chez 91%, la S100 chez 67%, le CD99 chez 57%, l'AML chez 48%, l'EMA chez 45%, la Cytokératine et la Vimentine chez 39%, le CD34 chez 27%, le CD45 chez 18% et la NSE chez 12% de nos patients.

Tableau 23. Caractères morphologiques et paramètres IHC des TMM [74]

Catégorie morphologique	Paramètres IHC
Sarcomes fasciculaires à cellules fusiformes	
Fibrosarcome	Vimentine +
RMS à cellules fusiformes	Desmine+, Myogénine+
Synovialosarcome	S100 ±, EMA+
MPNST	S100+, EMA-
TMM myxoïdes	
RMS embryonnaire botryoïde	Desmine, Myogénine
TMM épithélioïdes	
Tumeur rhabdoïde maligne	Polyphénotypique, perte de la protéine INI1
Synovialosarcome	EMA, Cytokératine, S100 ±
TMM à cellules rondes	
RMS alvéolaire	Desmine, Myogénine
RMS embryonnaire	Desmine, Myogénine
Sarcome d'Ewing extra-squelettique	CD99, FLI-1
Sarcomes pléomorphes	
Sarcome pléomorphe indifférencié	Vimentine

Des marqueurs de prolifération détectables par IHC sont également utilisés pour identifier le degré de malignité. D'abord les marqueurs p53, p21 et p16 ont été testés, avant l'introduction du Ki67 ou MIB1, qui permettent de détecter les cellules en phases G1, S, G2 ou M du cycle cellulaire. Les cellules en interphase dites quiescentes ne sont pas marquées. Le Ki67 présente certaines limites du fait de la variabilité inter-observateur et le manque de spécificité [74]. Le Ki67 a été testé chez 13 de nos cas. Seul le fibroblastome à cellules géante présente un Ki67 négatif.

Le gène SMARCB1 génère l'INI1, une protéine importante dans le maintien de la chromatine, et qui n'est pas exprimée dans les tumeurs rhabdoïdes, contrairement aux autres TMM. Des études récentes ont révélé que d'autres néoplasmes contenant des cellules rhabdoïdes présentaient également une absence de marquage par l'INI1 [61]. L'IHC peut être utilisée comme témoin indirect d'un réarrangement chromosomique en détectant les protéines de fusion résultantes ou d'autres molécules dites « substituts », qui ne sont pas le produit final de la translocation, mais qui se retrouvent surexprimées (**Tableau 24**).

Tableau 24. Protéines de fusion ou substituts* détectables à l'IHC [61]

Marqueur IHC	Tumeur détectée	Gène de fusion
FLI1	Sarcome d'Ewing	EWSR1-FLI1
ERG	Sarcome d'Ewing	EWSR1-ERG ou FUS-ERG
AP1β*	RMS alvéolaire à translocation +	PAX3-FOXO1 ou PAX7-FOXO1
TLE1*	Synoviosarcome	SSX1/SSX2/SSX4-SS18
MUC4*	SFMBG	FUS-CREB1L1/CREB1L3

L'IHC trouve de nouveaux potentiels d'application et permet une prise de décision thérapeutique, et ce avec l'avènement de nouvelles thérapies ciblées telles que l'imatinib ou le crizotinib. Malgré l'apport considérable de l'IHC, le pathologiste ne doit pas dépendre uniquement de cette technique vu sa faible spécificité et sensibilité [62, 73].

5.5. Etude moléculaire

L'étude génétique des TMM s'est développée rapidement pendant les dernières années. Les méthodes de biologie moléculaire utilisées, incluent la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH), l'hybridation génomique comparative, le séquençage génomique direct et l'analyse de la méthylation de l'ADN. Elles ont permis une meilleure compréhension de la biologie des TMM, l'identification de nouveaux concepts

histogénétiques, et la mise en place de méthodes diagnostiques plus fiables. Les classifications OMS 2002 et 2013 incluent une section dédiée à la cytogénétique et aux données moléculaires des TMM. La majorité des TMM se caractérisent par des changements génétiques non spécifiques et un caryotype complexe. Le diagnostic moléculaire est d'utilisation limitée, avec l'exception de certaines sondes FISH utilisées dans le diagnostic des RMS alvéolaires, synoviosarcomes et sarcomes d'Ewing [73, 74, 81].

Dans notre étude seulement 4 cas ont bénéficié d'une recherche de gènes de fusion par FISH dans des laboratoires à l'étranger.

Malgré les techniques complémentaires actuellement disponibles, entre 10 à 15% des sarcomes des parties molles restent non classés [73].

5.5.1. Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

La FISH permet de détecter des amplifications, délétions, ou translocations chromosomiques, mais pas les mutations ponctuelles [73, 81]. La méthode la plus utilisée est la technique *break-apart* applicable aux noyaux en interphase. Des régions précises de l'ADN, situées de part et d'autre du point de cassure impliqué dans la translocation étudiée, sont marquées par différents fluorochromes. S'il y a translocation les signaux différents sont séparés (Fig. 67).

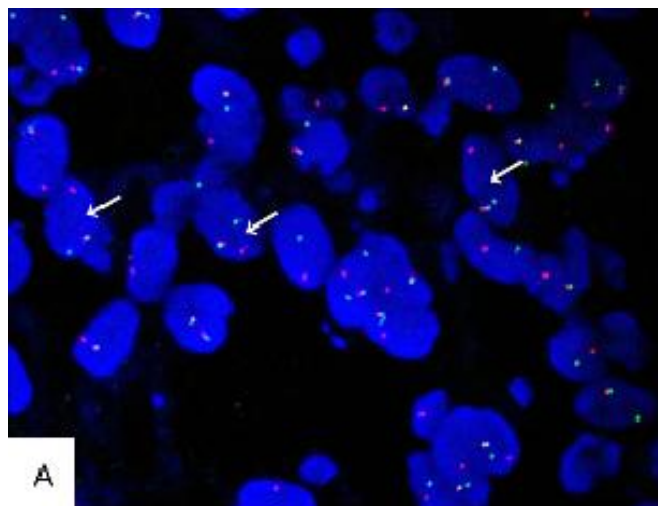


Figure 67: FISH break-apart, réarrangement SS18 spécifique au synoviosarcome. Flèches, signaux séparés rouges et verts témoignent du réarrangement (x1000) [78].

5.5.2. Réaction de polymérisation en chaîne (PCR)

La PCR permet d'explorer directement l'ADN à la recherche de mutations oncogéniques associées à certaines tumeurs. La technique de PCR quantitative permet d'étudier des amplifications d'un gène [73].

5.5.3. RT-PCR

C'est une PCR effectuée après transcription inverse de l'ARN en ADN complémentaire. Elle constitue la technique de choix pour détecter les transcrits de fusion résultant d'une translocation réciproque. C'est une technique sensible, spécifique et rapide [73, 81].

5.6. Classification des tumeurs des parties molles

5.6.1. Evolution de la classification des tumeurs des parties molles

La 1^{ère} tentative de classification systématique remonte à 1953 par la parution du 1^{er} atlas des tumeurs des parties molles de l'Armed Forces Institute of Pathology, et a été formalisée en 1969, par Enzinger et collègues, sous-forme de la 1^{ère} classification histologique de l'OMS des tumeurs des parties molles. Pendant une cinquantaine d'années, le RMS était le seul prototype clinique étudié, et c'est seulement pendant la dernière décennie que les TMM non RMS de l'enfant et de l'adolescent sont étudiées de manière prospective et systématique. La seconde classification de l'OMS de 1994, a permis d'identifier de nouveaux types histologiques grâce à l'utilisation combinée de la morphologie et de l'immunohistochimie. Le développement de l'immunomarquage et des techniques de cytogénétiques, combiné à la morphologie, ont permis un affinement de la classification des tumeurs des parties molles, avec la parution de la classification de l'OMS 2002 puis 2013 [89, 91].

5.6.2. Classification OMS 2013 des tumeurs des parties molles

La classification de 2013, qui comprend actuellement 12 groupes, incorpore pour la 1^{ère} fois les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), qui étaient classées parmi les tumeurs digestives. Elle réintroduit les tumeurs des gaines nerveuses périphériques, et identifie un

nouveau groupe des sarcomes indifférenciés comprenant des TMM qui ne peuvent être incluses dans aucun des groupes préexistants (**Tableau 25**).

Tableau 25. Classification OMS 2013 des tumeurs des parties molles [89]

Tumeurs adipeuses	Tumeurs péricytiques (périvasculaires)	Tumeurs vasculaires	Tumeurs des gaines nerveuses
Tumeurs fibroblastiques/myofibroblastiques	Tumeurs du muscle lisse	Tumeurs chondro-osseuses	Tumeurs de différenciation incertaine
Tumeurs dites fibrohistiocytiques	Tumeurs du muscle squelettique	Tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST)	Sarcomes indifférenciés/non classés

Dans la classification actuelle de l'OMS les tumeurs sont classées en 4 catégories :

- Tumeurs bénignes** : absence de récurrence locale et presque toujours curables par une excision locale complète ;
- Tumeurs de malignité intermédiaire localement agressives** : récurrence locale et infiltration tumorale locale possibles ;
- Tumeurs de malignité intermédiaires rarement métastatiques** : souvent localement agressives et risque prouvé de métastases à distance inférieur à 2% ;
- Tumeurs malignes** : risque de métastases significatif entre 20 et 100% selon le type et le grade histologiques [91].

5.7. Classification et étude microscopique des cas de TMM dans notre étude

5.7.1. Tumeurs du muscle squelettique

Les tumeurs malignes du muscle squelettique constituent le principal groupe de TMM chez l'enfant. La classification de l'OMS 2013 distingue 3 histotypes majeurs de RMS pédiatriques, la forme embryonnaire, alvéolaire, et le RMS à cellules fusiformes nouvellement reconnu comme sous-type distinct et non comme variante du RMS embryonnaire. Le RMS botryoïde est incorporé parmi les formes embryonnaires [65, 89, 90, 92].

5.7.1.1. Microscopie des RMS embryonnaires (ERMS)

L'ERMS présente des caractéristiques morphologiques et biologiques similaires au muscle squelettique embryonnaire. Les variantes botryoïde et anaplasique font parties des ERMS [41]. L'ERMS se compose de cellules mésenchymateuses à des stades variés de la myogenèse ou rhabdomyoblastes. Les cellules stellaires amphophiles, constituent les formes les plus primitives. En se différenciant, leur cytoplasme devient plus éosinophile et de forme allongée,

ce qui leur doit le nom de cellule « têtard » ou « araignée ». Une éosinophilie franche, des doubles striations cytoplasmiques et une multinucléation indiquent le stade terminal de différenciation, avec parfois mise en évidence de myotubes. Un aspect différencié avec nécrose et fibrose est observé après chimiothérapie [89, 90]. Dans notre étude la présence de cellules différenciées est notée chez 10 cas parmi les 16 cas de RMS embryonnaires hors RMS à cellules fusiformes, et 4 formes présentent une composante anaplasique. Dans les 2 autres cas des rhabdomyoblastes sont notés mais sans différenciation franche musculaire. Une nécrose est signalée sur 3 pièces d'exérèse, dont une faisait suite à une chimiothérapie. L'architecture des ERMS ressemble à celle du muscle embryonnaire avec alternance de zones denses à cellularité compacte et de zones plus lâches myxoïdes. Selon les cas, on distingue des formes à rhabdomyoblastes éparpillés dans un stroma mucoïde abondant ressemblant à des myxomes, ou des tumeurs à cellules fusiformes organisées en cordons denses et compactes (**Fig. 68**). Chez 9 de nos cas une alternance de zones cellulaires avec des zones lâches myxoïdes est notée. La variante botryoïde se caractérise par une « couche cambiale » formée d'agrégats linéaires de cellules tumorales, qui sont en relation étroite avec une surface épithéliale (**Fig. 68**). Un seul RMS botryoïde de localisation vésico-prostatique est retrouvé dans notre série. La variante anaplasique présente de grandes cellules atypiques, à noyau hyperchromatique, avec souvent des mitoses atypiques multipolaires (**Fig. 68**). Les 4 cas avec forme anaplasique dans notre étude présentent des cellules rondes avec atypies nucléaires modérées à élevées et de gros noyaux hyperchromatiques.

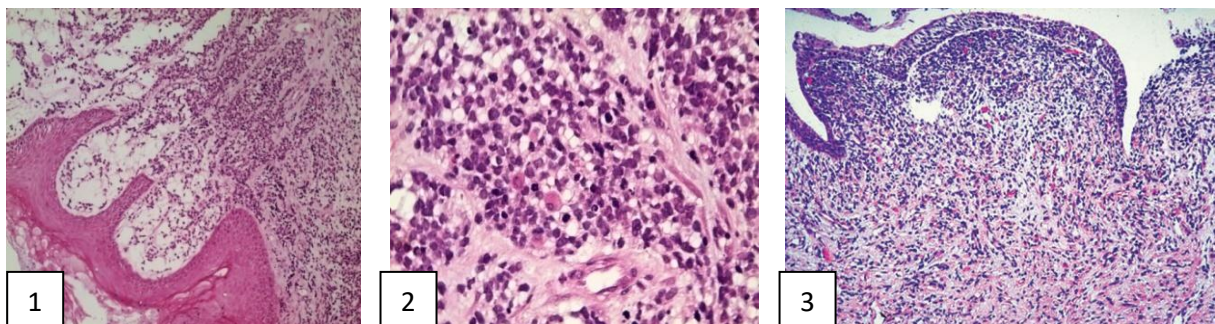


Figure 68 : Microscopie des RMS embryonnaires. 1, zones denses et lâches ; 2, cellules rondes éosinophiles et zones myxoïdes LACP-HER. 3, RMS botryoïde, cellules condensées en sous-épithélial [92].

5.7.1.2. Microscopie des RMS à cellules fusiformes (SSRMS)

Le SSRMS est constitué de cellules fusiformes organisées en faisceaux avec parfois une architecture storiforme. Les cellules ressemblent souvent à des cellules musculaires lisses, mais la mise en évidence de double striation ou d'une éosinophilie indique une différenciation musculaire squelettique. Le SSRMS faisait partie des RMS embryonnaires à pronostic favorable avant la classification de 2013. Il a une prédilection pour les régions paratesticulaires et de la tête et du cou. Le RMS sclérotique était considéré comme une forme exclusive de l'adulte, mais des cas chez l'enfant ont également été rapportés. Un stroma scléreux proéminent à cellules allongées en cordons et en microalvéoles caractérise le RMS sclérotique [89]. Dans notre étude 4 RMS à cellules fusiformes étaient colligés (**Fig. 69**). Il s'agit de deux localisations paratesticulaires, une localisation de la tête et du cou et un RMS au niveau abdomino-pelvien. Aucune forme sclérotique n'est retrouvée.

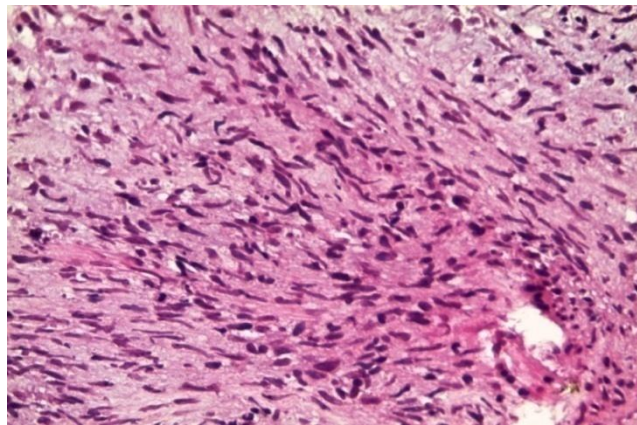


Figure 69 : Microscopie du RMS à cellules fusiformes paratesticulaire (RMS n° 20) LACP-HER.

5.7.1.3. Microscopie des RMS alvéolaires (ARMS)

Les ARMS comprennent trois variantes majeures, celles à caractéristiques typiques, celles à composante solide et des formes mixtes à caractéristiques embryonnaires et alvéolaires. La variante mixte à tendance à être incluse avec les ERMS dans la classification de 2013 [91]. Tous les ARMS se caractérisent par des cellules rondes, leur conférant un aspect de lymphome [89]. Les ARMS typiques sont formés de septas fibrovasculaires qui séparent les cellules tumorales en de discrets nids. Des cellules géantes avec une différenciation rhabdomyoblastique sont communes. Parfois certains ARMS présentent des cellules claires et peuvent mimer un carcinome à cellules claires ou un liposarcome. La variante solide est

dépourvue de stroma fibrovasculaire et forme des cordons de cellules rondes à faible différenciation rhabdomyoblastique. Parfois des petits nids peuvent être visualisés (**Fig. 70**). Chez nos trois patients avec ARMS, un présente une forme typique avec visualisation de formations pseudo-alvéolaires, alors que chez les 2 autres cas un aspect compact est noté.

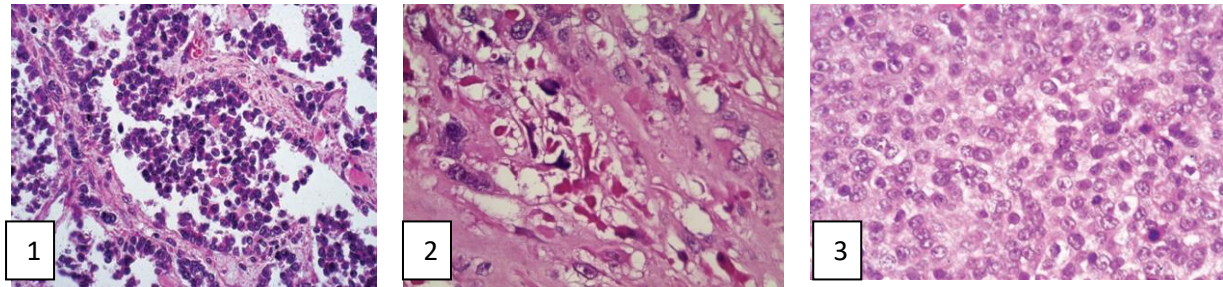


Figure 70 : Microscopie des RMS alvéolaires. 1, forme typique. Agrégats de cellules rondes flottant dans des nids délimités par des septas fibreux [92]. 2 et 3, formes solides. 2, rhabdomyoblastes LACP-HER. 3, cellules indifférenciées rondes [92].

5.7.1.4. Etude immunohistochimique des RMS

Les RMS expriment des marqueurs de différenciation musculaire squelettique (**Fig. 71**). Seule la vimentine est présente au niveau des cellules primitives, alors que la desmine et l'actine sont exprimées dans les rhabdomyoblastes. Les cellules au stade terminal de différenciation expriment la myoglobine, la myosine, et la créatine kinase M. Certains marqueurs musculaires tels que la desmine et l'actine musculaire spécifique sont communs à plusieurs cellules myogéniques. Les anticorps anti-MyoD1 et myogénine sont hautement spécifiques et sensibles aux RMS. Seule leur expression nucléaire est spécifique. Certains ARMS présentent un marquage focal ou absent par les marqueurs musculaires. Environ 56% des SSRMS expriment la MyoD1. Un marquage aberrant par la cytokératine, protéine S100, neurofilaments ou protéines des cellules B, est parfois retrouvé. Le marquage par l'AML et la NSE sont plus fréquents, et intéressent 10% et 30% des RMS respectivement [89, 90]. Dans notre étude sur les 17 RMS avec étude IHC, la vimentine est positive chez les 5 cas testés, la desmine chez 14 cas (14/16), et la myogénine chez 16 cas (16/17). Un marquage par la MyoD réalisé chez un seul cas est franchement positif au niveau nucléaire. Les 4 cas testés pour l'AML sont positifs. Des marquages aberrants, focaux avec la protéine S100 (1) et la synaptophysine (3), et intense avec le CD99 (1), sont retrouvés.

Une surexpression de l'IGFBP2, protéine de liaison des facteurs de croissance insuline-like, qui entre en jeu dans l'invasion et la prolifération cellulaires, a été détectée par immunomarquage au niveau des RMS à gène de fusion PAX-FOXO négatif, ce qui pourrait les distinguer des RMS à gène de fusion positif [84].

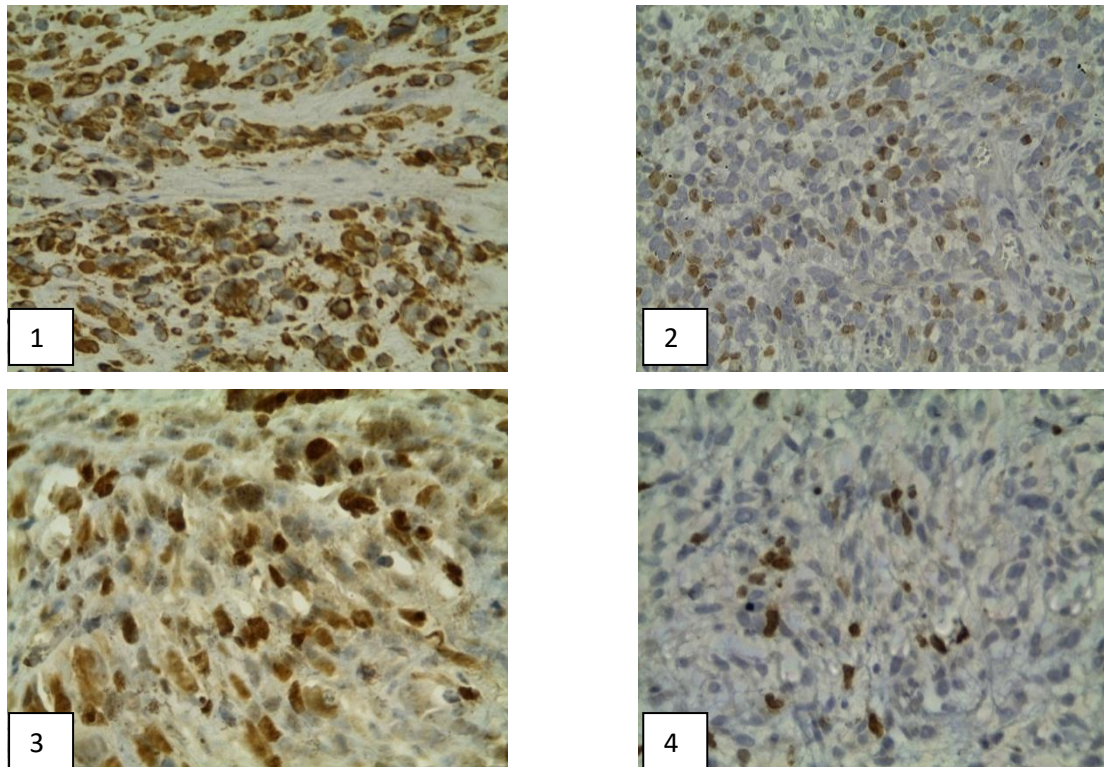


Figure 71 : Immunomarquage des RMS. RMS embryonnaire à Desmine + (1) ; et à Myogénine + (2); RMS alvéolaire à Myogénine ++ (3) ; RMS à cellules fusiformes à Myogénine + (4) LACP-HER.

