

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

ANNEE: 2014

THESE N°: 188

LE RHABDOMYOSARCOME DU SINUS
URO-GENITAL CHEZ LE GARÇON :
DIFFICULTES THERAPEUTIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Jihan AARAB

Née le 15 Février 1988 à Tétouan

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Rhabdomyosarcome – Réunion de concertation pluridisciplinaire –
Chirurgie – Chimiothérapie – Radiothérapie.

JURY

Mr. N. BENJAAFAR

Professeur de Radiothérapie

PRESIDENT

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

RAPPORTEUR

Mr. R. OULAHYANE

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mme. M. KABABRI

Professeur de Pédiatrie

}

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih

Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Cardio-vasculaire

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif

C3hirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI

Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

Pr. BENSaid Younes

Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali

Radiologie

Pr. CHAHED OUZZANI Houria

Gastro-entérologie

Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-entérologie

Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

Pr. YAHYAOUI Mohamed

Neurologie



Décembre 1988

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

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992 Chirurgie Générale

Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

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

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

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

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-rhino-laryngologie
Cardiologie
Urologie



Pr. MANSOURI Aziz*
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. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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

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

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale



Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*

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

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

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie



Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 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

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

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie



Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 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. KHABOUZE Samira
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. LEZREK Mohammed*
 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*
 Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-rhino-laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 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
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie



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

Ophthalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 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
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhoussaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHARCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Moncef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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



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. AMAHZOUNE Brahim*

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. AZENDOUR Hicham*

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHAKOUR Mohammed *

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KADI Said *

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 *

Pr. ZOUHAIR Said*

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine interne

Pédiatre

Chirurgie Générale

Neurologie

Neurochirurgie

Radiologie

Chirurgie Cardio-vasculaire

Rhumatologie

Neurochirurgie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie orthopédique

Hématologie biologique

Chirurgie vasculaire périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Traumatologie orthopédique

Pédiatrie

Microbiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-phtisiologie

Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufik*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
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 Drissi*
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 HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
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
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie



Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL 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. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 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. 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*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 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
 Urologie
 Médecine Interne



**Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS / PRs. HABILITES



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

Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance.....*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A mes tres chers parents

Voici le jour que vous avez attendu impatiemment.

*Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je
vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne
pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez cessé de consentir
pour mon instruction et mon bien être.*

*Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer
longue vie et bonne santé afin que je puisse vous rendre
un minimum de ce que je vous dois.*

J'espère que vous serez toujours fiers de moi.

*J''espère ne jamais vous décevoir ni trahir
votre confiance et votre sacrifice.*

Je vous aime.

A mon cher frère

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous
mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi frère.*

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération
et de reconnaissance envers ton soutien et tes encouragements
le long de mes longues études.*

*J'espère que tu vas trouvé dans cette thèse l'expression
de mon grand affection pour toi.*

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

Je t'aime.

A ma grand-mère

Source inépuisable de tendresse.

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
tout au long de ma vie.*

*Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer
ma grande affection et ma profonde reconnaissance.*

*Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*

A mon très cher et tendre Saad

*Aucune dédicace ne saurait exprimer le grand amour
et le respect que je te porte.*

*Ton soutien m'a été d'une grande aide aussi bien
pour la réalisation de ce travail que dans les moments difficiles.*

*Tu m'as donné tant d'espoir dans la vie et de courage
par ton attention et ton affection.*

Puisse dieu nous faire partager une vie pleine de bonheur.

A mes tantes et à mes oncles

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés
et j'espère que vous trouvez trouverez dans cette thèse l'expression
de mon grand affection pour vous.*

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

A mes chers cousines et cousins

*Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments
de considération et de reconnaissance envers votre soutien
et vos encouragements le long de mes études.*

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.

A tous les membres de ma famille.

*Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude
pour votre soutien, encouragements, et affection.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage
de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes amis et camarades

*Que je puisse nommer de peur d'en oublier,
mais je sais qu'ils sauront se reconnaître.*

*Vous avez toujours donné l'exemple des amis attentifs
et fidèles, et des camarades serviables et marrants.*

*Que ce travail soit pour vous le témoignage de notre grande amitié avec
mes souhaits de succès dans votre personnelle et professionnelle.*

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

Enfin, à tous ceux que j'aime et qui m'aiment.