5.7.2. Tumeurs fibroblastiques et myofibroblastiques

Ce groupe comprend essentiellement des TMM de bas grade, à cellules présentant à la fois des critères fibroblastiques et myofibroblastiques. Leurs proportions varient entre les différentes formes, et au sein d'une même lésion au fil du temps. Dans la classification 2013, le dermatofibrosarcome protuberans et le fibroblastome à cellules géantes qui comptaient parmi les tumeurs de la peau, ont été reclassés dans ce groupe. Le dermatofibrosarcome protuberans est une tumeur à malignité intermédiaire rarement métastatique, alors que le FCG, qui lui est proche, est dépourvu de potentiel métastatique [90, 91].

5.7.2.1. Fibrosarcome infantile

5.7.2.1.1. Microscopie

Le FI typique présente des cellules fusiformes organisées en faisceaux entrecroisés, avec parfois une composante en os de sèche, ou sous forme de plages cellulaires diffuses. Les zones de nécrose et d'hémorragie sont fréquentes avec parfois des calcifications dystrophiques. La matrice de collagène est d'abondance variable, et l'activité mitotique est importante. La majorité des FI contiennent des cellules inflammatoires disséminées avec parfois une hématopoïèse extra-médullaire focale [90]. Notre cas correspond à la description typique susmentionnée. Des cellules rondes immatures à cytoplasme abondant éosinophile sont également observées (Fig. 72).

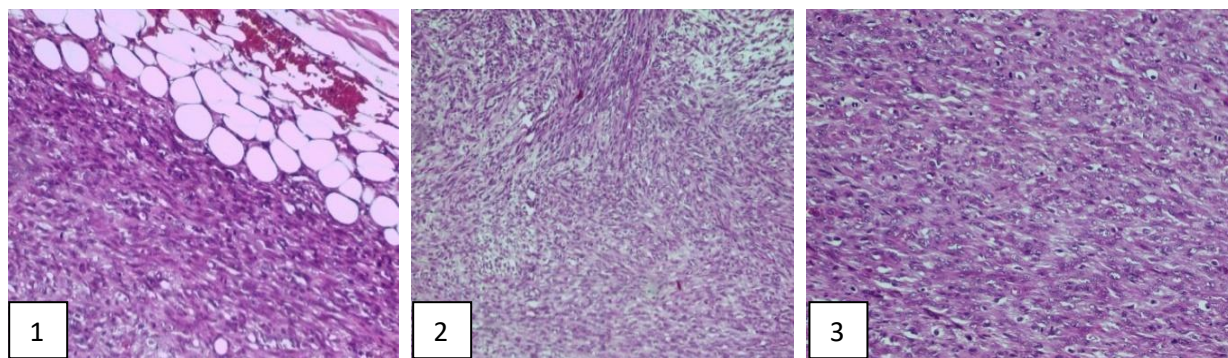


Figure 72: Microscopie du fibrosarcome infantile. 1-3, cellule fusiformes LACP-HER.

5.7.2.1.2. Immunohistochimie

L'immunomarquage du FI n'est pas caractéristique. La réactivité à la vimentine est rapportée chez tout les FI, mais le marquage par la NSE, AML et MSA est hétérogène. Rarement un marquage par la desmine, S100, CD34, CD57, CD68, facteur XIIIa et kératine CAM 5.2 est retrouvé [38, 90].

Les résultats de l'immunomarquage par vimentine, S100, desmine, myogénine et AML, chez notre cas, n'ont pas été retrouvés.

5.7.2.2. Sarcome fibromyxoïde de bas grade (SFMBG)

5.7.2.2.1. Microscopie

Les SFMBG ont été décrits par Evans en 1987 comme des tumeurs mésenchymateuses d'aspect bénin, mais à potentiel métastatique. Leur forme classique présente une alternance de zones myxoïdes et fibreuses à cellules fusiformes et architecture storiforme. L'activité mitotique est très faible. Ils peuvent contenir de fins capillaires ou des artérioles avec sclérose péri-vasculaire. Dans 40% des cas, des rosettes géantes de collagène sont observées. Elles correspondent à une zone centrale faite de collagène hyalin entourée par des fibroblastes épithélioïdes disposés en anneau [30, 32, 90]. Notre cas correspond à la forme classique, avec cellules fusiformes en courts faisceaux dans un stroma myxoïde (Fig. 73). L'index mitotique est faible avec marges de résection saines.

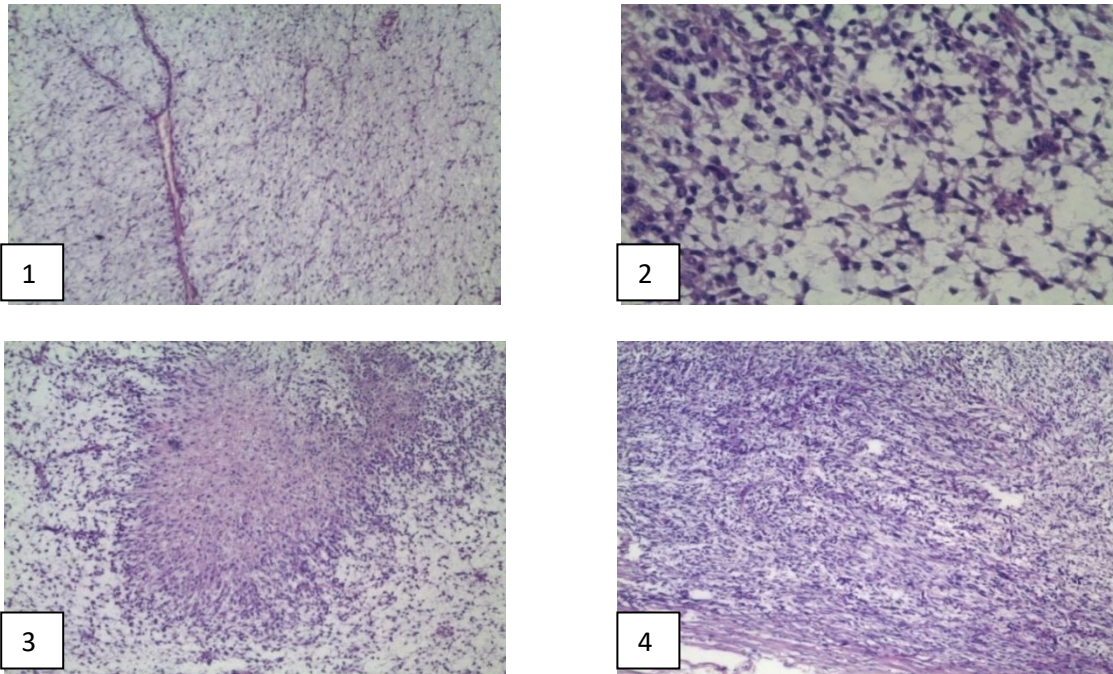


Figure 73 : Microscopie du SFMBG inclus dans notre étude. 1-4, cellules fusiformes organisées en courts faisceaux dans un fond myxoïde à vascularisation délicate *LACP-HER*.

5.7.2.2.2. Immunohistochimie

Le SFMBG exprime uniquement la vimentine, qui correspond à la différenciation fibroblastique observée. Parfois une différenciation myofibroblastique, traduite par l'expression focale de l'AML, est retrouvée. Le SFMBG n'exprime presque jamais la desmine, la protéine S100, la cytokératine, l'EMA et le CD34 [30, 32, 90].

L'immunomarquage chez notre cas retrouve une tumeur AML négative et desmine positive, avec marquage franc par la MSA, l'EMA, le BCL2 et le CD99 (**Fig. 74**).

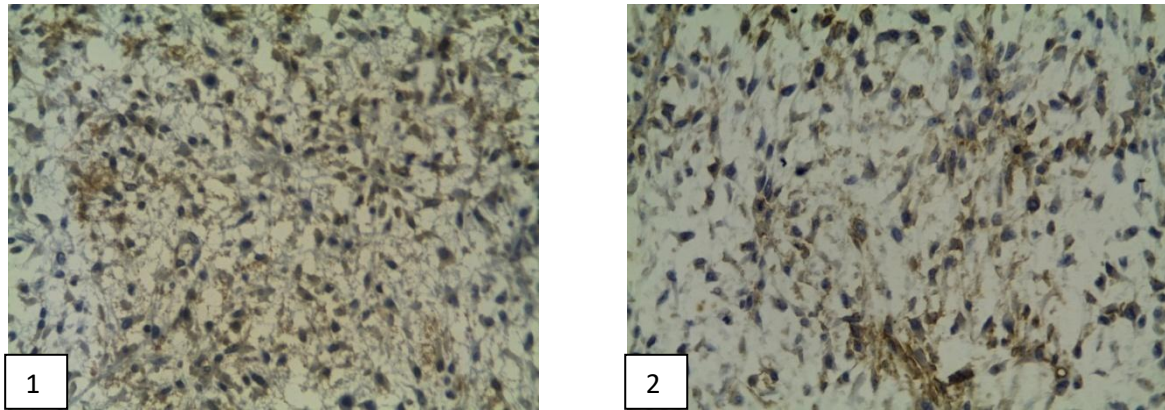


Figure 74 : Immunomarquage du SFMBG inclus dans notre étude. 1, BCL2 + ; 2, CD99 + LACP-HER.

5.7.2.2.3. Etude moléculaire

Un réarrangement du gène FUS, détecté par FISH au sein du SJCRH, est positif chez notre cas. La translocation FUS/CREBL3L2 s'associe à un degré variable aux SFMBG [32].

5.7.2.3. Fibroblastome à cellules géantes (FCG)

5.7.2.3.1. Microscopie

Le FCG a été décrit en 1982 par Shmookler et al.. Son architecture comprend de zones cellulaires, des zones densément collagénisées, et des espaces pseudo-sinusoïdes. Il siège dans le derme moyen et profond. Les cellules sont essentiellement fusiformes formant parfois de discrets faisceaux, avec présence de cellules pléomorphes à noyaux hyperchromatiques anguleux et des cellules géantes multinucléées caractérisées par une superposition des noyaux à la périphérie et un cytoplasme central basophile. De rares figures mitotiques sont observées. Les espaces pseudo-sinusoïdes bordés par une couche de cellules géantes constituent un critère diagnostique important des FCG [25, 26].

Notre cas présente des cellules fusiformes avec quelques atypies cyto-nucléaires, organisées en courts faisceaux et séparées par un stroma collagénique d'abondance variable. La tumeur a un faible indice mitotique (**Fig. 75**).

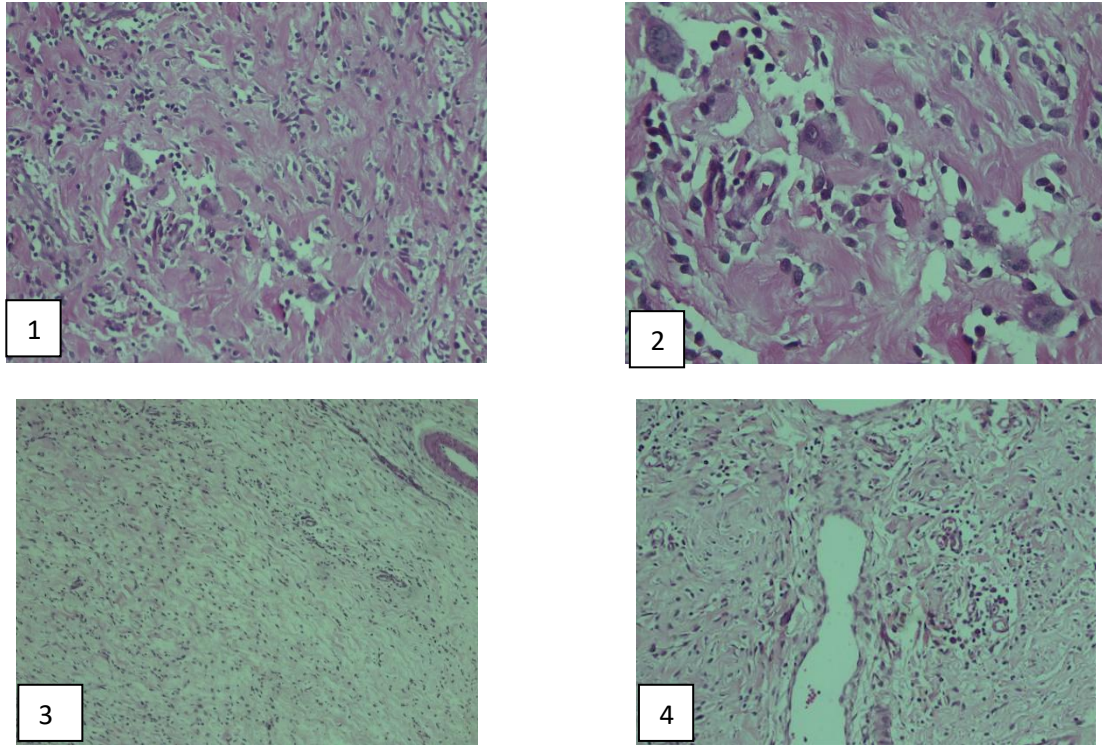


Figure 75 : Microscopie du FCG. 1 (x20) et 2 (x40), Cellules fusiformes sur fond fibreux avec cellules géantes pléomorphes. 3 (x10) et 4 (x40), territoire pauci-cellulaire avec infiltrat inflammatoire périvasculaire en bulbe d'oignon. HE LACP-HER.

5.7.2.3.2. Immunohistochimie

La vimentine est le seul marqueur qui est toujours exprimé par les FCG. Il peut être également marqué par le CD34, alors que le marquage par la cytokératine, S100, HMB45, AML et desmine, est négatif [26]. Le marquage réalisé chez notre cas, trouve une expression franche de la vimentine, CD34 et CD99. Les marqueurs anti-cytokératine, CAM 5.2, S100, AML, MSA, desmine, myogénine, ALK1, EMA et β caténine sont négatifs (**Fig. 76**).

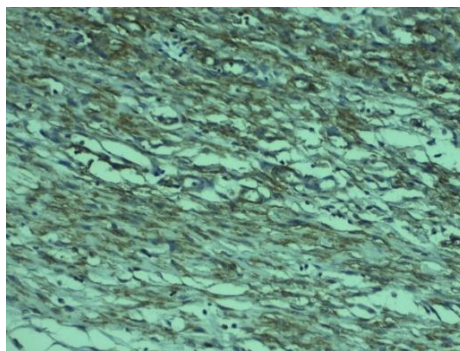


Figure 76: Immunomarquage du FCG. CD34+ (x 40) LACP-HER.

5.7.2.3.3. Etude moléculaire

Une étude FISH par la sonde ETV6 a été réalisée chez notre cas au SJCHR. Sa négativité a permis d'éliminer le diagnostic de fibrosarcome infantile qui était évoqué au départ.

5.7.2.4. Tumeur mésenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI)

5.7.2.4.1. Microscopie

Les PMMTI étaient considérées comme des sarcomes indifférenciés, mais grâce aux études immunohistochimiques et cytogénétiques, elles ont été reclassées parmi les tumeurs myofibroblastiques. Elles ont été décrites par Alaggio et al. en 2006 comme des tumeurs localement agressives de grade bas à intermédiaire, composées de cellules mésenchymateuses primitives de formes variables à noyau uniforme avec fine chromatine et un cytoplasme éosinophile. Les cellules tumorales baignent dans un stroma myxoïde lâche à vascularisation délicate avec quelques petits espaces cystiques. La cellularité est faible à modérée avec parfois des formations en os de seiche. L'index mitotique est variable, et il n'y a pas de mitoses atypiques. Elles doivent être distinguées des autres tumeurs myofibroblastiques tels que le fibrosarcome infantile, le SFMBG et le FCG, ainsi que des RMS et sarcomes indifférenciés [50, 70]. Chez notre cas, les cellules tumorales sont également de morphologie variable, avec noyau à fine chromatine et cytoplasme éosinophile vacuolaire. L'index mitotique est faible. Les cellules tumorales s'organisent en cordons avec parfois une architecture alvéolaire dans un stroma myxoïde. Une nécrose focale est notée (**Fig. 77**).

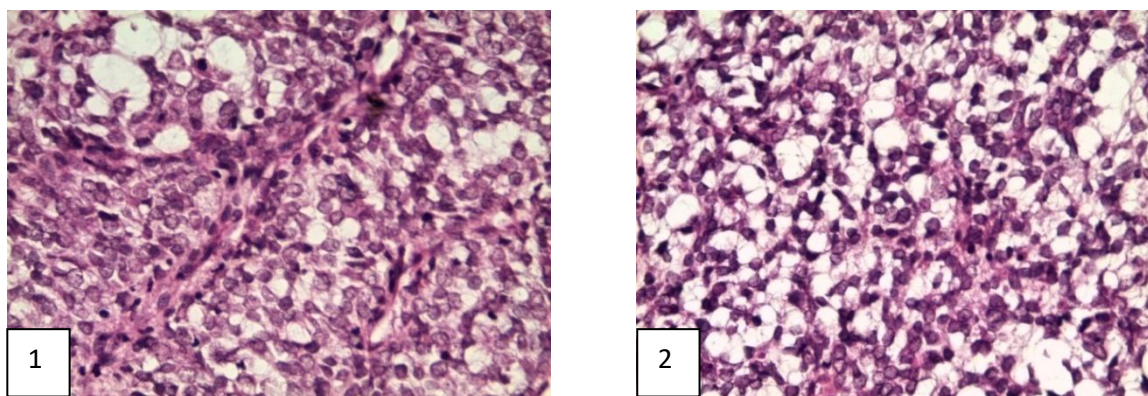


Figure 77 : Microscopie de la PMMTI incluse dans notre série. 1 et 2, cellules rondes à cytoplasme parfois vacuolisé clair ou éosinophile mal limité et anisocaryose modérée LACP-HER.

5.7.2.4.2. Immunohistochimie

Les PMMTI se caractérisent par un phénotype primitif avec positivité diffuse de la vimentine, modérée du CD99 et CD117, et négativité des marqueurs musculaires, lipoblastiques, histiocytiques et nerveux [50, 70]. Notre cas exprime également fortement la vimentine, le CD99 et le TLE1, alors que les autres marqueurs spécifiques sont tous négatifs (Fig. 78).

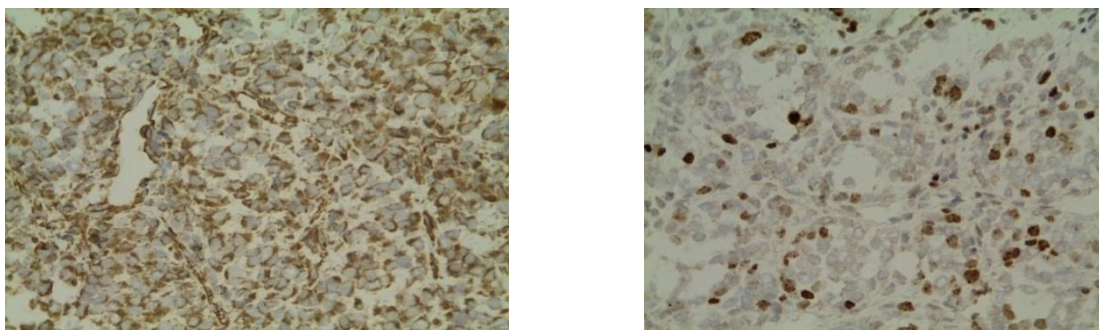


Figure 78 : Immunohistochimie de la PMMTI incluse dans notre série LACP-HER.

5.7.2.4.3. Etude moléculaire

La translocation t(12 ;15) responsable du gène de fusion ETV6-NTRK3 est absente chez les PMMTI, ce qui les distingue des fibrosarcomes infantiles. L'absence de la mutation CTNNB1 élimine le diagnostic de fibromatose desmoïde [70]. Chez notre cas, une recherche des transcrits de fusion ETV6 et SYT a été réalisée au SJCRH, afin d'éliminer les diagnostics de fibrosarcome infantile et synoviosarcome respectivement.

5.7.3. Tumeurs dites fibrohistiocytiques

Dans les classifications précédentes, le fibrohistiocytome malin (MFH) ou sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade (UHGPS) était inclus dans ce groupe. Dans la classification 2013 il fait partie des sarcomes indifférenciés/ non classés [91].

5.7.4. Tumeurs des gaines nerveuses

Les tumeurs des gaines nerveuses ont été ré-incluses dans la classification 2013, après qu'elles aient été reclassées parmi les tumeurs du système nerveux dans la 3^{ème} édition. Parmi les TMM comprises dans ce groupe, seuls les tumeurs mésoenchymateuses malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) et les ectomesenchymomes sont rencontrés communément chez l'enfant [89, 91].

5.7.4.1. MPNST

5.7.4.1.1. Microscopie

Les MPNST n'ont pas une morphologie caractéristique. Tout sarcome impliquant un nerf majeur, prenant naissance d'une tumeur nerveuse bénigne, ou chez un patient avec NF- 1, doit faire évoquer en premier une MPNST. Les formes sans implication d'un nerf majeur sont plus difficiles à diagnostiquer. Les caractéristiques histologiques fréquemment retrouvées comprennent des cellules fusiformes à atypies nucléaires et activité mitotique élevées, des formations en os de sèche, une invasion péri ou intra-neurale, une condensation péri-vasculaire tumorale, une différenciation focale sarcomateuse ou épithélioïde, et des zones de nécrose. La variante épithélioïde (EMPNST) présente en plus des cellules épithélioïdes avec parfois une architecture glandulaire. Le diagnostic différentiel des EMPNST inclut les mélanomes, sarcomes à cellules claires, sarcomes épithélioïdes et carcinomes [68, 89]. Dans notre étude une forme conventionnelle à cellules fusiformes et une variante épithélioïde à architecture lobulée pseudo-glandulaire avec nécrose tumorale sont retrouvées (**Fig. 79**).

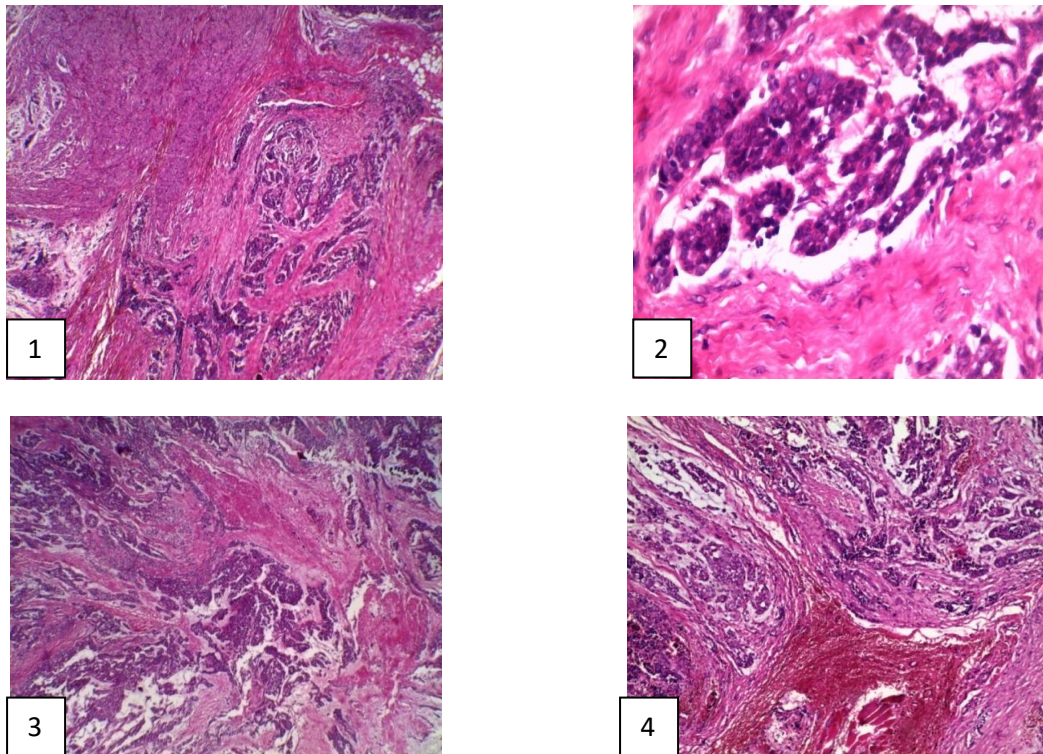


Figure 79 : Microscopie de l'EMPNST. 1, cellules infiltrant en haut à gauche un filet nerveux et à droite le tissu graisseux (x4). 2, aspect pseudo-glandulaire (x40). 3, nécrose tumorale centrale. 4, infiltration du tissu musculaire strié HE Pr. N. Lamalmi [35].

5.7.4.1.2. Immunohistochimie

L'immunomarquage des MPNST est non spécifique. Moins de 50% expriment focalement la protéine S100. La perte complète de l'expression du SOX10, neurofibromine ou de la p16 et de l'EGFR, aident à les différencier des schwannomes cellulaires. L'expression de la p53 est un élément de mauvais pronostic [68]. La MPNST épithélioïde exprime la S100 de manière plus intense que la forme conventionnelle. L'absence d'expression des marqueurs mélanocytiques ; MelanA, HMB45, MITF; aident à les distinguer du mélanome et du sarcome à cellules claires. L'absence d'expression de la cytokératine permet de les distinguer des sarcomes épithélioïdes [89]. Chez nos deux cas l'expression de la S100 est franchement positive. La forme conventionnelle présente un marquage focal pour la desmine et l'EMA. La forme épithélioïde présente un marquage franc pour la vimentine, cytokératines AE1/AE3 et CAM5.2, et une absence de marquage par l'EMA, HMB45 et TLE1 (Fig. 80).

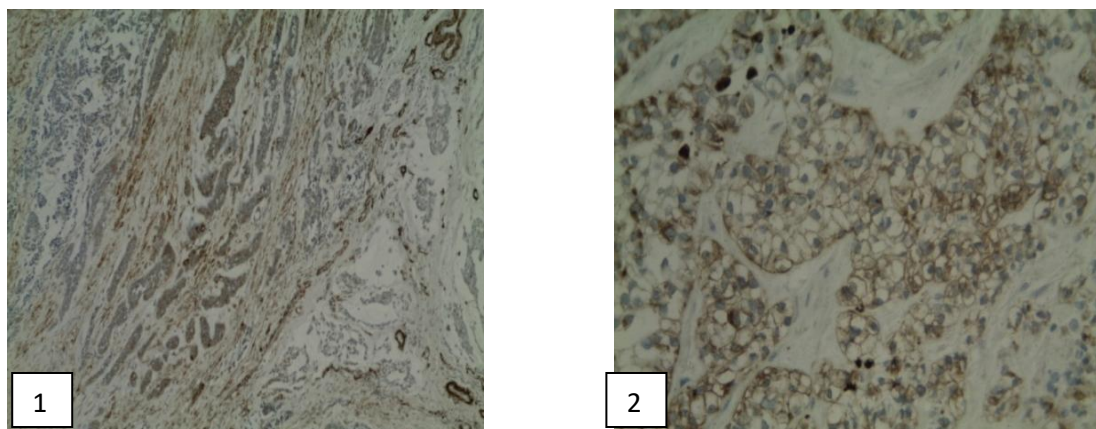


Figure 80 : Immunohistochimie de l'EMPNST. 1, anticorps anti-S100 +. 2, anticorps anti-Cytokératine + Pr. Najat Lamalmi [35].

5.7.4.1.3. Etude moléculaire

Une perte de l'expression de la protéine INI1 peut être observée chez la MPSNT épithélioïde, posant un piège diagnostique avec les tumeurs rhabdoïdes malignes [68].

5.7.5. Tumeurs de différenciation incertaine

La lignée cellulaire reproduite ou la cellule correspondante normale est inconnue chez ce groupe de tumeurs. Dans quelques cas, tel le synoviosarcome, une lignée de différenciation cellulaire est identifiable, mais la cellule correspondante dans le tissu mésenchymateux normal est inconnue [91]. Dans la classification 2013, le terme de « tumeur neuroectodermique primitive » (PNET), comme synonyme au sarcome d'Ewing a été abandonné pour éviter une confusion avec la PNET du système nerveux central et du tractus génital féminin, qui est histologiquement et génétiquement différente [90, 91].

5.7.5.1. Sarcome d'Ewing des parties molles

5.7.5.1.1. Microscopie

Le SE est une tumeur à petites cellules rondes uniformes à noyau arrondi avec fine chromatine et cytoplasme éosinophile. Des formes à cellules plus grandes et noyau proéminent sont également observées. Rarement des cellules fusiformes sont retrouvées. Le cytoplasme des cellules tumorales contient du glycogène PAS+ [63, 90]. Parfois des rosettes d'Homer-Wright, sous forme de petites cellules rondes en anneau regroupées au tour d'une lumière fibrillaire, sont notées. Souvent on note une nécrose péri-vasculaire (**Fig. 81**). Parmi les 8 SE étudiés dans notre série, tous présentent des cellules rondes éosinophiles, sauf chez un cas atypique à cellules fusiformes. Un aspect en rosette est noté chez un cas et une nécrose tumorale chez 5 cas.

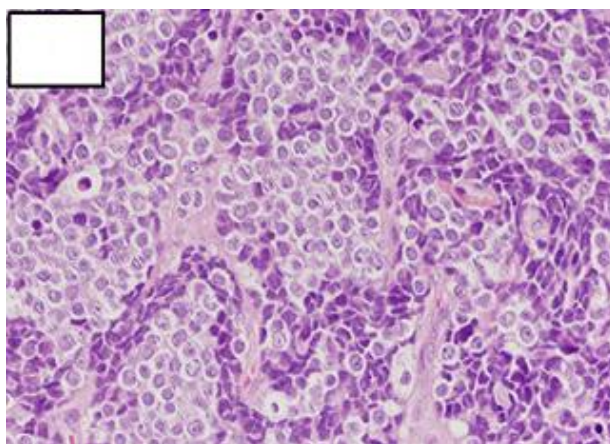


Figure 81: Microscopie du Sarcome d'Ewing. Petites cellules rondes bleues avec alternance de cellules claires et sombres (HE x150) [63].

5.7.5.1.2. Immunohistochimie

Presque l'ensemble des SE expriment au niveau membranaire le CD99, mais il ne leur est pas spécifique [63, 66, 90]. La vimentine et des marqueurs nerveux sont souvent exprimés. Dans certains cas un marquage par la cytokératine est retrouvé. Un marquage positif pour le CD99 et la TLE1, et négatif pour la desmine et myogénine, évoquent un SE (Fig. 82). La distinction entre le SE et le RMS alvéolaire, surtout dans sa forme solide, peut être difficile, vu qu'il s'agit dans les deux cas de tumeurs à petites cellules rondes, et que le RMS peut exprimer le CD99 comme le SE peut exprimer la desmine [66, 83]. Une étude de 2015 retrouvait un marquage positif par la cycline D1 chez tous les SE testés par rapport aux RMS alvéolaires et embryonnaires, qui étaient négatifs. Cela en fait un marqueur intéressant pour distinguer une tumeur à petites cellules rondes des tissus mous chez l'enfant, à côté de la desmine, myogénine et MyoD1 pour éliminer un RMS, la TdT et LCA pour éliminer un lymphome lymphoblastique, le CD99, le FLI-1, le NB84, l'INI1, et la S100 [63]. Les 8 SE colligés expriment le CD99 au niveau membranaire. La vimentine est positive chez 2 parmi les 3 cas testés. Aucun des cas testés n'expriment la desmine ni la myogénine, alors que l'AML s'exprime de manière focale chez 2 cas.

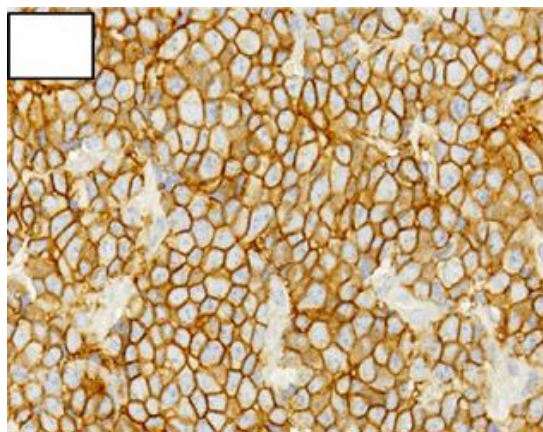


Figure 82 : Immunohistochimie du Sarcome d'Ewing. Marquage intense et diffus membranaire du CD99 (Immunopéroxydase x150) [63].

5.7.5.1.3. Cytogénétique

Le diagnostic du SE est confirmé par l'identification de la translocation t(11;22)(EWS-FLI1) ou l'une de ses variantes t(21;22)(ESW-ERG) ou t(7;22)(EWS-ETV1), utile en cas d'ambiguïté diagnostique [53, 63]. Seul chez un SE dans notre étude, une FISH à l'IGR a été réalisée, et retrouve un réarrangement du gène EWS.

5.7.5.2. Synovialosarcome

5.7.5.2.1. Microscopie

Deux types de SS sont à distinguer, les formes biphasiques à cellules épithéliales et fusiformes, et les formes monophasiques à cellules fusiformes homogènes. Les cellules épithéliales retrouvées dans les formes biphasiques, peuvent s'organiser de manière glandulaire et prêter à confusion avec un adénocarcinome. Les cellules fusiformes des formes monophasiques s'organisent en travées denses ou en faisceaux. Des formes calcifiantes sont parfois observées [78, 90]. Il existe également des formes mal différenciées, sous forme de tumeurs à petites cellules rondes et à cellularité élevée (Fig. 83). Le cas que nous avons colligé correspond à un SS monophasique.

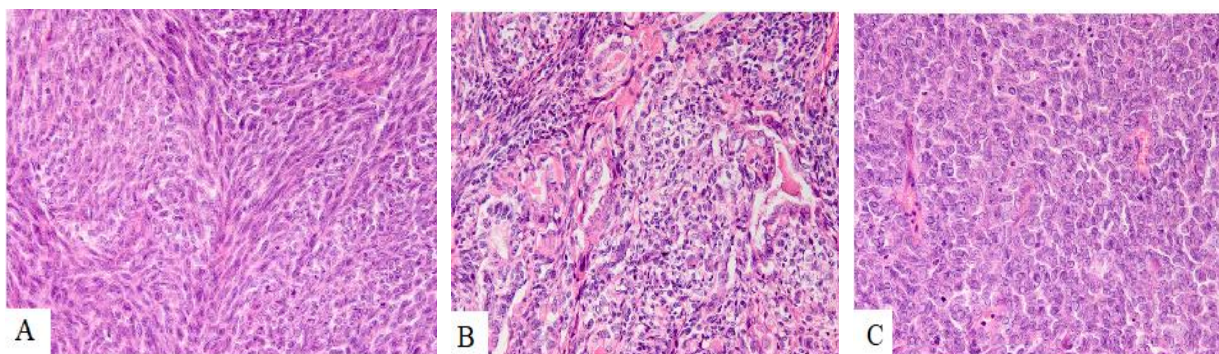


Figure 83 : Microscopie des synovialosarcomes. A, SS monophasique. B, SS biphasique avec cellules épithéliales à différenciation glandulaire. C, SS mal différencié (HEx 400) [78].

5.7.5.2.2. Immunohistochimie

Environ 90% des SS expriment la cytokératine (CK) surtout au niveau des cellules épithéliales. L'EMA est exprimée de manière plus intense que la CK au niveau des SS faiblement différenciés. Dans environ 30% des SS, la protéine S100 est détectable, et dans 60% des cas un marquage membranaire par le CD99 est positif au niveau des SS monophasiques prêtant à confusion avec un SE. Le BCL2 s'exprime de manière diffuse chez tous les SS surtout au niveau des cellules fusiformes. La vimentine est présente au niveau des cellules fusiformes [90]. Une étude de 2016 confirme la forte sensibilité du TLE1 pour les SS [78]. L'IHC chez notre cas retrouve des résultats comparables, avec absence d'expression de la cytokératine, CD34, desmine et AML et un marquage positif avec la S100, EMA, BCL2 et CD99. Un marquage par TLE1 n'a pas été réalisé.

5.7.5.3. Tumeur rhabdoïde maligne des parties molles

5.7.5.3.1. Microscopie

Le diagnostic de TRM est suspecté devant la présence de cellules rhabdoïdes [21, 66]. Elles correspondent à des cellules larges polygonales, à noyau vésiculeux excentré, nucléole proéminent, et cytoplasme éosinophile abondant contenant des inclusions pseudo-hyalines. Ces cellules à mitoses nombreuses s'organisent en travées solides, avec souvent de la nécrose. Des formations trabéculaires ou alvéolaires sont possibles (Fig. 84). Certaines tumeurs consistent en de petites cellules rondes et bleues, à rares cellules rhabdoïdes, pouvant être un piège diagnostique en cas de biopsie de petite taille [77, 90]. Notre cas présente également des cellules rhabdoïdes organisées en plages diffuses avec parfois des formations lobulées.

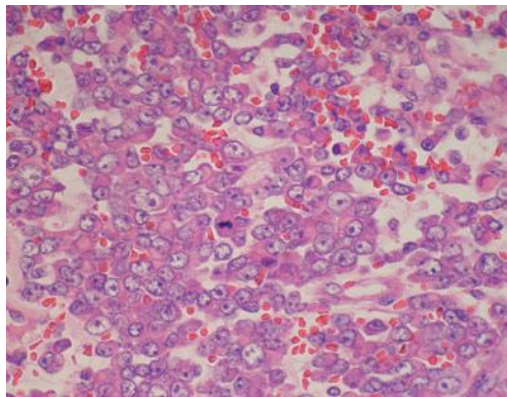


Figure 84 : Microscopie d'une TRM. Cellules polygonales à cytoplasme éosinophile sous forme d'une inclusion dense avec noyau vésiculeux excentré et nucléole proéminent rouge (HE) [21].

5.7.5.3.2. Immunohistochimie

Du fait que plusieurs tumeurs peuvent présenter des cellules rhabdoïdes, l'IHC est un complément nécessaire au diagnostic des TRM. La majorité coexprime la vimentine et un marqueur épithélial ; cytokératines AE1/AE3, EMA ou CAM 5.2. Plusieurs TRM expriment les antigènes neuroectodermiques ; CD99, synaptophysine ou NSE. Parfois un marquage avec la MSA et la S100 est rapporté. Malgré le caractère poly-phénotypique des cellules rhabdoïdes, le desmine, myoglobine et CD34 ne sont pas exprimés [66, 67, 90]. Dans une étude japonaise, une expression de la desmine et du CD34 était retrouvée chez 13% et 27% des TRM des tissus mous respectivement [77]. L'absence de l'expression nucléaire de l'INI1 corrobore fortement le diagnostic de TRM (Fig. 85). Chez notre cas, une expression de la vimentine, EMA, CK, et de l'AML, est retrouvée. Le marquage par l'INI1 est négatif.

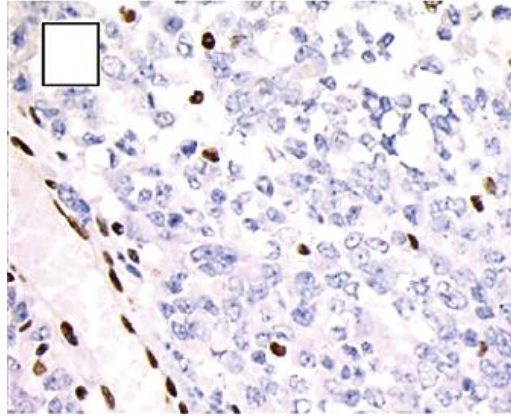


Figure 85 : Immunohistochimie d'une TRM. Marquage négatif des cellules tumorales avec l'INI1, qui est retenu dans les cellules non néoplasiques, ici endothélium inclus (HE) [67].

5.7.6. Sarcomes indifférenciés/ non classés

Ce nouveau groupe introduit dans la classification 2013 comprend toutes les tumeurs qui n'ont pas pu être classées par absence d'identification d'une lignée de différenciation ou de critères histologiques, immunohistochimiques et génétiques distincts. Environ 20% des sarcomes sont indifférenciés et de haut grade [87, 89]. Ils sont classés selon la morphologie des cellules mais chez certains une combinaison de différentes morphologies est observée. Des études génétiques ont identifié chez les sarcomes à cellules rondes ou pseudo-Ewing, sans gène de fusion EWSR, des gènes CIC-DUX4 ou BCOR-CCNB3, suggérant que certaines de ces tumeurs pourraient être reclassées selon leur profil génétique [69, 87, 91].

5.7.6.1. Microscopie du sarcome indifférencié pléomorphe de haut grade

L'UHGPS est un diagnostic d'élimination, et le fait qu'il soit une entité à part entière ou une variante pléomorphe d'autres TMM est encore discuté. Ces tumeurs ont en commun un pléomorphisme cyto-nucléaire important, avec souvent des cellules géantes atypiques, des cellules fusiformes, des myofibroblastes et des cellules rondes pseudo-histiocytiques. Une architecture storiforme et des cellules inflammatoires sont fréquentes [24, 90]. Notre cas présente des cellules fusiformes multinucléées à noyaux hyperchromatiques. L'index mitotique est élevé avec des figures atypiques. Les cellules s'organisent parfois en faisceaux courts, et la vascularisation est riche.

5.7.6.2. Immunohistochimie des UHGPS

L'IHC a entraîné l'abandon du concept d'histiocytofibrome malin vers une dénomination plus large de sarcome pléomorphe indifférencié. Un marquage focal par des marqueurs épithéliaux ou myogéniques ne suffit pas à lui seul pour écarter le diagnostic de sarcome pléomorphe. Chez la majorité des cas les marqueurs cellulaires spécifiques tels le Myf4, desmine, S100, HMB45, MSA et CK sont négatifs. La présence d'antigènes histiocytiques tel le CD68 ne permet pas de poser le diagnostic d'UHGPS [24, 90]. Chez notre cas, la desmine, myogénine, h-Caldesnone, et CD34 ne sont pas exprimés. L'AML et la protéine S100 sont positifs.