Remerciements

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le professeur Nourreddine BENJAAFAR

Professeur De Radiothérapie

*Vous avez bien voulu nous faire honneur En acceptant
De présider le jury de cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour
nous un exemple à suivre.*

*Soyez assuré cher maitre de notre vive reconnaissance
et de notre profond respect.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

*A notre Maître et Rapporteur de thèse,
Monsieur le Professeur Mounir KISRA
Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*Cher maître votre gentillesse, votre pédagogie,
votre compréhension, et votre compétence ont constitué
les facteurs cruciaux pour la réussite de ce modeste travail.
Vous étiez toujours accueillant et animé de vivacité de bonté
d'altruisme et de générosité.*

*Vos conseils salutaires ont éclairé mon chemin
et alimenté efficacement mon travail.*

*Grâce à vos conseils, à votre conscience professionnelle
et votre savoir-faire, j'ai préparé ma thèse à bon escient et à l'aise.*

*Permettez-moi donc de vous formuler ma gratitude
en vous remerciant infiniment.*

A notre maitre juge de thèse

Madame Maria KABABRI

Professeur De Pédiatrie

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous avez
fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury.*

*Nous avons toujours apprécié votre compétence,
votre modestie et la rigueur de votre enseignement.*

*Veuillez croire, cher maître, en notre profonde
estime et notre haute considération.*

*A notre maitre juge de thèse
Monsieur Rachid OULAHYANE
Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous avez
fait en acceptant de siéger parmi ce respectable jury.*

*Par votre Simplicité et votre Modestie vous avez montré
la signification morale de notre profession.*

*Qu'il nous soit permis cher maitre de vous exprimer toute notre
gratitude et notre profonde admiration.*

..

A mon Ancien et Collègue

Docteur Youssef MOTIAA

*Vous m'avez marqué par votre disponibilité
et votre gentillesse.*

*Votre savoir sur les Analyses statistiques surtout
le logiciel SPSSS m'a été d'une aide précieuse
pour mener à bien ce travail.*

*Je vous suis Reconnaisante pour les efforts
que vous avez déployés pour la Réalisation de ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments
de reconnaissance et de respect.*

A mon Ancien et Collègue

Docteur Saad NABIL

*Vous m'avez marqué par votre disponibilité
et votre sens de l'analyse.*

*Vos Conseils précieux, vos Remarques pertinentes
et vos Corrections m'ont aidé à bien Mener ce travail.*

*Je vous suis Reconnaisante pour les Efforts
que vous avez déployés pour la Réalisation de ce travail*

*Veillez trouver ici l'expression de mes Sentiments
de reconnaissance et de respect.*

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES	5
1. INCLUSION DES PATIENTS	5
1.1. Les critères d'inclusion	5
2.1. Critères d'exclusion	5
2. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS	6
2.1. Les données générales	6
2.2. Les antécédents	6
2.3. La clinique	6
2.4. Le bilan biologique	7
2.5 Le diagnostic positif	8
2.6 Le bilan d'extension	9
2.7 La forme clinique	9
2.8 Les classifications	9
2.9 Traitement	10
a. Chimiothérapie	10
b. Chirurgie	10
c. Radiothérapie	11
2.10 L'évolution	11
3. ANALYSE STATISTIQUE	12
III. RESULTATS	14
1- DONNÉES GÉNÉRALES	14
1-1 Répartition selon l'origine géographique	14
1-2 Répartition selon le lieu de résidence	15
1-3 Répartition selon l'âge	16
2- ANTÉCÉDENTS	18
3. LA CLINIQUE	19
3.1. Le délai diagnostic	19