5.8. Difficulté diagnostique des TMM et indication de relectures

Le diagnostic des TMM est difficile du fait de leur rareté, le grand nombre de types histologiques, les critères subtils les distinguant des tumeurs bénignes, et l'évolution rapide de leur classification. Pour toutes ses raisons, un diagnostic posé ou revu par des pathologistes experts en sarcomes est souvent souhaitable [64, 71, 72]. Concernant l'étude de la concordance des résultats deux niveaux de discordance sont à distinguer, les désaccords majeurs où des tumeurs malignes sont soumises comme des tumeurs bénignes ou des processus néoplasiques soumis comme des processus réactifs, et des désaccords mineurs concernant le sous-type ou le grade histologique sans répercussion importante sur la prise en charge [64, 71]. Dans une large étude rétrospective américaine comprenant 1110 cas de tumeurs mésoenchymateuses de l'enfant adressées pour relecture au SJCRH, le taux de concordance est de 71%. Un désaccord mineur est retrouvé chez 21% des cas et un désaccord majeur chez 8% [64]. Dans une étude menée à l'IGR, concernant la révision de sarcomes diagnostiqués initialement dans un centre en Roumanie, incluant à la fois des cas pédiatriques et de l'adulte, un niveau de concordance de 62,5%, une concordance partielle de 26,1%, et une discordance majeure de 11,4%, entre le centre expert français et le centre roumain non spécialisé sont retrouvés [71]. Parmi les 17 cas soumis à une relecture dans notre étude, le niveau de concordance entre le diagnostic initial et le diagnostic final retenu est de 47%. Un désaccord mineur est retrouvé chez 50% des cas, et un seul cas présente un désaccord majeur.

Dans l'étude américaine les principaux cas de désaccord majeur concernent les tumeurs dites « pseudo-bénignes » des parties molles comme les SFMBG [64]. Dans notre étude le désaccord majeur concerne un FCG soumis comme tumeur bénigne.

L'absence de tumeurs non mésoenchymateuses diagnostiquées comme tumeurs mésoenchymateuses dans l'étude américaine et dans notre étude, reflète l'extrême rareté des carcinomes sarcomatoïdes et des mélanomes chez l'enfant. L'absence de désaccord concernant le grade histologique dans notre travail et dans l'étude américaine, par rapport aux relectures faites chez des cas adultes, témoigne de la prépondérance chez l'enfant de sarcomes dont le grade est non établi [64]. Le taux de désaccord mineur retrouvé dans notre étude est plus important par rapport aux études américaine et européenne, et concerne surtout les TMM non RMS. Ceci est dû aux obstacles techniques mais aussi à la difficulté de reconnaître des formes rares de tumeurs mésoenchymateuses.

6. SYSTEMES DE STADIFICATION DES TMM DE L'ENFANT

6.1. Facteurs pronostiques des TMM

6.1.1. Age

La survie à 5 ans est de 87% chez les enfants entre 1 et 9 ans, alors qu'elle est de 76% chez les moins de 1 an et plus de 10 ans. On suppose que cette corrélation dépend de facteurs propres au cancer ou au traitement adopté selon les tranches d'âge [2].

6.1.2. Site tumoral primaire

Les sites favorables des RMS incluent l'orbite, la région tête-cou non paraméningée, le tractus génito-urinaire excepté la vessie et la prostate, et l'arbre biliaire [2]. Dans une large étude américaine, les TMM non RMS des membres avaient un meilleur pronostic que les formes au niveau du tronc [94].

6.1.3. Taille de la tumeur

Les tumeurs de petite taille ($\leq 5\text{cm}$) ont un taux de survie meilleur [2].

6.1.4. Extension tumorale

Les enfants présentant des métastases à distance ou des adénopathies au moment du diagnostic ont un plus mauvais pronostic [2].

6.1.5. Qualité de l'exérèse chirurgicale

Elle constitue le plus important facteur prédictif de récurrence locale. Sur une pièce opératoire, l'évaluation des marges d'exérèse est un temps crucial de l'examen anatomopathologique. Dans une étude de l'IRS-III, un taux de survie à 5 ans supérieur à 90% était retrouvé chez les patients sans résidu tumoral après chirurgie, d'environ 80% chez ceux avec résidu tumoral microscopique, et de 70% chez les patients avec résidu macroscopique [2].

6.1.6. Histologie tumorale

Chez les RMS de l'enfant l'histotype est un facteur pronostique plus important que le grade histologique. Le RMS alvéolaire est associé à un plus mauvais pronostic que la forme embryonnaire, et est plus fréquent chez des patients avec d'autres critères défavorables, incluant un âge de moins de 1 an et plus de 10 ans, un primitif au niveau des extrémités, et une présentation métastatique [2]. Les facteurs pronostiques péjoratifs des TMM non RMS comprennent le type histologique MPNST, les formes résistantes à la chimiothérapie ; tumeurs fibrohistiocytiques, fibroblastiques, à différenciation incertaines, ostéosarcomes extra-squelettiques, tumeurs pericytiques, tumeurs des gaines nerveuses et sarcomes indifférenciés ; et les tumeurs de haut grade [94].

6.2. Systèmes de stratification du risque lié aux TMM

L'évaluation du risque des TMM se base sur des critères cliniques et histologiques [90].

6.2.1. Classification TNM

La classification TNM permet de regrouper les données cliniques et radiologiques concernant l'extension locale et à distance de la tumeur (Tableau 26).

Tableau 26. Classification TNM des TMM [2]

Tumeur (T)	
T1a	Confinée au site anatomique d'origine, ≤ 5cm de diamètre
T1b	Confinée au site anatomique d'origine, > 5cm de diamètre
T2a	Etendue ou fixée au site anatomique d'origine, ≤ 5cm
T2b	Etendue ou fixée au site anatomique d'origine, > 5cm
Nodule (N)	
N0	Pas ADP régionales cliniques
N1	ADP régionales cliniques
Nx	Inconnu
Métastase (M)	
M0	Pas de métastases
M1	Métastase à distance

Dans notre étude, une classification TNM complète a pu être établie chez 29 patients. Environ 66% des cas sont localisés au moment du diagnostic. Une extension ganglionnaire est retrouvée chez 9 cas dont 6 RMS et 3 TMM non RMS. Des métastases à distance sont signalées chez 3 RMS et 1 sarcome d'Ewing, au niveau pulmonaire (3), osseux (2) et médullaire (1).

Selon les résultats de l'étude IRS-IV les principaux sites où métastasent les RMS incluent les poumons (39%), la moelle osseuse (32%), les ganglions lymphatiques (30%), l'os (27%), la cavité péritonéale (16%) et les tissus mous (16%) [122].

6.2.2. Risque pré-thérapeutique des RMS

La combinaison de la classification TNM et le siège tumoral définit le risque pré-thérapeutique (**Tableau 27**). La stratification du risque pré-thérapeutique est utile pour adapter le traitement et comparer le pronostic dans chaque groupe [17].

Tableau 27. Risque pré-thérapeutique des RMS [2]

Stade	Siège	T	Taille de la tumeur	N	M
1	Favorable	T1 ou T2	Quelconque	Quelconque	M0
2	Défavorable	T1 ou T2	a	N0 ou Nx	M0
3	Défavorable	T1 ou T2	a b	N1 Quelconque	M0
4	Quelconque	T1 ou T2	Quelconque	Quelconque	M1

Parmi les 24 RMS dans notre étude avec risque pré-thérapeutique établi, 10 cas sont de stade 3, 7 cas de stade 1, 4 cas de stade 2 et 3 cas de stade 4.

6.2.3. Groupe patho-chirurgical

Les groupes patho-chirurgicaux ont été définis en 1972 à partir des études de l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG), et permettent de classer et d'évaluer le pronostic des RMS et des TMM non RMS [31, 34, 57]. Ils se basent sur les données pré-thérapeutiques et le statut pathologique postopératoire, qui comprend les marges de résection, la présence ou non d'un résidu tumoral ou d'adénopathies et parfois un examen cytologique des liquides pleural et péritonéal (**Tableau 28**).

Tableau 28. Groupe patho-chirurgical [2]

Groupe	Définition
I	Tumeur localisée entièrement réséquée, ADP -
II	Résection totale mais extension régionale : résidu tumoral microscopique/ pas résidu tumoral microscopique mais ADP+/résidu tumoral microscopique avec ADP+
III	Résection incomplète avec résidu macroscopique : simple biopsie tumorale / résection de la tumeur primitive > 50%
IV	Présence de métastases à distance au moment du diagnostic

Dans notre étude, parmi les 24 RMS avec groupe IRS établi, le principal groupe est le groupe III avec 14 cas. Concernant les 12 TMM non RMS avec groupe IRS déterminé, une prédominance du groupe III (5 cas) est retrouvée, suivie du groupe I (4 cas). Dans une étude égyptienne, incluant 42 patients à localisation paraméningée, la moitié est de groupe III et 26% de groupe IV [121]. Chez les 7 cas de RMS paraméningés dans notre étude, 5 sont de groupe III et deux de groupe IV.

6.2.4. Groupe de risque des RMS

Les résultats des études IRS I à III ont permis d'établir des groupes de risque qui ont été pris en compte pour l'adaptation du traitement dans l'IRS IV [2, 17]. Ils combinent le stade pré-thérapeutique, le groupe patho-chirurgical et le type histologique (Tableau 29).

Tableau 29. Groupes de risque des RMS [2]

Groupe de risque	Stade	Groupe	Histologie
Bas	1	I, II, III	Embryonnaire
	2, 3	I, II	Embryonnaire
Intermédiaire	2, 3	III	Embryonnaire
	1, 2, 3	I, II, III	Alvéolaire
Haut	4	IV	Quelconque

Le taux de survie sans échec à 3 ans est de 88% chez les patients à faible risque, entre 55 et 76% chez les patients à risque intermédiaire et inférieur à 30% chez ceux à haut risque [17]. Le niveau de risque a été déterminé chez 24 de nos patients, dont la moitié était de risque intermédiaire. Environ 80% des RMS génito-urinaires dans les pays développés sont localisés au moment du diagnostic [12]. Dans notre série 75% des RMS génito-urinaires étaient localisés au moment du diagnostic.

6.2.5. Etablissement du pronostic des TMM non RMS

Les facteurs influençant le pronostic des TMM non RMS comprennent l'extension tumorale, l'étendue de la résection, la taille de la tumeur et le grade histologique [124]. Deux principaux systèmes sont utilisés pour établir le grade des TMM, celui de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et celui du National Cancer Institute (NCI). Tous deux ont été conçus en utilisant des cohortes d'adultes. Leur valeur pronostique est similaire avec une meilleure prédiction des métastases par la FNCLCC [93, 124].

Parham et al. ont proposé le système du Pediatric Oncology Group (POG), à partir du NCI, et qui est adapté aux TMM non RMS de l'enfant. Khoury et al. ont prouvé que les deux systèmes POG et FNCLCC étaient équivalents en terme de prévision du pronostic des TMM non RMS de l'enfant, mais que la FNCLCC était meilleure en cas de tumeurs de grade intermédiaire [95]. La FNCLCC se base sur trois paramètres pour classer les tumeurs ; la différenciation tumorale, l'index mitotique et le pourcentage de nécrose ; alors que le POG se base sur le type histologique, l'index mitotique et la nécrose tumorale (**Annexes II et III**). L'analyse multi-variée des paramètres des deux systèmes démontre que l'index mitotique est un paramètre clé pour déterminer le pronostic des TMM non RMS de l'enfant [95]. Une stratification du risque des TMM non RMS de l'enfant a été proposée par le COG à partir des données de la SEER (**Tableau 30**). Seulement 2 TMM non RMS, relues au SJCRH, ont fait l'objet d'un grading histologique dans notre étude.

Tableau 30. Classification du niveau de risque des TMM non RMS [2]

Niveau de risque	Définition
faible	Tumeur non métastatique réséquée sauf si grade élevé ou diamètre > 5 cm
moyen	Grade élevé et/ou tumeur > 5 cm ou tumeur non résécable d'emblée
élevé	Tumeur métastatique

7. TRAITEMENT ET PRONOSTIC

7.1. Traitement des RMS

Le traitement des RMS de l'enfant est très bien établi grâce aux travaux combinés du groupe d'étude américain COG (Children's Oncology Group) et du groupe européen EpSSG (European pediatric Soft tissue Sarcoma study Group). Le COG a permis depuis 1972 d'inclure plus de 5000 patients dans 5 larges études cliniques IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study group). La nécessité de recourir à une thérapie multimodale est dans les deux cas soulignée [1, 12, 14]. Elle se base sur une chimiothérapie pour le traitement systémique et une chirurgie avec ou sans radiothérapie pour le contrôle local. Plusieurs paramètres sont pris en compte pour adapter le traitement, comprenant le site tumoral, la taille du processus, l'histologie alvéolaire ou embryonnaire, l'étendue de la résection, le statut ganglionnaire et la présence ou non de métastases [1, 2]. L'amélioration du taux de survie des formes de bas risque, estimée à 90%, a permis de diminuer les doses de radiothérapie et chimiothérapie. Dans les formes intermédiaires l'inclusion de nouvelles molécules de chimiothérapie a permis d'améliorer leur survie [1].

7.1.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un volet important dans le traitement des RMS, qui sont des tumeurs à chimio-sensibilité élevée [96]. Depuis son introduction dans les années 70, une amélioration de leur pronostic a pu être enregistrée. Le protocole des formes non métastatiques comprend une combinaison de vincristine, actinomycine-D et cyclophosphamide (VAC) [4, 14]. Les protocoles de chimiothérapie varient selon le niveau de risque des RMS (**Tableau 31**).

Tableau 31. Chimiothérapie selon les protocoles de la COG et l'EpSSG. ERMS, RMS embryonnaire ; ARMS, RMS alvéolaire ; NS, non spécifié [14]

Groupe de risque	Groupe	Histologie	Site	Taille	N	Métastases	Stade	Groupe post-chirurgical	Age	Traitement	SSE/SG (%)
EpSSG											
Bas Standard	A	ERMS/NS	Quelquonque	<5 cm	N0	M0		I	1 < age ≤ 10	VA	90-95
	B	ERMS/NS	Quelquonque	>5 cm	N0	M0		I	Age > 10	IVA + VA ou IVA avec ou sans RT	78-90
Elevé	C	ERMS/NS	Favorable		N0	M0		II-III	<21		72-88
	D	ERMS/NS	Défavorable	<5 cm	N0	M0		II-III	1 < age ≤ 10		80-85
	E	ERMS/NS	Défavorable	>5 cm	N0	M0		II-III	Age > 10	IVA versus IVADo plus RT plus VC	55-60
Très élevé	F	ERMS/NS	Quelquonque		N1	M0		II-III	<21		50-60
	G	ARMS	Quelquonque		N0	M0		I-II-III	<21		50-60
	H	ARMS	Quelquonque		N1	M0		I-II-III	<21	IVADo plus RT plus VC	40-50
Forme métastatique					Non incluse dans le protocole EpSSG		M1	IV			
COG											
Bas	Bas -A	ERMS	Favorable	Any	N0	M0	1	I	<50	VA	88
	D9602	ERMS	Favorable	Any	N0	M0	1	II	<50	VA + RT	
		ERMS	Orbitaire seul	Any	N0	M0	1	III	<50	VA + RT	
		ERMS	Défavorable	<5 cm	N0 or NX	M0	2	I	<50	VA	
	Bas -B	ERMS	Favorable	Any	N1	M0	1	II	<50	VAC + RT	
	D9602	ERMS	Orbitaire seul	Any	N1	M0	1	III	<50	VAC + RT	
		ERMS	Favorable	Any	Any	M0	1	III	<50	VAC + RT	
		ERMS	Défavorable	<5 cm	N0 or NX	M0	2	II	<50	VAC + RT	
		ERMS	Défavorable	<5 cm	N1	M0	3	I ou II	<50	VAC (+RT, GpII)	
		ERMS	Défavorable	>5 cm	Any	M0	3	I ou II	<50	VAC (+RT, GpII)	
Intermédiaire	D9803	ERMS	Défavorable	<5 cm	N0 or NX	M0	2	III	<50	VAC ± Topo + RT	55-76
		ERMS	Défavorable	<5 cm	N1	M0	3	III	<50	VAC ± Topo + RT	
		ERMS	Défavorable	>5 cm	Any	M0	3	III	<50	VAC ± Topo + RT	
		ARMS/NS	Quelquonque	Any	Any	M0	1 ou 2 ou 3	I ou I ou III	<50	VAC ± Topo + RT	
Elevé	D9802	ERMS	Quelquonque	Any	Any	M1	4	1 ou I ou III ou IV	<10	VAC ± Topo + RT	<30
		ERMS	Quelquonque	Any	Any	M1	4	IV	≥10 à <50	CPT-11, VAC + RT	
		ARMS/NS	Quelquonque	Any	Any	M1	4	IV	<50	CPT-11, VAC + RT	

Le protocole européen RMS 2005 se base sur l'association ifosfamide, vincristine et actinomycine D (IVA). Les protocoles IVA et VAC semblent avoir la même efficacité dans le traitement des RMS non métastatiques [125]. Le protocole MMT95 pour les formes de haut risque non métastatiques et ne répondant pas bien à l'IVA seule, se base sur l'association de 6 molécules, IVA, carboplatine, épirubicine et étoposide (IVA, CEV, IVE) [126]. Dans notre étude tous les patients ont bénéficiés d'une chimiothérapie selon les protocoles européens RMS 2005 ou MMT95. Les protocoles étaient parfois modifiés selon la disponibilité de drogues et les effets indésirables.

7.1.1.1. RMS de bas risque

Chez les RMS de faible risque, une association vincristine, actinomycine et cyclophosphamide à faible dose est généralement indiquée (VAC) [2]. Dans le protocole IRS-D9602, le traitement par VA seul a permis d'excellents résultats chez les groupes IRS I et II de stade pré-thérapeutiques 1 et 2, et les RMS orbitaires du groupe III. Par ailleurs les résultats obtenus chez les autres RMS de faible risque étaient inférieurs à ceux obtenus par le régime VAC [4]. Le protocole RMS 2005 à base de 8 cycles VA, permet d'obtenir des

résultats similaires à ceux de l'étude IRS-IV avec un taux de survie à 3 ans de 94% [96]. L'étude IRS-IV démontre que la substitution du cyclophosphamide par l'ifosfamide (régime IVA) ne permet pas une amélioration de la survie dans le groupe des RMS non métastatiques. Les centres européens continuent d'utiliser le régime IVA avec une dose cumulative d'ifosfamide inférieure à 60g/m² pour limiter la néphrotoxicité [104]. Une étude du COG (ARST0331) visant à réduire la durée du traitement par VA et la dose de cyclophosphamide chez les RMS à faible risque, retrouve une incidence augmentée des récurrences locales, toute fois elle recommande un raccourcissement du traitement vu la réduction de la toxicité [4]. Chez les 9 RMS de faible risque inclus dans notre étude, 7 ont bénéficié de cures IVA selon le protocole RMS 2005. Les 2 autres cas orbitaires ont reçu des cures IVA, IVE et CEV selon le protocole MMT95.

7.1.1.2.RMS à risque intermédiaire et élevé

Le traitement des RMS intermédiaires non métastatiques, selon le protocole COG, comprend des cures VAC avec une plus forte dose de cyclophosphamide. La Société Internationale d'Oncologie pédiatrique (SIOP) recommande des cures IVA avec association de doxorubicine en cas de mauvaise réponse à l'IVA seule [105]. Plusieurs études COG ont tenté d'améliorer la survie dans ce groupe et de réduire la dose cumulative de cyclophosphamide en incluant de nouveaux agents de chimiothérapie, tel que la doxorubicine, ifosfamide, et étoposide (VDC/IE), et l'irinotécan (VAC/VI), qui ont permis d'améliorer le pronostic des RMS embryonnaires métastatiques [2]. La survie sans événements à 3 ans obtenue par le protocole RMS 2005 retrouve un taux de 77% pour les formes intermédiaires, 66% pour les formes de haut risque et 56% pour les RMS de très haut risque en utilisant des cures IVA avec ou sans doxorubicine et un traitement d'entretien [96]. Le protocole MMT 95 est indiqué chez les RMS de haut risque non métastatiques. Une étude comparant l'effet du régime intensif à 6 drogues et le régime standard à 3 drogues (IVA) chez les RMS et autres TMM non RMS de haut risque non métastatiques, ne retrouvait pas une différence en termes de survie chez les deux groupes. Par ailleurs des effets indésirables toxiques plus nombreux chez le groupe avec association de 6 drogues étaient signalés [126]. Chez nos 10 RMS à risque intermédiaire, 9 ont bénéficié d'un régime à 6 drogues et un cas d'une chimiothérapie de seconde ligne

associant doxorubicine et IVA. Chez les 3 RMS métastatiques, une chimiothérapie palliative à base de cyclophosphamide était indiquée.

7.1.1.3.Toxicité de la chimiothérapie

La toxicité du traitement systémique des RMS est âge-dépendante. Les enfants de moins de 1 an sont plus susceptibles à développer une hépato-toxicité secondaire à l'actinomycine D, que les enfants plus âgés, qui sont plus sensibles à l'effet neurotoxique de la vincristine. Les agents alkylants, surtout le cyclophosphamide et à un moindre degré l'ifosfamide, ont un effet néfaste dose-dépendant sur la fonction gonadique, avec une toxicité moindre pendant la période pré-pubertaire [14]. L'actinomycine D, le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'ifosfamide ont tous un effet myélosuppresseur, avec cardiotoxicité pour la doxorubicine et néphrotoxicité avec hémorragie cystique dans le cas de l'ifosfamide. La vincristine présente un effet méylosupresseur moindre mais une possible neurotoxicité [125]. Notre travail n'a pas pour objectif l'étude de la toxicité secondaire à la chimiothérapie. Par ailleurs des effets fréquemment observés ont été signalés mais n'ont pas été représentés dans nos résultats, tels qu'une neutropénie fébrile, transfusion de culots globulaires ou plaquettaires, mucite, constipation, hématurie, nausées et vomissements.

7.1.2. Chirurgie

La chirurgie à visée curative consiste en une large résection de la tumeur primitive avec respect de marges d'exérèse saines et préservation de la fonctionnalité de l'organe. Les facteurs déterminants la résécabilité incluent le site anatomique, la taille tumorale et l'implication de structures vitales. Les RMS orbitaires, paraméningés et certaines formes génito-urinaires ne sont pas traités initialement par chirurgie [2]. Le moment de la réalisation du traitement local est sujet à discussion. Les études européennes relèguent la chirurgie après une chimiothérapie néo-adjuvante. Cette approche entraîne une prise en charge plus agressive des récives. Les études américaines privilégient un traitement local initial même lorsqu'il est agressif [4, 16]. Dans la majorité des cas une chirurgie complète n'est pas faisable d'emblée et une biopsie première est réalisée. La prise en charge des symptômes en attente de la chirurgie définitive améliore la compliance au schéma thérapeutique [2, 14]. Une chirurgie initiale mal faite augmente les risques de récurrences, métastases et décès. Le nombre de cas

référé après chirurgie non planifiée est estimé dans différentes études entre 15% et 53%. Entre 35 à 75% de ces patients présentent un résidu tumoral positif lors de l'examen des pièces de réexcision [101]. Dans notre étude 48% des RMS ont été opérés. La chirurgie a été réalisée en 1^{er} chez 7 cas et après chimiothérapie néo-adjuvante chez les 4 autres.