3.2. Les symptômes révélateurs.....	20
3.3. L'examen clinique.....	20
a. LANSKY score.....	20
b. Le poids.....	21
c. Présence d'une masse.....	21
4. LE BILAN BIOLOGIQUE.....	22
5. LE DIAGNOSTIC POSITIF.....	23
5.1 Délai entre la date du diagnostic et la date de prise en charge en oncologie	23
5.2 Moyen de diagnostic.....	24
5.3 Type histologique.....	25
6. LE BILAN D'EXTENSION.....	27
7. LA FORME CLINIQUE.....	27
8. LA CLASSIFICATION.....	29
8.1 TNM.....	29
8.2 Le stade selon l'IRS (stadification pré chirurgicale).....	29
8.3 Le groupe selon l'IRS (classification post-chirurgicale).....	31
8.4 Le risque.....	33
9. LE TRAITEMENT.....	35
9.1. La chimiothérapie.....	35
a) But de la chimiothérapie.....	35
b) Type de chimiothérapie.....	36
c) Délai entre l'hospitalisation en service d'oncologie et le début de la chimiothérapie.....	37
d) Protocole choisi.....	38
e) Le control après 3 cures.....	40
f) Le nombre de cure avant changement de protocole.....	41
g) L'intervalle entre les cures.....	42

h) Les incidents.....	42
9.2. La chirurgie.....	42
9.3. La radiothérapie	44
10. L'évolution.....	46
10.1 La survenue d'un événement	46
10.2 Rechute métastatique.....	46
10.3 Décès	47
10.4 La survie globale	47
IV. DISCUSSION	49
1. DONNÉES GÉNÉRALES	50
1.1. Répartition selon l'âge.....	50
1.2. L'étiopathogénie	54
1.3. Anatomopathologie	57
1.3.1 Le rhabdomyosarcome embryonnaire.....	58
1.3.2 Le rhabdomyosarcome alvéolaire.....	58
1.3.3 Le rhabdomyosarcome indifférencié	59
1.3.4 Place de l'immunohistochimie(IHC)	61
1.4. Biologie moléculaire	64
2. DIAGNOSTIC	68
2.1 L'examen clinique.....	68
2.2 La forme Clinique	69
2.2.1. La forme vésico-prostatique	70
2.2.2. La forme vésicale	71
2.2.3. La forme para-testiculaire.....	72
2.3 Le stade selon l'IRS	74
2.4 Le groupe selon l'IRS.....	74
2.5 Le risque	76

3. TRAITEMENT	78
3.1. Chimiothérapie.....	79
3.2. Control local par la chirurgie	87
3.2.1. Traitement chirurgical RMS vésico-prostatique.....	90
3.2.1.1. Traitement radical : vésico-prostatectomie	90
3.2.1.2. Traitement conservateur vésico-prostatique.....	102
3.2.2. Traitement chirurgical RMS purement vésical.....	106
3.2.3 Traitement chirurgical RMS para testiculaire	107
3.3. Control local par la radiothérapie	109
3.3.1. La radiothérapie externe	110
3.3.1.1. Dose et fractionnement	111
3.3.1.2 Différentes techniques de radiothérapie.....	112
3.3.1.3 Complications	113
3.3.2. La curiethérapie	115
3.3.3 L'attitude de la SIOP	118
3.3.4 L'attitude actuelle pour l'IRS	118
3.4. La stratégie thérapeutique.....	120
3.5. La thérapie ciblée :	132
3.6 Perspectives de la littérature	133
4. EVOLUTION.....	136
V. CONCLUSION	139
Résumés	143
ANNEXES	147
REFERENCES	163

LISTE DES ABREVIATIONS

Adria	: Adriamycine
Alpha-FP	: Alpha foeto proteine
B-HCG	: Beta-hormone chorionique gonadotrope
C.E.V	: Vincristine-épiadriamycine-carboplatine
CHOP	: Centre hospitalier d'oncologie pédiatrique
COG	: Children's Oncology group)
CPM	: Cyclophosphamide.
HER	: Hôpital d'enfant de rabat.
I.V.A	: Ifosfamide-vincristine-adriamycine
I.V.E	: Ifosfamide- vincristine-étoposide
IGF	: Insulin -like growth factor
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
IRS	: Intergroup Rhabdomyosarcoma study
NMS	: Néoplasme malin secondaire
PCR	: Polymerase chaine réaction
RC	: Rémission complète.
RMS	: Rhabdomyosarcome
RMSA	: Rhabdomyosarcome alvéolaire.
RMSE	: Rhabdomyosarcome embryonnaire.
SIOP	: Société internationale d'oncologie pédiatrique.
SSR	: Survie sans récidence
TDM	: Tomodensitométrie
TMM	: Tumeurs mésenchymateuses malignes.
V.A.C	: Vincristine- actinomycine D-cyclophosphamide.



Introduction

I. INTRODUCTION

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans représentent moins de 1 % de l'ensemble des cancers : on dénombre 10 à 15 nouveaux cas par an pour 100 000 enfants âgés de 0 à 14 ans. Ils représentent la deuxième cause de mortalité chez les enfants de 1 à 14 ans (20 % des décès).

Les tumeurs mésenchymateuses malignes représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées à partir du tissu de soutien : tissu conjonctif, vasculaire, nerveux et adipeux. Ces tumeurs se définissent par le tissu qu'elles reproduisent.

Le rhabdomyosarcome est une tumeur à différenciation musculaire striée qui se développe aux dépens des tissus de soutien non osseux. C'est la forme la plus fréquente des sarcomes des tissus mous chez l'enfant. Il représente 60 à 70% des tumeurs mésenchymateuses malignes de l'enfant et 7% des cancers de l'enfant.

L'incidence annuelle des rhabdomyosarcomes chez les enfants de moins de 20 ans est de 4.3 cas par million d'enfants. Parmi les tumeurs solides extracrânielles de l'enfant, le rhabdomyosarcome est la troisième tumeur après le neuroblastome et la tumeur de Wilm's.

Le rhabdomyosarcome peut se localiser partout dans l'organisme, là où se trouve du tissu mésenchymateux. Le rhabdomyosarcome uro-génital représente 20% de toutes les localisations, il vient en deuxième position après la tête et le cou, il inclut les tumeurs de la vessie, de la prostate, du vagin et les tumeurs para-testiculaires.

La prise en charge de ces tumeurs a connu des progrès considérables dans les trente dernières années grâce à une meilleure stadification des malades et à une collaboration multidisciplinaire associant radiologue; chirurgien pédiatre ; pathologiste ; chimiothérapeute et radiothérapeute.

Le pronostic de ces tumeurs est lié à l'histologie, à l'absence de métastase au diagnostic, à l'âge de l'enfant, à la localisation, au stade et à l'opérabilité de la tumeur.

Notre travail est une étude rétrospective à propos de 21 dossiers colligés au service de chirurgie pédiatrique A et le service d'hématologie et oncologie pédiatrique de rabat durant une période de 5 ans (2008-2012).

Le but de notre travail est une étude descriptive des cas de RMS uro-génital, les principales données récoltées ont concerné le volet thérapeutique et les principales difficultés rencontrées. Il s'agit des taux de patients ayant eu un traitement chirurgical, une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante et une radiothérapie comparés à leurs taux de survie. Les données secondaires étudiées sont les caractéristiques démographiques, les renseignements cliniques, para cliniques, ainsi que les classifications pré et post chirurgicales.



Matériels et méthodes

II. MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive avec un mode de recueil des données rétrospectif étalée sur une période de 5 ans des cas de rhabdomyosarcome uro-génital. C'est une étude réalisée au sein du service de chirurgie pédiatrique A et le service d'hématologie et oncologie de l'hôpital pédiatrique de Rabat.

1. INCLUSION DES PATIENTS

1.1. Les critères d'inclusion :

Les patients inclus dans cette étude sont:

- Les patients de sexe masculin ayant un âge inférieur à 16 ans.
- Les patients suivis à l'hôpital d'enfant de Rabat entre janvier 2008 et décembre 2012
- Les patients ayant une confirmation histologique de rhabdomyosarcome.
- Les patients ayant une localisation uro-génitale de cette tumeur.