La chirurgie des récidives permet d'améliorer le taux de survie de < 10% à 40%. La métastaséctomie pulmonaire est très rarement effectuée chez les RMS de l'enfant [2, 14]. Chez deux de nos cas une ré-intervention chirurgicale était nécessaire.

7.1.2.1.RMS de la tête et du cou

Les RMS tête-cou répondent très bien à la chimiothérapie néo-adjuvante, et les formes paraméningées et orbitaires ne sont plus soumises à une résection chirurgicale initiale. Une étude menée sur des RMS de groupe IRS III, retrouvait une réduction tumorale de plus de 33%, sauf chez les RMS paraméningés où la réponse n'était pas optimale [4, 14, 109].

Dans notre étude les RMS tête-cou non paraméningés présentaient une bonne réponse à la chimiothérapie, sauf chez un cas localisé au niveau du cou et une forme palpébrale. La forme palpébrale et une forme paraméningée ont bénéficié d'une chirurgie.

7.1.2.2. RMS génito-urinaires

Les RMS génito-urinaires hormis les formes vésico-prostatiques, présentent une bonne réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante. Le report de la chirurgie des RMS vésicaux permet d'éviter l'exentération pelvienne. Une cystectomie totale doit être réalisée en cas de RMS de la base vésicale ou de la prostate pour diminuer le risque de récurrence. Une chirurgie conservatrice de la vessie est envisagée chez les bons répondeurs à la chimio-radiothérapie d'induction avec marges de résection de 2 à 3 cm possibles [2, 4, 14]. L'approche initiale dans le traitement des RMS vésico-prostatiques consiste en une biopsie première cystoscopique, périnéale ou sus-pubienne, ce qui classe les patients dans le groupe IRS III. La capacité à préserver la vessie après chimiothérapie néo-adjuvante, dépend de la réduction tumorale et du siège initial [114]. Ainsi une cystectomie partielle est indiquée chez 30%, et radicale chez 20% des cas. Une prostatectomie n'est pas indiquée vue la difficulté d'obtenir des marges saines [105]. Chez les 3 RMS vésico-prostatiques rapportés dans notre étude, 2 ont bénéficié d'une biopsie initiale cystoscopique suivie chez un cas d'une résection vésicale partielle, alors que chez le 3^{ème} cas une résection vésicale incomplète a été d'emblée réalisée.

Le traitement local des RMS paratesticulaires consiste en une orchidectomie inguinale radicale, avec dissection haute et ligature du cordon spermatique. L'excision trans-scrotale ou une biopsie de la masse sont inappropriées car elles entraînent un risque de persistance de résidu tumoral. La violation scrotale a lieu dans 25% des cas et nécessite une hémiscrotectomie ou une radiothérapie scrotale [103, 104]. Dans une série rétrospective américaine, 41% des patients avec RMS PT ont subi une biopsie ou une excision trans-scrotale, dans la majorité des cas au niveau de la structure de 1^{ère} consultation. La survie était la même que chez les patients ayant bénéficié d'une orchidectomie initiale, quand une chirurgie de sauvetage était entreprise [103].

Dans notre étude, 3 cas ont subi une orchidectomie initiale, aucun traitement local n'était entrepris chez un cas métastatique, et une hémiscrotectomie était prévue chez un cas après excision trans-scrotale initiale réalisée dans la structure de 1^{ère} consultation.

Chez les enfants de plus de 10 ans, ou avec masse tumorale de plus de 7cm, une fréquence élevée de l'atteinte des ganglions rétro-péritonéaux est rapportée. La COG recommande la dissection systématique des ganglions rétro-péritonéaux chez tous les garçons de plus de 10 ans, et à tout âge devant des nodules suspects à la TDM abdomino-pelvienne, sauf en cas de magma d'adénopathies où une biopsie permet de confirmer le diagnostic [17, 102, 104]. Une biopsie ganglionnaire a été réalisée chez un seul de nos patients avec grosse bourse et adénopathies inguinales bilatérales palpables.

7.1.2.3. RMS des extrémités

Les RMS des extrémités sont traités initialement par chimiothérapie après biopsie initiale. Parfois quand des limites d'exérèses saines sont possibles, une large excision locale sans résection de tout le muscle peut être tentée, avec réhabilitation postopératoire précoce pour une récupération maximale de la fonction [5, 123]. Malgré qu'une résection totale ne soit indiquée que si la fonction peut être préservée, des amputations sont encore réalisées [109].

Chez 2 de nos cas, une biopsie initiale suivie d'une chimiothérapie, a été réalisée. Une exérèse initiale de la masse inadaptée dans la structure de 1^{ère} consultation chez un autre cas, était responsable d'une rechute locale 5 mois après le début de la chimiothérapie.

Entre 20 à 40% des patients avec RMS des extrémités présentent un envahissement lymphatique indiquant un échantillonnage ganglionnaire [102, 111]. La technique du ganglion

sentinelle permet de diminuer la morbidité [14, 17]. Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une dissection des ganglions régionaux.

7.1.2.4. RMS du pelvis

Dans une étude européenne, 60% des patients avec RMS pelvien ont subi une chirurgie différée, et chez seulement 42% la chirurgie était complète [115]. Un seul RMS abdomino-pelvien a été colligé dans notre étude, chez qui une exérèse première complète a été réalisée.

7.1.3. Radiothérapie

La radiothérapie permet de renforcer le contrôle local en cas de résidu tumoral microscopique après chirurgie, de forme non résecable d'emblée, ou de RMS résecqué complètement mais de type alvéolaire ou avec ganglions locorégionaux positifs [100]. Son bénéfice est difficile à évaluer, car elle est depuis longtemps incorporée dans le traitement des RMS [14].

Dans notre étude environ 39% des patients (9 cas) ont bénéficié d'une radiothérapie. Il s'agissait de 4 cas non résecables d'emblée, de 3 cas après chirurgie incomplète, d'une forme métastatique, et après récurrence d'un RMS alvéolaire.

Dans une étude visant à étudier la relation entre la compliance à la radiothérapie et le risque de récurrence, une augmentation du taux de récurrence locale chez les patients avec omission ou réduction de la dose ou du volume de la radiothérapie, était retrouvée [106]. La dose d'irradiation d'un résidu microscopique est inférieure à celle en cas de résidu macroscopique ou de tumeur non résecable d'emblée. L'étude allemande CWS91 a démontré l'efficacité des doses hyper-fractionnées accélérées de radiothérapie avec réduction de la dose totale d'irradiation. Du fait de son effet délétère sur les tissus en croissance, elle ne doit être utilisée qu'avec précaution chez l'enfant [4, 14].

7.1.3.1. RMS de la tête et du cou

Les RMS orbitaires de groupe IRS III, nécessitent une dose de 45 Gy. La radiothérapie peut être réalisée au-delà de 9 semaines sans engager le pronostic [14].

Les 2 RMS orbitaires colligés dans notre étude, ont reçu une radiothérapie de 50,4 et 54 Gy. Elle a été réalisée entre 4 et 6 mois après le début de la chimiothérapie.

Chez les RMS paraméningés à extension endocrânienne, une radiothérapie précoce dans les 2 semaines permet de diminuer le taux de récurrence locale. Une élimination de la radiothérapie

chez les enfants de moins de 3 ans avec forme paraméningée, a été tentée dans des études européennes, mais cela entraînait une diminution du taux de survie [4, 14, 22].

Dans notre étude 4 RMS paraméningés ont bénéficié d'une radiothérapie.

La radiothérapie par modulation d'intensité semble très prometteuse dans le contrôle local des RMS de la tête et du cou [17, 46].

7.1.3.2.RMS génito-urinaires

Dans le protocole du COG, la radiothérapie est débutée à la 4^{ème} semaine à une dose de 36 à 41 Gy pour les RMS vésico-prostatiques à résidu microscopique, et entre 45 et 50 Gy en cas de résidu macroscopique. Dans le protocole MMT-89, la radiothérapie n'est pas indiquée en cas de bonne réponse à la chimiothérapie avec excision complète, alors qu'une dose de 45 Gy est administrée aux patients avec réponse partielle [105]. Un seul cas vésico-prostatique dans notre série a bénéficié d'une radiothérapie externe après chirurgie incomplète.

Un retard de la radiothérapie n'a pas de répercussions péjoratives sur la survie des patients avec formes vésicales. La curiethérapie augmente les chances de conservation de la vessie et diminue les effets indésirables de la radiothérapie externe, notamment les incontinences urinaires et dysfonctions sexuelles [4, 14, 105].

Une irradiation scrotale ipsilatérale est indiquée chez les RMS paratesticulaires en cas d'adénopathies positives ou de prise en charge chirurgicale inadéquate. La dose dépend de la réalisation ou non d'une dissection des ganglions rétro-péritonéaux. Si une résection ganglionnaire complète a été réalisée, la dose est de 41,4 Gy alors qu'elle est de 50,4 Gy en cas de résection incomplète ou non faite. Il n'y a pas d'indication à une radiothérapie chez les patients de groupe IRS I [104]. Seul un RMS paratesticulaire dans notre série avec adénopathies locorégionales non réséquées a reçu une radiothérapie externe de 50,4 Gy.

7.1.3.3.RMS des extrémités

La radiothérapie des RMS des extrémités est réservée aux formes persistantes ou récidivantes. Casanova et al. retrouvent une amélioration de la survie chez les cas ayant reçu une radiothérapie. Dans une étude rétrospective américaine, la majorité des enfants avec localisation des membres ont bénéficié d'une radiothérapie à la place de la chirurgie [5]. Cela permet d'obtenir un excellent contrôle local en évitant une amputation [109]. Dans notre

étude, un RMS du coude ayant présenté une récurrence locale après exérèse première mal faite, a été irradié.

7.1.3.4. RMS du pelvis

Une radiothérapie externe ou curiethérapie est indiquée chez tous les patients de groupe IRS III, et peut être omise chez ceux de groupe IRS I ou II âgés de moins de 3 ans [115]. Le RMS abdomino-pelvien IRS I de notre étude âgé de 2 ans n'a pas été irradié.

7.1.4. Nouvelles thérapies

Plusieurs médicaments impliquant différents mécanismes de la tumorigenèse sont disponibles ou en cours d'évaluation, pour le traitement des RMS de haut grade (Tableau 32).

Tableau 32. Cibles thérapeutiques des RMS. En gras : cibles en phase I/II des études cliniques [14]

Cibles des RMS	Récepteurs/Facteurs de croissance	Molécules de signalisation	Angiogenèse	Cycle cellulaire/apoptose	Autre
Cibles	IGF1R	mTOR	VEGF	CDK4/CDK6	Protéasome
	c-Met	PDK-1/AKT	VEGFR	p53	Hsp90
	PDGFR	Src		Bcl-2	HDAC
	c-Kit	Mek/Erk		TRAIL	Protéines de fusion spécifiques
	CTGF/CCN2	Récepteur de l'oestrogène		Survivine	
	Midkine	Mirk/Dyrk1B			
	CTL-4	Smad4			
	ALK	Ac. rétinoïque			

7.2. Pronostic des RMS

Depuis l'établissement en 1972 du groupe COG, la survie des enfants avec RMS s'est continuellement améliorée. La chirurgie seule ne permettait qu'un taux de survie inférieur à 20%. Grâce à une approche multimodale, la survie globale à 5 ans est passée de 55% dans l'étude IRS-I, à 71% dans l'étude IRS-IV (Fig. 86). Le plus important taux de survie sans événements à 3 ans de 88% est retrouvé chez les RMS embryonnaires de faible risque. La survie des RMS de haut risque reste encore faible avec un taux inférieur à 25% [4, 122].

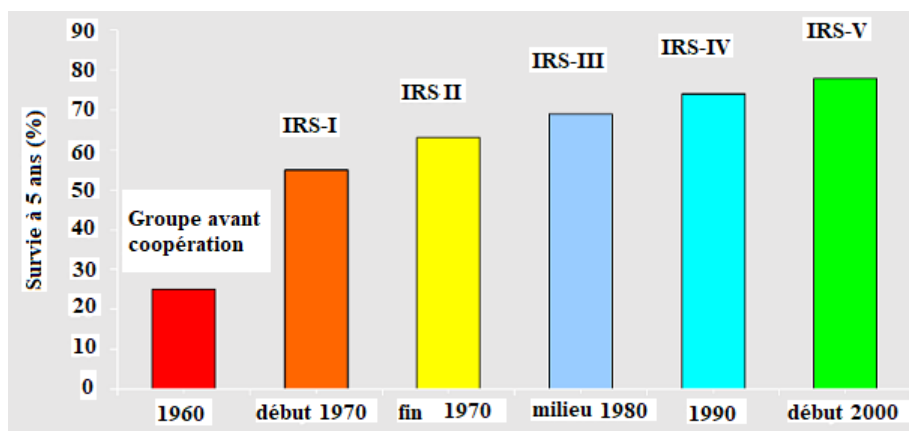


Figure 86 : Evolution du taux de survie à 5 ans des RMS dans les études IRS [122].

L'évolution connue chez 23 de nos RMS, retrouve une durée moyenne de suivi de 9,7 mois. A la date des dernières nouvelles 5 cas sont perdus de vue et 2 décédés. Environ 13% des cas présentaient des métastases à distance au moment du diagnostic. La survie sans événements à 22 mois, à partir de la date du diagnostic, est de 53%, et est la même que celle retrouvée chez les TMM non RMS.

Dans une étude rétrospective russe aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée concernant la survie globale des RMS et des TMM non RMS [36].

Environ 15% des RMS sont métastatiques au moment du diagnostic et leur pronostic n'a pas connu une amélioration significative durant les 15 dernières années. Selon Oberlin et al. plusieurs éléments contribuent à la faible survie de ces patients, notamment la présence de métastases osseuses, l'âge de plus de 10 ans et un nombre de sites métastatiques supérieur ou égal à 3. Dans une étude japonaise une survie de 4 ans a pu être obtenue chez un RMS paratesticulaire avec métastases pulmonaires, osseuses et adénopathies rétro-péritonéales, grâce à une chimiothérapie combinant 17 cycles de cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dacarbazine [107]. Rodeberg et al. retrouvent également une augmentation du de la survie chez les patients avec métastases pulmonaires ayant reçu une radiothérapie [17]. Dans une étude rétrospective française, le taux de survie est meilleur chez les patients ayant bénéficié d'un traitement local agressif comprenant une chirurgie et radiothérapie, par rapport aux sujets où seul un traitement palliatif a été envisagé [116]. Malgré un taux de survie dans les formes métastatiques n'atteignant que 40 à 50% un traitement agressif doit toujours être

tenté [17, 107, 116]. La survie dans le groupe des RMS localisés est influencée par plusieurs facteurs pronostiques. Les patients âgés entre 5 et 9 ans et les formes embryonnaires présentent de meilleurs résultats. Un âge de moins de 1 an ou de plus de 10 ans, des localisations des membres, tête-cou paraméningé, vésico-prostatique, tronc et pelvis, et une atteinte ganglionnaire sont de plus mauvais pronostic [16]. Une taille tumorale de plus de 5 cm est un facteur pronostic important d'échec local chez les patients avec RMS de groupe IRS III indépendamment d'autres facteurs [108].

7.2.1. RMS de la tête et du cou

Les RMS orbitaires présentent un taux de survie d'environ 83%, qui est le plus important parmi l'ensemble des RMS (Fig. 78). Les autres localisations de la tête et du cou ont un taux de survie de 60% [16]. Les RMS paraméningés ont un mauvais pronostic du fait de leur diagnostic tardif, la possible croissance endocrânienne et le fort taux de récurrence [121].

7.2.2. RMS génito-urinaires

La survie globale à 3 ans des RMS génito-urinaires non métastatiques est de 86% [12]. Les RMS vésico-prostatiques de plus de 5 cm sont plus agressifs [105, 110]. La survie à 5 ans chez les patients avec RMS paratesticulaire excède les 80% [103, 104].

7.2.3. RMS des extrémités

L'histologie alvéolaire et l'envahissement ganglionnaire constituent les deux principaux facteurs de mauvais pronostic des RMS des extrémités [111]. Leur taux de survie à 5 ans est estimé à 74% [109].

7.2.4. RMS du pelvis

Les RMS pelviens présentent un faible taux de survie d'environ 66% (Fig. 87). On compte parmi les facteurs de mauvais pronostic, le groupe IRS, l'âge de plus de 10 ans, l'extension ganglionnaire, et une localisation périnéale ou péri-anale [115].

7.2.5. RMS des autres localisations

Le taux de survie retrouvée dans une large étude européenne pour toutes les autres localisations, hormis les régions tête-cou et génito-urinaires, était de 51% [16].

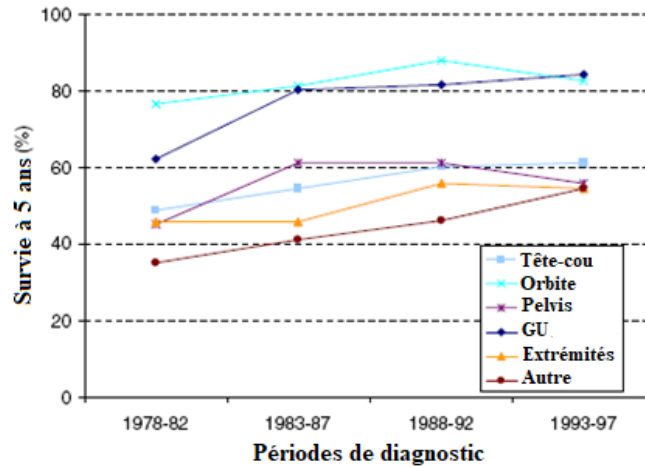


Figure 87 : Evolution de la survie à 5 ans chez les enfants avec RMS en Europe [16].

7.3. Traitement et pronostic des TMM non RMS

Le traitement des TMM non RMS dépend de leur niveau de risque. Les tumeurs de bas grade, cas du fibrosarcome infantile et du fibroblastome à cellules géantes, sont traitées généralement par chirurgie seule. L'approche thérapeutique des autres TMM non RMS est semblable à celle des formes de l'adulte, combinant une chirurgie, chimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Une résection chirurgicale avec marges de 1 à 2 cm est recommandée chez l'ensemble des cas. La radiothérapie est indiquée en cas de marges positives ou de tumeur non résécable, alors qu'une chimiothérapie adjuvante est recommandée pour les formes de haut risque [4, 124]. Les TMM non RMS sont moins sensibles à la chimiothérapie par rapport aux RMS. Les synoviosarcomes sont les plus chimio-sensibles, alors que les MPNST sont les moins chimio-sensibles [98, 124]. Leur approche thérapeutique a été adaptée à partir d'études menées chez des patients adultes, car très peu d'études prospectives chez l'enfant ont été conduites. Les TMM non RMS des extrémités ont bénéficié du développement de l'approche chirurgicale associée ou non à une radiothérapie, avec amélioration des résultats fonctionnels et réduction des amputations [99]. Dans notre étude une chirurgie conservatrice a été réalisée chez 6 cas, et une amputation du pied chez un cas. Les TMM non RMS sont classées en 3 niveaux de risque, ce qui permet d'adapter le traitement (Tableau 33).

Tableau 33. Traitement des TMM non RMS selon le niveau de risque [4]

Groupe de risque	Facteurs				Traitement proposé
	Grade	Taille	Stade	Résectabilité initiale	
Bas	Bas	Q1q	Non méta.	Réséqué	Observation
	Bas	< 5cm	Non méta.	R0	Observation
	Bas	< 5cm	Non méta.	R1	RT adjuvante
Intermédiaire	Haut	> 5cm	Non méta.	Réséqué	CMT et RT adjuvantes
	Haut	> 5cm	Non méta.	Non réséqué	Radio-CMT néoadjuvante, chirurgie, CMT adjuvante ± RT
Haut	Bas	Q1q	Méta.	Réséqué	Observation
	Haut	Q1q	Méta	Réséqué	CMT et RT adjuvantes
	Haut	Q1q	Méta	Non réséqué	Radio-CMT néoadjuvante, chirurgie, CMT adjuvante ± RT

Le pronostic des TMM non RMS est très hétérogène, et dépend de la taille de la tumeur, le grade histologique, l'extension tumorale, et de la résecabilité [99]. Dans notre étude la survie sans évènement à 22 mois des 12 TMM non RMS avec données disponibles, est de 53%, et est similaire à celle des RMS.

7.3.1. Sarcome d'Ewing extra-osseux

Le traitement des SE extra-osseux est similaire à celui des SE osseux. Le traitement local se base sur la chirurgie avec ou sans radiothérapie, et une chimiothérapie pour le traitement systémique [1, 120]. Une chirurgie est indiquée en premier à chaque fois qu'une résection complète peut être réalisée. Moins de 10% des SE nécessitent une amputation. Malgré leur radiosensibilité, la radiothérapie seule augmente le risque de récurrence locale. Elle est indiquée en cas de marges positives ou de résection chirurgicale incomplète [4, 120]. L'étude Euro-Ewing-99-R1, indique une radiothérapie après la chimiothérapie en cas de SE non métastatique avec résection incomplète [113, 120]. La chimiothérapie était utilisée seulement en adjuvant, mais par la suite son rôle néo-adjuvant, en augmentant les chances de résection totale, a été prouvé. Les régimes sont soit ceux utilisés pour les autres TMM non RMS ou des SE osseux, et comprennent l'ifosfamide, étoposide, et carboplatine (ICE), alternés avec une combinaison de vincristine, doxorubicine et cyclophosphamide (VDC). La chimiothérapie d'induction de type VIDE, correspond au standard en Europe, tandis que des cures VDC-IE sont utilisées en Amérique du Nord. L'étude Euro-Ewing 2012 a pour but de comparer les deux régimes pour définir la meilleure chimiothérapie d'induction [120]. Selon une étude de

la Société Française d'Oncologie pédiatrique, le traitement d'entretien des sarcomes d'Ewing par cyclophosphamide et doxorubicine suivi par des cures VAC, VAC/VIE ou IE avec une dose importante de busulfane/melphalan (BuMel) permet de meilleurs résultats que le régime IVA [4, 120]. Les modalités thérapeutiques chez les patients avec SE en résistance thérapeutique ou récurrence sont restreintes. Une association carboplatine-étoposide pourrait être une alternative intéressante chez ces patients [119, 120]. Une approche thérapeutique adaptée au risque a été développée dans les deux groupes d'étude européen et américain, et permet d'améliorer le pronostic des SE. Elle repose sur le statut métastatique en Amérique du Nord, alors qu'en Europe elle est adaptée selon le statut métastatique, le type de métastases et le volume tumoral initial (**Fig. 88**).

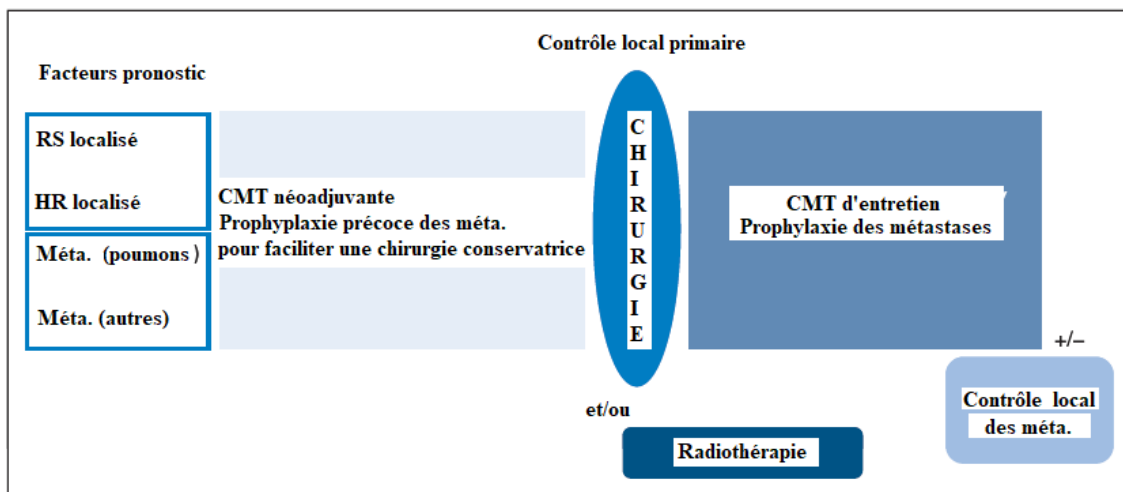


Figure 88: Traitement des SE adapté au risque. RS, risque standard ; HR, haut risque [120].

Nos 6 SE avec données ont bénéficié d'une chimiothérapie soit selon le protocole Euro-Ewing 99 avec cures d'induction VIDE, puis entretien par VAC/VAI, ou selon le protocole MMT95 associant 6 drogues, IVA, CEV et IVE. La chimiothérapie a constitué le seul traitement chez 3 cas, et était suivie d'une chirurgie chez les 3 autres. Une radiothérapie a été réalisée chez un seul cas. Un SE abdominal, pris pour un neuroblastome, a été traité par le protocole des neuroblastomes avant réadaptation de la chimiothérapie avec prise en compte de l'effet cumulatif cytotoxique.

Parmi les facteurs de mauvais pronostic des SE localisés, on compte une taille de plus de 8 cm, un siège axial surtout pelvien, une mauvaise réponse à la chimiothérapie d'induction, et une concentration sérique élevée en LDH. Chez les formes métastatiques, d'autres facteurs pronostiques sont identifiés ; l'âge de plus de 14 ans, le nombre et la localisation des métastases. Il n'a pas été démontré un rôle pronostique d'un transcrit de fusion EWS-ETS spécifique [4, 120]. Un blocage de la protéine de fusion EWS-FLI1 entraîne une inversion du phénotype malin, mais ce résultat n'a pas été obtenu dans les études cliniques. Les thérapies ciblées les plus prometteuses sont celles ciblant le microenvironnement [120]. La survie globale à 5 ans des SE localisés est estimée entre 65 et 70%, alors qu'elle est inférieure à 30% pour les formes métastatiques, excepté en cas de métastases pulmonaires isolées où elle atteint environ 50% [4, 120].

Le durée moyenne de suivi des SE colligés dans notre étude est de 14,2 mois. Deux cas localisés au niveau de la fesse et de la région inguinale ont présenté une évolution à distance, un masse du coude une récurrence locale, un était en rémission, et un cas sous traitement initial.

7.3.2. Synoviosarcome

Le traitement des SS se base sur la chirurgie, et une radiothérapie adjuvante pour réduire les récurrences locales. Le rôle de la chimiothérapie n'est pas bien établi, néanmoins le SS est une tumeur chimio-sensible [1, 47, 75]. Une association néo-adjuvante d'ifosfamide et doxorubicine permet une réduction tumorale de plus de 60% [47, 75]. Le protocole de l'EpSSG recommande une chimiothérapie pour tous les SS, à l'exception du groupe IRS I de moins de 5 cm, et une radiothérapie pour les groupes IRS III et IV ou les tumeurs de localisation axiale [47]. La prise en charge est adaptée au niveau de risque et dépend du groupe IRS, la taille tumorale et le site d'origine [4, 47]. Les facteurs de mauvais pronostic inclus une taille tumorale supérieure à 5 cm, un siège tumoral proximal, un âge de plus de 10 ans, une résection incomplète, et le non recours à la radiothérapie. Les SS de bas risque ; IRS et de risque intermédiaire ont un meilleur taux de survie que les SS de haut-risque [47, 75]. Les survies des formes de bas risque et de risque intermédiaire sont assez comparables, avec une survie globale estimée à 100% et une survie sans événements à 3 ans de 91,7% [4]. Les données cliniques du SS que nous avons colligé sont incomplètes.

7.3.3. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques

Les MPNST présentent le plus mauvais pronostic parmi l'ensemble des TMM de l'enfant, avec une survie globale à 5 ans estimée entre 38 et 51% [4]. Seule une résection complète offre une chance d'amélioration de la survie. Cependant plusieurs MPNST impliquent une racine nerveuse empêchant une chirurgie radicale. Une radiothérapie en cas de résection incomplète est recommandée, malgré qu'il ne soit pas prouvé qu'elle améliore le pronostic. Une chimiothérapie adjuvante ne montre également qu'un faible bénéfice en termes de survie. L'expérience allemande et italienne retrouve chez 65% des cas une bonne réponse à l'ifosfamide. Cette analyse rétrospective retrouve également une amélioration de la survie des cas ayant bénéficiés d'une radiothérapie postopératoire [4, 75]. On compte parmi les facteurs aggravant des MPNST, un grade histologique élevé, une localisation tumorale profonde, un stade tumoral avancé, et une résection macroscopique incomplète. Le rôle pronostique d'une association à une neurofibromatose de type I n'est pas établi [4].

Une parmi nos 2 MPNST a été traitée au CHOP. Une biopsie-exérèse initiale incomplète était réalisée avant son admission, avec reprise chirurgicale à marges positives. La patiente a bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante à base d'ifosfamide et d'adriamycine. Une amputation du membre supérieur était recommandée mais refusée, et la patiente était depuis suivie à l'étranger. La durée de suivi est de 11 mois.

7.3.4. Fibrosarcome infantile

Le FI présente un bon pronostic et métastase rarement par rapport au fibrosarcome de l'adulte. Le traitement se base sur une résection chirurgicale de la tumeur. Une chimiothérapie néoadjuvante de type VA est indiquée en cas de tumeur non résécable d'emblée [48, 73, 97].

Les facteurs pronostiques comprennent le site tumoral, avec un meilleur pronostic des formes des extrémités par rapport aux localisations axiales, et l'extension tumorale. La survie globale à 5 ans est estimée à 90%, et varie selon le stade postopératoire, avec un taux de survie de 100% pour les patients IRS I et II contre 76% pour les patients IRS III [4, 48, 75]. Le dossier médical du FI colligé dans notre étude n'a pas été retrouvé.

7.3.5. Tumeur mésenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance

Contrairement au fibrosarcome infantile, la PMMTI est plus agressive et n'est pas chimio-sensible [13, 70]. Des récurrences et métastases à distance sont rapportées. Le traitement des

cas publiés comprend toujours une résection chirurgicale avec parfois une chimiothérapie adjuvante à base de vincristine, actinomycine et cyclophosphamide, après chirurgie incomplète ou récurrence. Une résection incomplète peut entraîner une récurrence au bout de quelque mois et le bénéfice de la chimiothérapie semble très limité, indiquant chaque fois que possible une excision complète [50, 70]. La PMMTI de la plante du pied que nous avons rapportée, a bénéficié d'une biopsie-exérèse première avant son admission au CHOP, avec récurrence locale après quelques semaines. La chimiothérapie n'a pas eu d'effet sur la masse et une amputation du pied était indiquée mais refusée par la famille. La patiente était depuis suivie à l'étranger, avec une durée moyenne de suivi de 5 mois.

7.3.6. Tumeur rhabdoïde maligne des tissus mous

Les TRM sont de très mauvais pronostic, et sont souvent létales [13, 118]. Le pronostic des formes des parties molles extra-crâniennes et extra-rénales n'est pas plus péjoratif que celui des formes rénales [75, 77]. Un des facteurs péjoratifs est un âge inférieur à 1 an [13, 118]. La survie globale à 4 ans estimée dans une étude européenne et américaine, est de 22,3% et 33% respectivement [75, 77]. Une faible survie est également retrouvée dans une étude européenne prospective menée entre 2005 et 2014 chez des patients avec TRM extra-crânienne ayant bénéficié d'un traitement multimodal intensif comprenant de la doxorubicine, vincristine et cyclophosphamide puis des cures à base de cyclophosphamide, carboplatine et étoposide, et une radiothérapie avec ou sans chirurgie. La durée médiane de suivi des patients vivants à la fin de l'étude est de 44,6 mois, la SSE et la survie globale à 3 ans de 32,3% et 38,4% respectivement. L'étude confirme également une association plus importante du risque de décès chez les enfants de moins de 1 an, et une prédominance des formes métastatique chez le sexe masculin [118]. Notre patiente âgée de 1 an et demi a subi une biopsie-exérèse avant son admission au CHOP, avec récurrence quelques semaines après. Le protocole MMT95 a été instauré avec régression totale du processus, mais la patiente a présenté une récurrence locale 3 mois après la fin du traitement. Une chirurgie incomplète de la rechute suivie d'une radiothérapie à 55,8 Gy, ont été réalisées. La patiente était vivante 8 mois après la fin du traitement avec absence de tumeur. La durée moyenne de suivi, depuis la date du diagnostic, est de 23 mois.

7.3.7. Fibroblastome à cellules géantes

Le FCG présente un très bon pronostic, malgré la fréquence des récurrences locales. Dans la majorité des cas une exérèse chirurgicale complète permet la guérison, et une excision large de type Moh ou une radiothérapie postopératoire, en cas d'exérèse incomplète, permettent de prévenir les récurrences. Un traitement par imatinib est efficace en cas de chirurgie impossible ou après nombreuses récurrences [25, 26, 75]. Du fait de sa rareté, le FCG est parfois mal diagnostiqué et pris en charge comme un sarcome, avec approche thérapeutique agressive. Dans une étude de Shmookler et al. sur les 28 cas rapportés, 14 ont été initialement diagnostiqué comme des sarcomes, ce qui a conduit à une excision large. La survie varie entre 3 mois et 19 ans avec une médiane de 5 ans. Chez 42% des cas, une récurrence est notée entre 3 mois et 3 ans après l'excision initiale [25, 26]. Chez le FCG colligé dans notre étude, le diagnostic initial évoqué était celui de fibrosarcome infantile, et le patient a reçu 3 cures de type IVA, CEV et IVE. Devant l'absence de réponse à la chimiothérapie, une résection complète de la tumeur avec curage ganglionnaire a été réalisée. Le contrôle 5 mois après la chirurgie ne trouve pas de tumeur, et la durée médiane de suivi est de 8 mois.

7.3.8. Sarcome fibromyxoïde de bas grade

Très peu de données ont été publiées sur le traitement des SFMBG. Le traitement de choix est la résection chirurgicale, car il s'agit de tumeurs peu chimio-sensibles et peu radiosensibles, probablement du fait d'un faible index mitotique. Un potentiel effet de la trabéctédine est signalé dans certaines études [30, 32, 75]. Leur pronostic semble décevant malgré un aspect histologique indolent. Dans une série de 33 cas, 63% ont présenté une récurrence locale après un intervalle médian de 3,5 ans et un maximum de 15 ans, et 45% des métastases après une durée moyenne de 5 ans et un maximum de 45 ans [30, 75]. Dans une autre étude comprenant 14 patients, 21% ont présenté des métastases. Le potentiel métastatique des SFMBG varie entre 5 et 45%, mais il est possible qu'il soit surestimé par biais d'inclusion des patients. L'évolution semble souvent indolente, même après l'apparition des métastases [32]. Dans une série du COG incluant 11 patients aucun n'a développé de récurrence locale ni à distance, après un suivi moyen de 2,7 ans [75]. Chez notre cas avec masse abdominale une résection à 3 reprises était nécessaire, après première récurrence au bout de 6 mois puis 2^{ème} récurrence après 2 ans.

Le diagnostic initial évoqué était celui de neurofibrome myxoïde. La durée de suivi est de 2 ans et demi.

7.3.9. Sarcome pléomorphe indifférencié de haut grade

Les UHGPS constituent un diagnostic d'élimination [24]. Dans une série comprenant 10 cas localisés, une excision chirurgicale a été réalisée chez l'ensemble des patients. La moitié était en rémission complète, un patient a présenté une récurrence locale, 3 patients étaient décédés avec métastases pulmonaires ou cérébrales, et chez un cas l'évolution était inconnue. Les petites tumeurs superficielles à différenciation myofibroblastique présentent une évolution clinique plus favorable, alors qu'une morphologie épithélioïde et de la nécrose s'associent à un plus mauvais pronostic [24, 75]. Dans une série de 17 cas, tous les patients avec forme métastatique étaient décédés [75]. L'UHGPS colligé dans notre étude, a été réopéré à 2 reprises, avec chimiothérapie adjuvante de type IVA, CEV, IVE. La patiente était vivante en rémission complète avec une durée médiane de suivi de 17 mois.

8. LIMITES ET PERSPECTIVES DE NOTRE ETUDE

- Notre série est non homogène, vu que les cas ont été colligés de deux bases de données différentes. Nous avons toléré ce biais de sélection, vu la rareté des TMM de l'enfant, et notre focus principal sur le diagnostic anatomo-pathologique. La mise en place d'un registre national des cancers informatisé permettrait de fournir des données épidémiologiques plus représentatives.
- Certains éléments du compte rendu histologique sont parfois absents. Une harmonisation des rapports anatomopathologiques permettrait une comparaison plus aisée entre les cas. Le type de biopsie, le siège et l'orientation des prélèvements doivent être systématiquement rapportés. Le grade histologique devrait être inclus dans l'étude des TMM non RMS. Une formation d'historiens experts au Maroc se révélerait d'un grand apport pour fournir un diagnostic de qualité avec accessibilité aux différentes techniques immunohistochimiques et cytogénétiques.
- Certains examens complémentaires et l'établissement du groupe chirurgical IRS et le niveau de risque sont parfois omis. Une offre plus large des techniques d'imagerie et bilans biologiques à l'HER, et une standardisation de la prise en charge seraient fortement souhaitables.

- Le volet thérapeutique présente certains points faibles. La chimiothérapie n'est pas toujours conforme aux protocoles en vigueur, et la radiothérapie et chirurgies ORL et maxillo-faciale non réalisées au CHOP entraînent souvent un mauvais suivi des patients. Une disponibilité des drogues, l'adoption d'une démarche thérapeutique plus stricte, et l'élargissement des services disponibles au CHOP seraient au bénéfice des patients avec amélioration de leur suivi. Les staffs oncologiques multidisciplinaires et avec des centres étrangers par téléconférence, comme ce qui est entrepris au CHOP, sont à encourager.
- L'étude de l'évolution chez nos patients est biaisée par la durée relativement courte de l'étude, et par les patients perdus de vue. Un accompagnement meilleur des enfants malades et de leurs familles après leur sortie devrait être entrepris.
- La prise en charge des cas dans les structures de 1^{ère} consultation n'est pas systématique. La sensibilisation des médecins à une prise en charge correcte d'une masse suspecte des parties molles devrait être renforcée. Une résection première de la masse, sans un bilan d'imagerie adapté et une discussion collégiale ne devrait pas être entreprise, et une référence vers un centre spécialisé permettrait d'améliorer le pronostic des patients.

V. CONCLUSION

V. CONCLUSION

Les tumeurs mésoenchymateuses malignes (TMM) de l'enfant prennent naissance au niveau des parties molles dans n'importe quelle région de l'organisme.

Le diagnostic histologique permet de distinguer les rhabdomyosarcomes (RMS) des TMM non rhabdomyosarcomateuses (TMM non RMS). Les RMS sont les plus fréquents chez l'enfant et comprennent deux principaux sous-types embryonnaires et alvéolaires. Les TMM non RMS sont plus rares, et se distinguent par une grande diversité et complexité de leur classification histologique, rendant leur identification difficile avec souvent le recours aux techniques immunohistochimiques, et parfois cytogénétiques.

La prise en charge des RMS est bien codifiée, et se base sur une approche multimodale, combinant chimiothérapie, chirurgie, avec ou sans radiothérapie, alors que le traitement des TMM non RMS manque de recommandations claires et varie selon le sous-type et le grade histologiques.

Le pronostic des RMS s'est nettement amélioré pendant les dernières décennies grâce aux travaux successifs des groupes oncologiques américains et européens, alors que celui des TMM non RMS reste généralement plus péjoratif, du fait de leur faible chimio-sensibilité et leur grade histologique, exception faite des formes à malignité intermédiaire, notamment le fibrosarcome infantile, le sarcome fibromyxoïde et le fibroblastome à cellules géantes, qui sont souvent curables après résection chirurgicale.

Au terme de notre étude rétrospective, qui a porté sur 42 cas de TMM de l'enfant diagnostiqués dans le laboratoire d'anatomopathologie de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) et/ou pris en charge au niveau du Centre d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (CHOP) de Rabat, sur une période allant du premier Janvier 2014 à la fin Octobre 2016, nous avons relevé les éléments suivants :

- Difficulté du diagnostic histologique des TMM, surtout des TMM non RMS, reflétée par un recours fréquent à une ou plusieurs relectures, parfois réalisées dans un centre expert étranger, et un taux de concordance des relectures faible ;
- Diagnostic histologique le plus souvent posé sur biopsie première ;
- Non recours systématique à l'établissement du grade histologique des TMM non RMS ;

- Profil épidémiologique des TMM dans notre série, concernant l'âge, le sexe, et le siège, en accord avec les données de la littérature ;
- Répartition des sous-types histologiques embryonnaires et alvéolaires des RMS en accord avec d'autres séries ;
- Répartition des sous-types histologiques des TMM non RMS concordant avec celui d'autres études, avec une prépondérance des sarcomes d'Ewing extra-osseux et l'identification de formes extrêmement rares, cas de la tumeur méenchymateuse myxoïde primitive de l'enfance (PMMTI) et des tumeurs rhabdoïdes malignes extra-rénales ;
- Taux élevé d'exérèse première non planifiée, faite dans la structure de 1^{ère} consultation, avec nécessité de reprise chirurgicale plus large ou d'un traitement adjuvant plus lourd ;
- Protocoles de chimiothérapie adaptés aux recommandations européennes, avec certaines cures omises par non disponibilité des drogues au niveau du CHOP ;
- Faible recours à la radiothérapie, avec nécessité de déplacement des patients vers une autre formation (Institut National d'Oncologie) ;
- Pronostic des RMS variable selon le siège, avec de plus bons résultats pour les formes tête-cou non paraméningées et les formes paratesticulaires ;
- Pronostic des TMM non RMS très variable selon le sous-type histologique, avec de bon résultats pour le fibroblastome à cellules géantes, un pronostic mitigé pour le sarcome fibromyxoïde de bas grade, et une mauvaise évolution des tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ;
- Une survie sans événements à 22 mois, par rapport à la date de diagnostic, similaire chez les RMS et les TMM non RMS dans notre étude.

RESUME

Titre : Apport de l'anatomopathologiste dans le diagnostic des tumeurs mésoenchymateuses malignes de l'enfant.

Auteur : Maha YAHYAOUI

Directeur de thèse : Professeur Najat LAMALMI

Mots-clés : Sarcomes des tissus mous, Rhabdomyosarcome, Tumeurs mésoenchymateuses malignes non rhabdomyosarcomateuses, Enfant, Anatomopathologie.

Objectifs : Etablir la valeur diagnostique et pronostique de l'étude histologique des tumeurs mésoenchymateuses malignes (TMM) de l'enfant et souligner sa difficulté.

Matériel et méthodes : Les données de 42 patients diagnostiqués dans le laboratoire d'Anatomopathologie de l'Hôpital d' Enfants de Rabat (HER) et/ou pris en charge dans le Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (CHOP), entre Janvier 2014 et Octobre 2016, ont été revues rétrospectivement. Sont inclus dans l'étude tout les patients âgés de moins de 16 ans, avec confirmation histologique d'une TMM, quelque soit son siège. Sont exclus les patients sans compte rendu histologique. La difficulté diagnostique a été analysée selon le recours ou non à une relecture, et la concordance des revues. La survie sans événements (SSE) à 22 mois, selon la méthode de Kaplan Meier, a été estimée.