2.1. Critères d'exclusion :

Les patients dont la prise en charge était à cheval entre notre formation et une autre structure ainsi que les patients dont le dossier était incomplet ou inexploitable ont été exclu de l'étude.

2. PARAMÈTRES ÉTUDIÉS

Les données principales récoltées ont concerné le volet thérapeutique. Il s'agit des taux de patients ayant eu un traitement chirurgical, une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante et une radiothérapie comparés à leurs taux de survie.

Les données secondaires étudiées sont les caractéristiques démographiques, les renseignements cliniques, para cliniques, ainsi que les classifications pré et post chirurgicales. Ces données secondaires ont été également comparées aux taux de survie.

2.1.Les données générales

Les données générales recueillies sont notamment l'âge, l'origine géographique, le lieu de résidence et le niveau socio économique.

2.2.Les antécédents

Les antécédents précisés sont la présence d'une consanguinité chez les parents et son degré ainsi que l'existence d'un cancer dans la famille.

2.3.La clinique

Les renseignements en rapport avec les signes fonctionnels analysés sont les suivants :

- Le délai de diagnostic à savoir le délai entre le début de la symptomatologie et la première consultation chez un médecin.
- Le symptôme motivant la consultation.

Les données de l'examen clinique étudiées sont :

- L'état général de l'enfant classé selon Lansky score (annexe 1). Il faut signaler que ce score n'était pas utilisé par l'équipe soignante. Notre classification a été adaptée d'après les éléments figurants sur le dossier.
- Le poids selon les dérivations standards
- L'existence d'une masse palpable.
- La présence de ganglions.
- L'existence au touché rectal, d'une extension postérieure de la tumeur.

2.4.Le bilan biologique

Les paramètres biologiques exploités sont :

- La présence d'une anémie définie selon les valeurs standards rapportées à l'âge de l'enfant. La valeur des autres lignées (plaquettes, et globules blancs) a été également comparée aux valeurs standards en fonction de l'âge et rapporté dans l'étude.

Age Taux	3mois	6mois	1an	6ans	10 ans
Hémoglobine g/l	100-130	110-140	110-150	125-150	135-150
Globules blancs 10 ⁹ /l	8-12	8-12	8-12	7-11	6-11
Plaquettes10 ⁹ /l	200-350	200-350	200-350	200-350	200-350

- La présence d'une insuffisance rénale établie par une clairance de créatinine calculée à partir de la créatinémie selon la formule de Schwartz inférieure à 60

$$K \times \text{taille (cm)} / \text{créatinine (mg/l)} \times 8.84 \text{ (k = 29 à 62 selon âge et sexe)}$$

- Le dosage des marqueurs tumoraux (α -foeto-protéine et β -HCG) a été analysé ainsi que leur normalité selon les titres standards préconisés par le laboratoire.

2.5 Le diagnostic positif

Il a été précisé :

- La date du diagnostic positif correspondant à la date de l'obtention de la preuve histologique et le délai entre ce diagnostic positif et la prise en charge en oncologie.
- Le moyen du diagnostic positif notamment les biopsies par radiologie interventionnelle (Biopsie écho-guidée ou scanno-guidée), par cystoscopie ou chirurgicale (à ciel ouvert ou sur pièce d'orchidectomie).
- Le type histologique (alvéolaire ou embryonnaire).

2.6 Le bilan d'extension

Le bilan d'extension rapporté a compris :

- Radiographie du thorax.
- Echographie abdominale.
- Tomodensitométrie abdominale.
- Scintigraphie osseuse.
- Médullogramme.
- Biopsie ostéomédullaire.

2.7 La forme clinique

Les formes cliniques de la tumeur spécifiées sont :

- Para-testiculaire.
- Vésico-prostatique.
- Vésicale.

2.8 Les classifications

Les classifications adoptées sont :

- La classification TNM. (annexe 2)
- La classification de l'Intergroup RhabdomyoSarcoma Study Stage (IRSS). (annexe 3)
- La classification de l'Intergroupe RhabdomyoSarcoma Study Group (IRSG), (annexe 4)
- La classification du risque selon la Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group (STS COG). (connu sous le nom de l'IRS) (annexe 5).