Résultats : Les TMM représentaient dans notre série 5,1% de l'ensemble des cancers traités au CHOP, avec un âge moyen au diagnostic de 7 ans et un sexe ratio de 1,5. Le diagnostic histologique, posé sur biopsie chez 28 cas, sur biopsie-exérèse chez 6 cas, et sur pièce opératoire chez 8 cas, retrouvait 60% (25 cas) de RMS et 40% (17 cas) de TMM non RMS. Les RMS embryonnaires représentaient 87% et les RMS alvéolaires 13%. Le principal sous-type histologique parmi les TMM non RMS était le sarcome d'Ewing extra-osseux avec 8 cas. Le recours à un immunomarquage a concerné 34 cas et une étude cytogénétique à l'étranger 4 cas. Une relecture était nécessaire chez 17 cas avec un niveau de concordance des revues de 47%. L'âge moyen était de 6 ans pour les RMS et 8 ans pour les TMM non RMS. Le sexe ratio était de 2,1 pour les RMS et 0,9 pour les TMM non RMS. Les principales localisations des RMS étaient la région tête-cou avec 11 cas, et génito-urinaires avec 8 cas. Les TMM non RMS siégeaient surtout au niveau des membres avec 10 cas. Le groupe IRS III était prépondérant chez 19 cas. Le traitement comprenait, une chimiothérapie chez tous les RMS et chez 92% des TMM non RMS, une chirurgie chez 48% des RMS contre 75% des TMM non RMS, et une radiothérapie chez 39% des RMS et 17% des TMM non RMS. La SSE à 22 mois était dans les deux groupes de 53%.

Conclusion : L'étude histologique chez nos cas de TMM a permis de distinguer les RMS et les TMM non RMS avec un profil épidémiologique correspondant aux données mondiales. Le taux de concordance du diagnostic histologique après relecture, qui est assez faible dans notre travail, souligne l'importance d'une revue faite par des pathologistes experts en TMM. La SSE des RMS et des TMM non RMS était semblable dans notre série. Ce résultat est probablement biaisé par la courte durée de l'étude.

ABSTRACT

Title: Pathologist contribution in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas.

Author: Maha YAHYAOU

Thesis director: Professor Najat LAMALMI

Keywords: Soft tissue sarcomas, Rhabdomyosarcoma, Non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas, Children, Anatomic pathology.

Objectives: To establish the therapeutic and prognostic value of the pathological diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas (STS) and highlight its difficulty.

Materials and methods: The data of 42 patients diagnosed in the Laboratory of Pathology of the Children's Hospital of Rabat and / or treated in the Center for Pediatric Hematology and Oncology (CHOP), between January 2014 and October 2016, were reviewed retrospectively. Are included in the study all patients under 16 years, with confirmation of a STS, regardless of its location. Are excluded from the study, patients without pathology report. The diagnostic difficulty was analyzed according to the need of a review, and the degree of agreement. Event-free survival (EFS) at 22 months, according to the Kaplan-Meier method, was estimated.

Results: STS represented 5.1% of cancers treated in CHOP, with a median age at diagnosis of 7 years, and a sex ratio of 1.5. The diagnosis made on a biopsy in 28 cases, on an excisional biopsy in 6 cases, and on a surgical specimen in 8 cases, found 60% (25 cases) of RMS and 40% (17 cases) of NRSTS. Embryonal RMS accounted for 87% and alveolar RMS for 13% of cases. The main histological subtype among NRSTSs was extra-osseous Ewing's sarcoma with 8 cases. Immunostaining concerned 34 cases, and a cytogenetic study was performed in 4 cases in a foreign laboratory. A review was necessary in 17 cases with a rate of diagnostic agreement of 47%. The median age at diagnosis was 6 years for RMS, and 8 years for NRSTS. The sex ratio was 2.1 for RMS and 0.9 for NRSTS. The main locations of RMS were head and neck region with 11 cases, and genitourinary tract with 8 cases. The majority of NRSTSs were located in limbs with 10 cases. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study group III was predominant with 19 cases. Treatment included chemotherapy in all RMS and in 92% of NRSTS, surgery in 48% of RMS versus 75% in NRSTS, and radiotherapy in 39% of RMS and 17% of NRSTS. EFS at 22 months was in both groups 53%.

Conclusion: The pathologic study of our cases with a STS, allowed us to distinguish RMS and NRSTS, with a distribution consistent with published data. The rate of diagnostic agreement after second opinion, which is quite low in our study, underlines the importance of a review made by expert pathologists in STS. The EFS of RMS and NRSTS was similar in our series. This result is probably biased by the short duration of the study.

ملخص

العنوان: دور علم التشريح الدقيق في تشخيص الأورام الخبيثة للأنسجة اللينة عند الأطفال

الكاتب: مها يحيوي

المؤطر: الأستاذة نجاة لمعلمي

مفتاح الكلمات: أورام خبيثة للأنسجة اللينة، ساركومة عضلية مخططة، ساركومات الأنسجة اللينة غير ساركوما عضلية مخططة، أطفال، علم التشريح الدقيق

الأهداف: تقييم دور علم التشريح الدقيق في تشخيص وترقب تطور الأورام الخبيثة للأنسجة اللينة عند الأطفال (س.أ.ل) وتسهيل الضوء على صعوبته

المواد والطرق: تم استعراض بيانات 42 مريض تم تشخيصهم في مختبر التشريح الدقيق بمستشفى الأطفال بالرباط و/أو علاجهم في مركز أمراض الدم والأورام، بين يناير 2014 وأكتوبر 2016، بأثر رجعي. أدرجنا في الدراسة جميع المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 16 سنة و أقل، مع تشخيص س.أ.ل مؤكد، بغض النظر عن موقعها. استبعادنا من الدراسة، المرضى بدون تقرير للتشريح الدقيق. تم تحليل صعوبة التشخيص وفقا للحاجة إلى استعراض ثاني ودرجة اتفاق التقارير. قدر البقاء دون حدث لمدة 22 شهرا وفقا لطريقة كابلان مير

النتائج: شكلت ساركومات الأنسجة اللينة 5,1% من مجموع سرطانات الأطفال بمتوسط عمر بلغ 7 سنوات و معدل جنس 1.5. دراسة علم التشريح الدقيق التي أجريت على خزعة في 28 حالة، خزعة استئصالية في 6 حالات و عينة جراحية في 8 حالات مكنت من تشخيص 25 حالة س.ع.م و 17 حالة س.أ.ل.غ.س.ع.م. أجريت دراسة كيميائية هستولوجية مناعية في 34 حالة، و دراسة الوراثة الجينية في مختبر أجنبي عند 4 حالات. أجريت مراجعة عند 17 حالة. بلغ معدل اتفاق التشخيص 47%. شكلت س.ع.م الجينية 87% و السخية 13% من الحالات. شكلت ساركوما إوينغ للأنسجة اللينة أهم نوع من بين س.أ.ل.غ.س.ع.م مع 8 حالات. متوسط عمر تشخيص س.ع.م هو 6 سنوات و س.أ.ل.غ.س.ع.م. 8 سنوات. بلغت نسبة الجنس 2.1 ل س.ع.م و 0.9 ل س.أ.ل.غ.س.ع.م. كانت المواقع الرئيسية ل س.ع.م منطقة الرأس والرقبة مع 11 حالة، والمسالك البولية و التناسلية مع 8 حالات. غالبية س.أ.ل.غ.س.ع.م كانت تقع في الأطراف مع 10 حالات. مجموعة الدراسة III كانت سائدة عند 19 حالة. شمل العلاج الكيميائي جميع حالات س.ع.م و 92% من س.أ.ل.غ.س.ع.م، الجراحة 48% من س.ع.م مقابل 75% س.أ.ل.غ.س.ع.م، أما العلاج الإشعاعي فقد هم 39% من س.ع.م و 17% من س.أ.ل.غ.س.ع.م.. بلغت نسبة البقاء دون حدث لمدة 22 شهرا في المجموعتين 53%.

الخلاصة: مكنت دراسة علم التشريح الدقيق التي أجريت على حالات ساركومات الأنسجة اللينة المدرجة في سلسلتنا من تمييز ساركومات عضلية مخططة و ساركومات الأنسجة اللينة غير ساركوما عضلية مخططة والتي تميزت بتوزيع متنسق مع الدراسات المنشورة في هذا الموضوع. معدل اتفاق التشخيص بعد المراجعة الثانية الذي كان منخفضا، يؤكد على أهمية إجراء استعراض من قبل خبراء في ساركومات الأنسجة اللينة للأطفال. كانت نسبة البقاء دون حدث للساركومات العضلية المخططة و ساركومات الأنسجة اللينة غير ساركوما عضلية مخططة مماثلة في سلسلتنا. من المحتمل أن تكون هذه النتيجة منحرفة نتيجة و جازة مدة الدراسة.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Thacker M. M.** Malignant Soft Tissue Tumors in Children. *Orthopedic clinics* **2013**; 44 (4): 657-667.
- [2] **Williams R. F., Fernandez-Pineda I. & Gosain A.** Pediatric Sarcomas. *Surgical clinics* **2016**; 96 (96): 1107-1125.
- [3] **Hui J. Y. C.** Epidemiology and Etiology of Sarcomas. *Surgical Clinics of North America* **2016**; 96 (5): 901-914.
- [4] **Sangkhathat S.** Current management of pediatric soft tissue sarcomas. *World J Clin Pediatr* **2015**; 4 (4): 94-105.
- [5] **Cheung M. C., Zhuge Y., Yang R., Ogilvie M. P., Koniaris L. G., Rodriguez M. M. et al.** Incidence and Outcomes of Extremity Soft-Tissue Sarcomas in Children. *J Surg Res* **2010**; 163: 282-289.
- [6] **D'Andon A., Hartmann O., Vassal G. & Oberlin O.** Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou Sarcome des parties molles. *Institut Gustave Roussy* **2003**; 1-12.
- [7] **Le tissu conjonctif.**
http://www.unifr.ch/anatomy/elearning/fr/stuetzgewebe/downloads/sg_print_f.pdf
- [8] **Connective tissue.**
http://uoqasim.edu.iq/e_Learning/lec_file/Connective%20tissue.pdf
- [9] **Welsch U.** Sobotta Lehrbuch Histologie 2A: Zytologie Histologie Mikroskopische Anatomie. *Urban & Fischer* **2005**; 1358p.
- [10] **Buckingham M., Bajard L., Chang T., Daubas P., Hadchouel J., Meilhac S. et al.** The formation of skeletal muscle: from somite to limb. *J Anat.* **2003**; 202: 59-68.
- [11] **Kollias H. D. & McDermott J. C.** Transforming growth factor and myostatin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* **2008**; 104: 579-587.
- [12] **Wood R., Lazarus J., Davidson A., Alexander A., Numanoglu A. & Millar A.** Genitourinary rhabdomyosarcoma: lessons from a developing-world series. *J Pediatr Surg.* **2012**; 47: 2083-2086.

- [13] **Ferrari A., Orbach D., Sultan I., Casanova M. & Bisogno G.** Neonatal soft tissue sarcomas. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* **2012**; 17: 231-238.
- [14] **Van Gaal J. C., De Bont E. S. J. M., Kaal S. E. J., Versleijen-Jonkers Y. & Van der W. T. A.** Building the bridge between rhabdomyosarcoma in children, adolescents and young adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* **2012**; 82: 259-279.
- [15] **Weihkopf Th., Blettner M., Dantonellob T., Junga I., Klingebielc Th., Koscielniakb E. et al.** Incidence and time trends of soft tissue sarcomas in German children 1985-2004- A report from the population-based German Childhood Cancer Registry. *European Journal of Cancer* **2008**; 44: 432-440.
- [16] **Pastorea G., Peris-Bonetc R., Carlid M., Martinez-Garcia C., de Toledof J. S. & Steliarova-Foucherg E.** Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* **2006**; 42: 2136-2149.
- [17] **Hayes-Jordan A. & AndrassyR.** Rhabdomyosarcoma in children. *Current Opinion in Pediatrics* **2009**; 21: 373-378.
- [18] **Wharam M. D.** Rhabdomyosarcoma of Parameningeal Sites. *Seminars in Radiation Oncology* **1997**; (7)3: 212-216.
- [19] **Stiller C. A. & Parkint D. M.** International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* **1994**; 8: 107-119.
- [20] **Hessissen L., Kanouni L., Kili A., Nachef M. N., El Khorassani M., Benjaafar N. et al.** Pediatric Rhabdomyosarcoma in Morocco. *Pediatr Blood Cancer* **2009**; 1-4.
- [21] **Oda Y. & Tsuneyoshi M.** Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: Clinicopathological and molecular genetics review and distinction from other soft-tissue sarcomas with rhabdoid features. *Pathology International* **2006**; 56: 287-295.
- [22] **Radzikowska J., Kukwa W., Kukwa A., Czarnecka A. & Krzeski A.** Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Contemp Oncol (Pozn)*. **2015**; 19(2): 98-107.
- [23] **Morimoto L. M., McCauley K., Ma X., Wiemels J. L., Chokkalingam A. P. & Metayer C.** Birth weight, fetal growth, and risk of pediatric rhabdomyosarcoma : an updated record linkage study in California. *Annals of Epidemiology* **2016**; 26: 141-145.

- [24] **Alaggio R., Collini P., Randall R. L., Barnette P., Million L. & Coffin C. M.** Undifferentiated High-Grade Pleomorphic Sarcomas in Children: A Clinicopathologic Study of 10 Cases and Review of Literature. *Pediatric and Developmental Pathology* **2010**; 13: 209-217.
- [25] **Shmookler B. M., Enzinger F. M. & Weiss S. W.** Giant Cell Fibroblastoma A Juvenile Form of Dermato fibrosarcoma Protuberans. *Cancer* **1989**; 64: 2154-2161.
- [26] **Jaseem Hassan M., Shamshad Ahmad S., Hasan M., Basha M. & Fahad Khurram M.** Giant Cell Fibroblastoma : A Case Report. *Oman Medical Journal* **2012**; 27: 1-3.
- [27] **Davis J. L., Mathes E. & Berry A. B.** FNA Diagnosis of Giant Cell Fibroblastoma A Case Report of an Unusual Pediatric Soft Tissue Tumor. *Cytopathol.* **2015**; 43: 325-328.
- [28] **Fasunla A. J. & Daniel A.** Retrospective review of soft tissue sarcoma of head and neck in a West African hospital. *Alexandria Journal of Medicine* **2013**; 49: 43-48.
- [29] **El Bari S., Chellaoui M., Dafiri R.** Primary pleural rhabdomyosarcoma: A case report and literature review. *European Journal of Radiology Extra* **2010**; 76: 55-57.
- [30] **Evans H. L.** Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: A Clinicopathologic Study of 33 Cases With Long-Term Follow-Up. *Am J Surg Pathol* **2011**; 35: 1450-1462.
- [31] **Dagher R. & Helman L.** Rhabdomyosarcoma: An Overview. *The Oncologist* **1999**; 4: 34-44.
- [32] **Marett-Nielsen K., Baerentzen S., Keller J., Dyrop H. B. & Safwat A.** Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma: Incidence, Treatment Strategy of Metastases and Clinical Significance of the FUS Gene. *Sarcoma* **2013**; 6 p. doi/10.1155/256280.
- [33] **Albritton K. H., Ferrari A. & Casanova M.** Tissue Sarcomas. In **Bleyer A., Barr R. et al.** Cancer in Adolescents and Young Adults. *Springer ed.* **2017**; 185-201.
- [34] **Ferrari A., Collini P., Casanova M.** Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas. In: Schwab M. (eds) Encyclopedia of Cancer. *Springer, Berlin, Heidelberg* **2011**; 2447p.
- [35] **Belamalem J.** Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques chez l'enfant ; à propos de 3 observations originales. *Université Mohammed V-Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie.* **2016.** 182p.
- [36] **Kachanov D. Y., Dobrenkov K. V., Abdullaev R. T., Shamanskaya T. V. & Varfolomeeva S. R.** Incidence and Survival of Pediatric Soft Tissue Sarcomas In Moscow Region, Russian Federation, 2000–2009. *Sarcoma* **2012**; 6p. doi:10.1155/350806.

- [37] **Hayes-Jordan A.** Recent advances in non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas. *Seminars in Pediatric Surgery* **2012**; 21(1)61-67.
- [38] **Spunt S. L., Wolden S. L., Schofield D. E. & Skapek S. X.** Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas In Tomlinson D. & Kline N. L. *Pediatric Oncology Nursing : Advanced Clinical Handbook* *Sprenger ed.* **2010**; 134-158.
- [39] **Hawkins D. S., Gupta A. A. & Rudzinski E.** What's New in the Biology and Treatment of Pediatric Rhabdomyosarcoma ? *Curr Opin Pediatr.* **2014**; 26 (1): 50-56.
- [40] **D. Egas-Bejar & Whuh W.** Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients : Current perspectives. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics* **2014**; 5: 115-125.
- [41] **Xia J., Pressey J. G. & Barr F. G.** Molecular Pathogenesis of Rhabdomyosarcoma Shujuan. *Cancer Biology & Therapy* **2002**; (1)2: 97-104.
- [42] **Chen E.** Pathogenesis of Sarcomas. *Diagn Pathol Open : open access journal* **2015**; 1: doi: 10.4172/2476-2024.1000e103.
- [43] **Rajurkar M., Huang H., Cotton J. L., Brooks J. K., Sicklick J., Mc Mahon A. P. et al.** Hedgehog-Gli activation during rhabdomyosarcoma genesis in postnatal mice. *Oncogene* **2014**; 33(46): 5370-5378.
- [44] **Monument M. J., Johnson K. M., Grossmann A. H., Schiffman J. D., Randall R. L. & Lessnick S. L.** Microsatellites with Macro-Influence in Ewing Sarcoma. *Genes* **2012**; (3): 444-460.
- [45] **Matushansky I., Charytonowicz E., Mills J., Siddiqi S., Hricik T. & Cordon-Cardo C.** MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st. century. *Expert Rev Anticancer Ther.* **2009**; 9(8): 1135-1144.
- [46] **Thompson J. C., Woods G. M., Arnold M. A., Elmaraghy Ch., Kahwash S. B., Cripea T. P. et al.** Pediatric Oral/Maxillofacial Soft Tissue Sarcomas : A Clinicopathologic Report of Four Cases. *Case Rep Oncol* **2016**; 9: 447-453.
- [47] **Mansuy L., Bernier V., Ranchère-Vince D., Mainard L., Orbach D. & Corradini N.** Les synovialosarcomes de l'enfant et l'adolescent. *Bull Cancer* **2016**; 103: 210-218.
- [48] **Thebaud E., Mezel A., Leroy X. & Orbach D.** Les « fibrosarcomes » de l'enfant et de l'adolescent : un même nom pour différentes entités. *Bulletin du Cancer* **2012**; 99(6): 715-722.

- [49] **A. Faurea, M.-L. Diakitea, N. Panaita, K. Chaumoitreb, A. Romec, T. Merrota** Le rhabdomyosarcome paratesticulaire de l'enfant : une urgence scrotale Paratesticular rhabdomyosarcoma in children: A scrotal emergency. *Archives de Pédiatrie* **2012**; 19: 1340-1344.
- [50] **Saito A., Taketani T., Kanai R., Kanagawa T., Kumori K., Yamamoto N. et al.** Case With Sacrococcygeal Primitive Myxoid Mesenchymal Tumor of Infancy : A Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol* **2013**; 35: 280-282.
- [51] **Reilly B. K., Kim A., Pena M. T., Dong T. A., Rossi Ch., Murnick J. G. et al.** Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: Review and update. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* **2015**; 79: 1477-1483.
- [52] **Dang-Tan T. & Franco E. L.** Diagnosis Delays in Childhood Cancer. *Cancer* **2007**; (110)4: 703-713.
- [53] **Priya D., Kumar R. V., Appaji L., Kumari B. S. A., Padma M. & Kumari P.** Histological diversity and clinical characteristics of Ewing sarcoma family of tumors in children : A series from a tertiary care center in South India. *Indian Journal of Cancer* **2015**; (52)3: 331-335.
- [54] **Halliday J., Soon S. Y., Monaghan H., Walker W. S. & Zamvar V.** Extraskelatal Ewing's Sarcoma Presenting as a Mediastinal Mass. *Ann. Thorac Surg* **2010**; 90: 1016-1017.
- [55] **Fouda A., Mansour A. & Al-Tonbary Y.** The many faces of Ewing sarcoma: Difficult to diagnose pediatric cases. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* **2009**; 2(3): 411-417.
- [56] **Alymlahi El. & Dafiri R.** Congenital-infantile fibrosarcoma: imaging features and differential diagnoses. *European Journal of Radiology Extra* **2004**; 37-42.
- [57] **Anderson J. R., Gehan E. A. & Maurer H.** Pretreatment TNM Staging of Childhood Rhabdomyosarcoma : A Report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group, the Pediatric Oncology Group, and the Intergroup Rhabdomyosarcoma StatisticalCenter. *Cancer* **1997**; 80: 1165-1173.
- [58] **Parka K., van Rijnb R. & McHugha K.** The role of radiology in paediatric soft tissue sarcomas. *Cancer Imaging* **2008**; 8: 102-115.
- [59] **Sargar K., Kao S. C., Spunt S. L., Hawkins D. S., Parham D. M., Coffin Ch. et al.** MRI and CT of Low-Grade Fibromyxoid Sarcoma in Children : A Report From Children's Oncology Group Study ARST0332. *American journal of roentgenology* **2015**; 205(2): 414-420.