2.9 Traitement

Cette étude s'est consacrée à détailler les volets du traitement à savoir la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie.

a. Chimiothérapie :

Les données indiquées concernant la chimiothérapie sont :

- Le but de la chimiothérapie (curatif ou palliatif).
- Le type de chimiothérapie (Néo adjuvante ou/et adjuvante)
- La date de début du traitement.
- Le délai entre l'admission en oncologie et le début des cures.
- Le protocole choisi.
- La réponse après les trois premières cures.
- Le nombre de cure avant le changement de protocole pour réponse insuffisante.
- Le respect des intervalles entre les cures.
- La survenue d'une toxicité liée à la chimiothérapie et son type de toxicité (neurologique, digestive, hématologique et rénale)

b. Chirurgie

Les éléments chirurgicaux établis sont :

- La date de la chirurgie.
- La qualité de l'exérèse.
- Le timing de l'intervention par rapport à la chimiothérapie.
- La nécessité d'une ré-intervention (Second look).

c. Radiothérapie

Les paramètres de la radiothérapie déterminés sont :

- Le délai entre la chirurgie et la radiothérapie.
- Le type de radiothérapie (radiothérapie externe ou curiethérapie).
- La dose administrée.

2.10 L'évolution

Les renseignements évolutifs recherchés sont :

- La survenue d'événement. Il a été considéré comme événement la survenue d'une rechute, quel que soit son siège, la résistance et le décès.
- Les abandons de traitements ont été censurés à la date des dernières nouvelles
- L'état à la date des dernières nouvelles des patients (vivant ou décédé).
- La survie sans événement(SSE) calculée à partir du délai entre le diagnostic et la survenue d'un événement ou du délai entre le diagnostic et la date des dernières nouvelles si aucun événement n'a été enregistré.

Tous les dossiers ont été colligés à l'aide d'une même fiche d'exploitation (annexe 6).

3. ANALYSE STATISTIQUE

Tous les dossiers ont été colligés à l'aide d'une même fiche d'exploitation. Le logiciel SPSS version 13.0 a été utilisé pour la saisie et l'analyse des données.

Les variables quantitatives ont été analysées en s'aidant des médianes et des extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentage. La comparaison a été effectuée par les tableaux croisés et par analyse uni et multi variée.

Pour la comparaison de pourcentage, on a eu recours au test Khi-2 et au test de Fisher avec un seuil de significativité fixé à 5%.

Pour la comparaison de moyenne, on a utilisé le test Student pour les variables à distribution gaussienne.

Pour les variables à distribution non gaussienne, nous avons comparé les médianes à l'aide du test de Mann whitney et Wilcoxon.

L'évaluation des patients s'est basée sur l'étude de la survie sans évènement (SSE) selon la courbe de Kaplan Meier, comparé par le log Rank avec un seuil de significativité statistique fixé à $P=0,05$.



Résultats

III. RESULTATS

L'étude a retrouvé 22 dossiers de rhabdomyosarcome urogénital chez le garçon durant la période de 5 ans s'étendant de 2008 à 2012. Un dossier incomplet a été jugé inexploitable et donc supprimé de la série.

1- DONNÉES GÉNÉRALES.

1-1 Répartition selon l'origine géographique

La majorité des patients sont originaire de la région de l'orientale, de Fès Boulemane et du Gharb avec des taux respectivement à 28,6%, 23,8% et 14,3%. Deux patients (soit 9,5%) sont issus de la région de Tanger-Tétouan, Hossima-Taza-Taounate et Tadla-Azilal alors qu'un seul patient est originaire du grand Casablanca.