- [60] **Heslin M. J., Lewis J. J., Woodruff J. M. & Brennan M. F.** Core Needle Biopsy for Diagnosis of Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Annals of Surgical Oncology* **1997**;4 (5): 425-431.
- [61] **Parham D. M.** Immunohistochemical Markers of Soft Tissue Tumors: Pathologic Diagnosis, Genetic Contributions, and Therapeutic Options. Supplementary Issue: Immunochemistry. *Analytical Chemistry Insights* **2015**; 10(S1): 1-10.
- [62] **Goldblum J., Weiss Sh. & Folpe A. L.** Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors: *6th Edition* **2013**; 1176p.
- [63] **Magro G., Brancato F., Musumeci G., Alaggio R., Parenti R. & Salvatorelli L.** Cyclin D1 is a useful marker for soft tissue Ewing's sarcoma/peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor in children and adolescents: A comparative immunohistochemical study with rhabdomyosarcoma. *Acta Histochemica* **2015**; 117: 460-467.
- [64] **Al-Ibraheemi A. & Folpe A. L.** Voluntary Second Opinions in Pediatric Bone and Soft Tissue Pathology: A Retrospective Review of 1601 Cases From a Single Mesenchymal Tumor Consultation Service. *International Journal of Surgical Pathology* **2016**; 24(8): 685-691.
- [65] **Rudzinski E. R., Anderson J. R., Hawkins D. S., Skapek S. X., Parham D. M. & Teot L. A.** The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma. A Report From the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med* **2015**; 139: 1281-1287.
- [66] **Magro G., Longo F. R., Angelico G., Spadola S., Amore F. F. & Salvatorelli L.** Immunohistochemistry as potential diagnostic pitfall in the most common solid tumors of children and adolescents *Acta Histochemica* **2015**; 117: 397-414.
- [67] **O'Sullivan M.** Pediatric soft tissue tumor pathology : A happy morpho-molecular union. *Seminar in diagnostic pathology* **2016**; 33: 377-395.
- [68] **Rodriguez F. J., Folpe A. L., Giannini C. & Perry A.** Pathology of Peripheral Nerve Sheath Tumors : Diagnostic Overview and Update on Selected Diagnostic Problems. *Acta Neuropathol.* **2012**; 123(3): 295-319.
- [69] **Alaggio R., Bisogno G., Rosato A., Ninfo V., Coffin Ch. M.** Undifferentiated sarcoma : does it exist ? A clinicopathologic study clinicopathologic study of 7 pediatric cases and review of literature. *Human Pathology* **2009**; 40: 1600-1610.

- [70] **Cuthbertson D. W., Caceres K., Hicks J. & Friedman E. M.** A Cooperative Approach to Diagnosis of Rare Diseases : Primitive Myxoid Mesenchymal Tumor of Infancy. *Annals of Clinical & Laboratory Science* **2014**; 44(3): 310-316.
- [71] **Somcutian O., Buiga R., Galatir M., Eniu D. T., Rachieru C., Coza D. et al.** La concordance du diagnostic histopathologique des sarcomes osseux et des tissus mous entre deux centres anticancéreux de l'Europe de l'Est et de l'Ouest : une expérience de collaboration. *Annales de pathologie* **2015**; 35: 32-40.
- [72] **Strobel Ph.** Zweitbeurteilung in der histopathologischen diagnostik seltener kreberkrankungen. *CrossMark Forum* **2017**; Doi 10.1007/s12312-016-0202-4p.
- [73] **Gengler C. & Guillou L.** Tumeurs des tissus mous : rôle du pathologiste dans l'approche diagnostique. *Rev Med Suisse* **2007**; 3: 32473, 9p.
- [74] **Husain N. & Verma N.** Curent Concepts in Pathology of Soft Tissue Sarcoma. *Indian J Surg Oncol* **2011**; 2(4): 302-308.
- [75] **National Cancer Institute.** Childhood Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ®) Health Professional Version PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. Published online: August 9, **2017**. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): **2002**-.
- [76] **Boccon-Gibbod L., Bouvier R., Brousse N., Dijoud F., Fraitag S., Geissmann F. et al.** Lésions d'intérêt général en pathologie pédiatrique. Société Française de Pathologie : Histoseminaire Carrefour Pathologie **2004**; 46p.
- [77] **Kohashi K., Tanaka Y., Kishimoto H., Yamamoto H., Yamada Y., Taguchi T. et al.** Reclassification of rhabdoid tumor and pediatric undifferentiated/unclassified sarcoma with complete loss of SMARCB1/INI1 protein expression: three subtypes of rhabdoid tumor according to their histological features. *Modern Pathology* **2016**; 29: 1232-1242.
- [78] **He X., Xiong B., Zhou T., Lan T., Chen M., Chen H. et al.** Diagnostic value of TLE1 for synovial sarcoma: immunohistochemical analyses of genetically confirmed synovial sarcomas and nonsynovial sarcomas. *Int J Clin Exp Pathol* **2016**; 9(4): 4339-4350.
- [79] **Davicioni E., Anderson M. J., Finckenstein F. G., Lynch J. C., Qualman S. J., Shimada H. et al.** Molecular Classification of Rhabdomyosarcoma-Genotypic and Phenotypic Determinants of Diagnosis. *The American Journal of Pathology* **2009**; (174)2: 550-565.
- [80] **Jain S., Xu R., Prieto V. G. & Lee P.** Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* **2010**; 3(4): 416-429.

- [81] **Chang Ch.-Ch. & Shidham V. B.** Review : Molecular Genetics of Pediatric Soft Tissue Tumors-Clinical Application. *Journal of Molecular Diagnostics* **2003**; (5)3: 143-154.
- [82] **Ramaglia M., D'Angelo V., Iannotta A., Di Pinto D., Pota E., Affinita M. C. et al.** High EZH2 expression is correlated to metastatic disease in pediatric soft tissue sarcomas. *Cancer Cell Int* **2016**; 16(59) 9p.
- [83] **Pawel B. R.** Recent advances in the molecular diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *Diagnostic histopathology* **2010**; 17(1): 25-35.
- [84] **Tombolan L., Orso F., Guzzardo V., Casara S., Zin A., Bonora M. et al.** Tumorigenesis and Neoplastic Progression : High IGFBP2 Expression Correlates with Tumor Severity in Pediatric Rhabdomyosarcoma. *The American Journal of Pathology* **2011**; (179)5: 2611-2624.
- [85] **Missiaglia E., Shepherd Ch. J., Aladowicz E., Olmos D., Selfe J., Pierron G. et al.** MicroRNA and gene co-expression networks characterize biological and clinical behavior of rhabdomyosarcomas. *Cancer Letters* **2017**; 385: 251-260.
- [86] **Matthews A., Tang M. & Cooper K.** Cytogenetic Aberrations in Soft Tissue Tumors Harvested From Fresh Tissue Submitted for Surgical Pathology: A Single Institutional Experience. *International Journal of Surgical Pathology* **2010**; 18(4): 260-267.
- [87] **Specht K., Sung Y.-Sh., Zhang L., Richter G. H. S., Fletcher Ch. D. & Antonescu C. R.** Distinct Transcriptional Signature and Immunoprofile of *CICDUX4*-Fusion Positive Round Cell Tumors Compared to *EWSR1*-Rearranged Ewing Sarcomas-Further Evidence Toward Distinct Pathologic Entities. *Genes Chromosomes Cancer* **2014**; 53(7): 622-633.
- [88] **Agarwala S.** Pediatric rhabdomyosarcoma and nonrhadomyosarcoma soft tissue sarcoma. *J Indian Assoc Pediatr Surg* **2006**; (11)1: 15-23.
- [89] **Alaggio R. & Coffin Ch. M.** The Evolution of Pediatric Soft Tissue Sarcoma: Classification in the Last 50 Years. *Society for Pediatric Pathology* **2015**; (18)6: 481-494.
- [90] **Fletcher C. D. M., Unni K. K. & Mertens F.** World Health Organization Classification of Tumors. *International Agency for Research on Cancer* **2002**; 1-415.
- [91] **Doyle L. A.** Sarcoma Classification: An Update Based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer* **2014**; 120: 1763-1774.
- [92] **Parham D. M.** Pathologic Classification of Rhabdomyosarcomas and Correlations with Molecular Studies. *Mod Pathol* **2001**; 14(5): 506-514.

- [93] **Bonvalot S., Vanel D., Terrier P., Le Pechoux C.** Facteurs pronostiques des Sarcomes des Tissus Mous. *EMC-Rhumatologie* **2004**; II: 493-510.
- [94] **Waxweiler T. V., Rusthoven Ch. G., Proper M. S., Cost C. R., Cost N. G., Donaldson N. et al.** Clinical Investigation Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in Children: A Surveillance, Epidemiology, and Results Analysis Validating COG Risk Stratifications. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics* **2015**; 339-348.
- [95] **Khoury J. D., Coffin Ch. M., Spunt Sh. L., Anderson J. R., Meyer W. H. & Parham D. M.** Grading of Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma in Children and Adolescents: A Comparison of Parameters Used for the FNCLCC and POG systems. *Cancer* **2010**; 116(9): 2266-2274.
- [96] **Corradini N. & Bompas E.** SPM en pédiatrie : place de la Chimiothérapie néoajuvante. 10èmes Journées Annuelles du Groupe Sarcome Français-Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses 25, 26 et 27 juin 2014, *Nantes Events Center: Service d'Oncologie pédiatrique CHU Nantes GSF-GETO Juin 2014*.
- [97] **Orbach D., Brennan B., De Paoli A., Gallego S., Mudry P., Francotte N. et al.** Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: The European pediatric Soft tissue sarcoma Study Group experience. *European Journal of Cancer* **2016**; 57: 1-9.
- [98] **Ferrari A., Miceli R., Rey A., Oberlin O., Orbach D., Brennan B. et al.** Non-metastatic unresected paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: Results of a pooled analysis from United States and European groups. *European Journal of Cancer* **2011**; 47: 724-731.
- [99] **Karplus G., Krasin M. J., Rodriguez-Galindoc C., McCarville B., Jenkins J., Rao Bh. et al.** Retrospective study of the surgical management and outcome of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas of the groin and axilla in children. *Journal of Pediatric Surgery* **2009**; 44: 1972-1976.
- [100] **Smith K. B., Indelicato D. J., Knapik, Lagmay J. P., Morris CH., Kirwan J. M. et al.** Adjuvant radiotherapy for pediatric and young adult nonrhabdomyosarcoma soft-tissue sarcoma. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **2011**; 81(1): 150-157.
- [101] **Chen Ch.-F., Wu P.-K. & Chen W.-M.** Unplanned resection of soft tissue sarcoma. *Formosan Journal of Surgery* **2015**; 48: 117-120.

- [102] **Lobeck I., Dupree Ph., Karns R., Rodeberg D., von Allmen D. & Dasgupta R.** Quality assessment of lymph node sampling in rhabdomyosarcoma: A surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program study. *Journal of Pediatric Surgery* **2016**; 52(4): 614-617.
- [103] **Hammond W. J., Farber B. A, Price A. P., Wolden S. L., Heaton T. E., Wexler L. H. et al.** Paratesticular rhabdomyosarcoma: Importance of initial therapy. *Journal of Pediatric Surgery* **2017**; 52: 304-308.
- [104] **Dangle P. P., Correa A., Tennyson L., Gayed B., Reyes-Múgica M. & Ost M.** Current management of paratesticular rhabdomyosarcoma. *Urologic Oncology : Seminars and Original Investigations* **2016**; 34: 84-92.
- [105] **WuH.-Y.** Pediatric urology review: The surgical management of pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma. *Arab Journal of Urology* **2013**; 11: 40-47.
- [106] **Million L., Anderson J., Breneman J., Hawkins D. S., Laurie F., Michalski J. et al.** Influence of noncompliance with radiation therapy protocol guidelines and operative bed recurrences for children with rhabdomyosarcoma and microscopic residual disease: A report from the children's oncology group. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **2011**; 80(2): 333-338.
- [107] **Isono M., Sato A. & Asano T.** A Case of Long-term Survival of Advanced Paratesticular Rhabdomyosarcoma Treated With a Multimodal Therapy Including a Combination of Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin and Dacarbazine. *Urology case reports* **2016**; 7: 3-6.
- [108] **Wolden S. L., Lyden E. R., Arndt C. A., Hawkins D. S., Anderson J. R., Rodeberg D. A. et al.** Local Control for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma : Results From D9803 According to Histology, Group, Site, and Size : A Report From the Children's Oncology Group. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* **2015**; 93(5): 1071-1076.
- [109] **La T. H., Wolden S. L., Su Z., Linardic C., Randall R. L., Hawkins D. S. et al.** Local therapy for rhabdomyosarcoma of the hands and feets : is amputation necessary ? A report from the children's oncology group. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **2011**; 80(1): 206-212,
- [110] **Angelini L., Bisogno G., Alaggio R., Scarzello G., Santoro L., Zanetti I. et al.** Prognostic factors in children undergoing salvage surgery for bladder/prostate rhabdomyosarcoma. *Journal of Pediatric Urology* **2016**; 12(265): 1-8.

- [111] **La T. H., Wolden S. L., Rodeberg D. A., Hawkins D. S., Brown K. L., Anderson J. R. et al.** Regional involvement and patterns of spread along in-transit pathways in children with rhabdomyosarcoma of the extremity: A report from the children's oncology group. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **2011**; (80)4: 1151-1157.
- [112] **Rosenberg A. R., Anderson J. R., Lyden E., Rodeberg D. A., Wolden S. L., Kao S. C. et al.** Early response as assessed by anatomic imaging does not predict failure-free survival among patients with Group III rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *European Journal of Cancer* **2014**; 50: 816-823.
- [113] **Foulon S., Brennan B., Gaspar N., Dirksen U., Jeys L., Cassoni A. et al.** Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group *European Journal of Cancer* **2016**; 61: 128-136.
- [114] **Harel M., Ferrer F. A., Shapiro L. H. & Makari J. H.** Future directions in risk stratification and therapy for advanced pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* **2016**; 34:103-115.
- [115] **Réguerre Y., Martelli H., Reyc A., Rogers T., Gaze M., Arush M. W. B. et al.** Local therapy is critical in localised pelvic rhabdomyosarcoma: Experience of the International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumor (SIOP-MMT) committee. *European Journal of Cancer* **2012**; 48: 2021-2027.
- [116] **Arush M. B., Minard-Colin V., Mosseri V., Defachelles A. S., Bergeron C., Algret N. et al.** Does aggressive local treatment have an impact on survival in children with metastatic rhabdomyosarcoma? *European Journal of Cancer* **2015**; 51: 193-201.
- [117] **Wardelmann E., Haas R. L., Bovée J. V. M. G., Terrier Ph., Lazar A., Messiou C. et al.** Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *European Journal of Cancer* **2016**; 53: 84-95.
- [118] **Brennan B., De Salvo G. L., Orbach D., De Paoli A., Kelsey A., Mudry P. et al.** Outcome of extracranial malignant rhabdoid tumours in children registered in the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma 2005 Study-EpSSG NRSTS 2005. *European Journal of Cancer* **2016**; 60: 69-82.

- [119] van Maldegem A. M., Benson C., Rutkowski P., Blay J. Y., van den Berg H., Placzke J. et al. Etoposide and Carbo-or Cisplatin Combination Therapy in Refractory or Relapsed Ewing Sarcoma: A Large Retrospective Study. *Pediatr Blood Cancer* **2014**; 62(1): 40-45.
- [120] Gaspar N., Hawkins D. S., Dirksen U., Lewis I. J., Ferrari S., Le Deley M.-C. et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology* **2015**; 33: 3036-3047.
- [121] Abdel Rahman H., Sedky M., Mohsen I., Taha H., Loaye I., Zaghoul M. S. et al. Outcome of pediatric parameningeal rhabdomyosarcoma. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* **2013**; 25: 79-86.
- [122] Pater L. E., Breneman J., Wolden S. & Donaldson S. Rhabdomyosarcoma review **2017**; children oncology group. The world's childhood cancer experts 75 Diapos.
- [123] Demetri G. D., Antonia S., Benjamin R. S., Bui M. M., Casper E. S., Conrad E. U. et al. Soft Tissue Sarcoma Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **2010**; (8)6: 630-674.
- [124] Mancini B. R. & Roberts K. B. Pediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. *J Radiat Oncol* **2013**; 2: 135-148.
- [125] Brisse H., McHugh K. & Scaramuzza D. RMS and non-RMS soft tissue sarcomas. Radiological guidelines EpSSG RMS and NRSTS therapeutic protocols, **2005**. https://www.skion.nl/workspace/uploads/Protocol-EpSSG-RMS-2005-1-3-May-2012_1.pdf
- [126] Oberlin O., Rey A., de Toledo J. S., Martelli H., Jenney M. E. M., Scopinaro M. et al. Randomized Comparison of Intensified Six-Drug Versus Standard Three-Drug Chemotherapy for High-Risk Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma and Other Chemotherapy-Sensitive Childhood Soft Tissue Sarcomas: Long-Term Results From the International Society of Pediatric Oncology MMT95 Study. *Journal of clinical oncology* **2012**; 30: 2457-2465.

ANNEXES

Annexe I. Fiche d'exploitation utilisée dans notre étude

Identité	N° HOSPI		Nom	Sexe		Age			
	Date d'entrée	Date de sortie	N° Tél	Assurance médicale		Adressé/Référé			
ATCD	Personnels			Familiaux					
	Dvlpm IU	Dvlpm Intellectuel et PM	Dvlpm SP	Cas similaire	Néo	Consanguinité			
	Anomalie cong/Néo/Méd		Chirurg	Hab.toxiques parents					
Clinique	CDD Date	Exophtalmie, strabisme, baisse de vue / paralysie nerfs crâniens / Grosse bourse indolore / Troubles mictionnels, hématurie / Troubles de transit / Menorrhagie, métrorrhagie/ Protrusion masse vagin / Masse indolore ou dl / Douleur/AEG/ Obstruction nasale/ ADP/ Dyspnée / Dysphagie / Anémie / Thrombopénie / Neutropénie							
	Examen Physique	Général			Tête + Extrémités		CV		
		FC	TA	FR	Tête	Cou	Auscu		
		P	T	P.C	Mb.sup Dt	Mb.sup G	Turgescence VJ/ OMI		
		FA	Coloration	T°C	Mb.lrf Dt	Mb.lrf G	Pouls périph		
	Examen	PP			Abdomen		Neuro		
		Aspect thorax		Masse	Distension/ Masse	Sensibilité	HPM	Dvlpm Intell et	
		DR		Auscu.	CVC	Contact lomb. Globe vésical	Orifices herniaires	Déficit M	
								PM	
	Ex. OGE			Aires Gg		Ex. CM			
Rx Stade TNM:	Rx Thorax	TDM TAP	Echo Abd	IRM	Echo Testiculaire	TDM Cérébrale	Scinti Os	ETT	PE T-Scan
Biologie	Hb; PNN; Mono; Lym; PLT				Na+ : K+ : Cl- : RA : Uréé ; Créat ; LDH ; GGT ; ASAT ; ALAT ; BT ; B D ; BI ; Alb ; Calcium ; Ac.Urique ; CRP			TP ; TCA ; VS	
	ECBU	Biopsie/ Pièce d'exérèse chirurg			Myélogramme			PL	
Anapath	Date privmt	Date Dc	Labo	Histo		IH		CytoG	
Traitement	Chirurgie		Chimio		Radiothérapie			Ttt adjuvant Palliatif	
	Date Possible/Impossible Initiale/Post- chimio/ Réintervention Complète/Incomplète Pièce d'exérèse Limites chirurg Complications Groupe patho-chirurg		Date Néoadjuvante/Adj Protocole Compl		Date Externe/Curiethérapie Protocole Compl.				
Evolution	R.C		Résistance	Rechute Date Délai Siège	Complications		Perdu de vue Date		Décès Date Lieu Cause
	R.P						Abandon de traitement		
	RCC								

Annexe II. Système de grading histologique de la FNCLCC [95]

Différenciation tumorale	
Score 1:	Sarcomes ressemblant au tissu mésenchymateux normal de l'adulte
Score 2:	Sarcomes de type histologique sûr
Score 3:	Sarcomes embryonnaires et indifférenciés, sarcomes de type doûteux, synovaosarcome
Index mitotique	
Score 1:	0–9 mitoses pour 10 champs
Score 2:	10–19 mitoses pour 10 champs
Score 3:	≥20 mitoses pour 10 champs
Nécrose tumorale	
Score 0:	Pas de nécrose
Score 1:	<50% nécrose
Score 2:	≥50% nécrose
Grade histogique	
Grade 1:	Score total 2, 3
Grade 2:	Score total 4, 5
Grade 3:	Score total 6, 7, 8

Annexe III. Système de grading histologique du POG.*, dénomination ancienne[95]

Grade 1

- Liposarcome myxoïde et bien différencié
- Fibrosarcome bien différencié ou infantile (< 4 ans)
- Hemangiopericytome bien différencié ou infantile (< 4 ans)
- Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques bien différenciée
- Histiocytome angiomatoïde fibreux malin*
- Dermatofibrosarcome protuberans profond*
- Chondrosarcome myxoïde

Grade 2

- < 15% de nécrose
- Index mitotique < 5 mitoses pour 10 champs
- Atypie nucléaire modérée
- Tumeur à cellularité modérée

Grade 3

- Liposarcome pléomorphe ou à cellules rondes
- Chondrosarcome mésenchymateux
- Sarcome ostéogène extra-squelettique
- Tumeur triton maligne
- Sarcome alvéolaire des parties molles
- Autre sarcome pas dans le grade 1 avec > 15% de nécrose et/ou > 5 mitoses pour 10 champs

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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

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

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

دور علم التشريح الدقيق في تشخيص الأورام الخبيثة لأنسجة اللينة عند الأطفال أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة : مها يحيوي

المزودة في 4 ماي 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية : أورام خبيثة للأنسجة اللينة، ساركومة عضلية مخططة، ساركومات الأنسجة اللينة غير ساركوما عضلية مخططة، أطفال، علم التشريح الدقيق

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

السيدة : ليلى حسيين

أستاذة في طب الأطفال

مشرفة

السيدة : نجاة لمعلمي

أستاذة في التشريح الدقيق

أعضاء

السيد : منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد : رشيد ألحين

أستاذ في جراحة الأطفال