Région	Effectifs	Pourcentage
Region Tanger-Tetouan	2	9,5
Region Fès-Boulemane	5	23,8
Region Gharb	3	14,3
Region Casablanca	1	4,8
Region de l orientale	6	28,6
Region Tadla-Azilal	2	9,5
Region hossima-Taouant-Taza	2	9,5
Total	21	100,0

Tableau 1:répartition des malades en fonction de leur origine géographique

1-2 Répartition selon le lieu de résidence

Cinq patients habitaient la région de Fés-Boulmane et L'Oriental (23,8%) alors que 3 patients résidaient la région de Tanger-Tétouan (14,3%) et 2 patients les régions de Rabat, Hocima-Taza-Taounate, et Gharb (9,5%). Un seul patient avait pour adresse la région de Casablanca et de Tadla-Azilal.

	Effectifs	Pourcentage
Tanger-Tetouan	3	14,3
region region Fés-Boulemane	5	23,8
region Gharb	2	9,5
region Casablanca	1	4,8
region de l orientale	5	23,8
region Tadla-Azilal	1	4,8
region Rabat-Salé	2	9,5
region Hossima-Taza-Taounat	2	9,5
Total	21	100,0

Tableau 2 : répartition des malades en fonction de leur lieu de résidence

1-3 Répartition selon l'âge

L'âge médian de nos patients était de 5 ans, avec des extrêmes allant de 1 an à 15 ans.

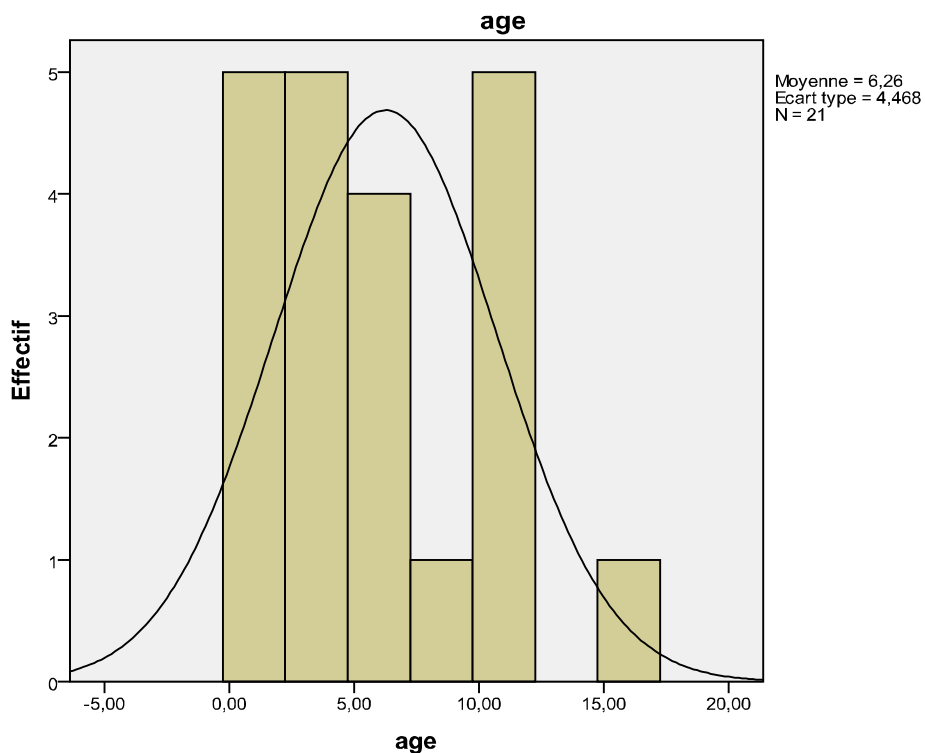


Figure 1 : répartition des malades en fonction de leur âge

Dans la série, aucun patient n'avait un âge inférieur à 1 an. Par contre, 15 patients avaient un âge compris entre 1 an et 10 ans (71,4%) et 6 patients avaient un âge supérieur à 10 ans (28,6%).

La survie médiane chez les patients ayant un âge compris entre 1 et 10 ans était de 18 mois (IC à 95%, de 5,9 à 30 mois), La survie à 2 ans était de 35,9% (p=0,72)

La survie médiane chez les patients ayant un âge supérieur à 10 ans était de 27 mois (IC à 95%, de 10 à 43 mois) .La survie à 2 ans était de 66,7% (p=0,72)

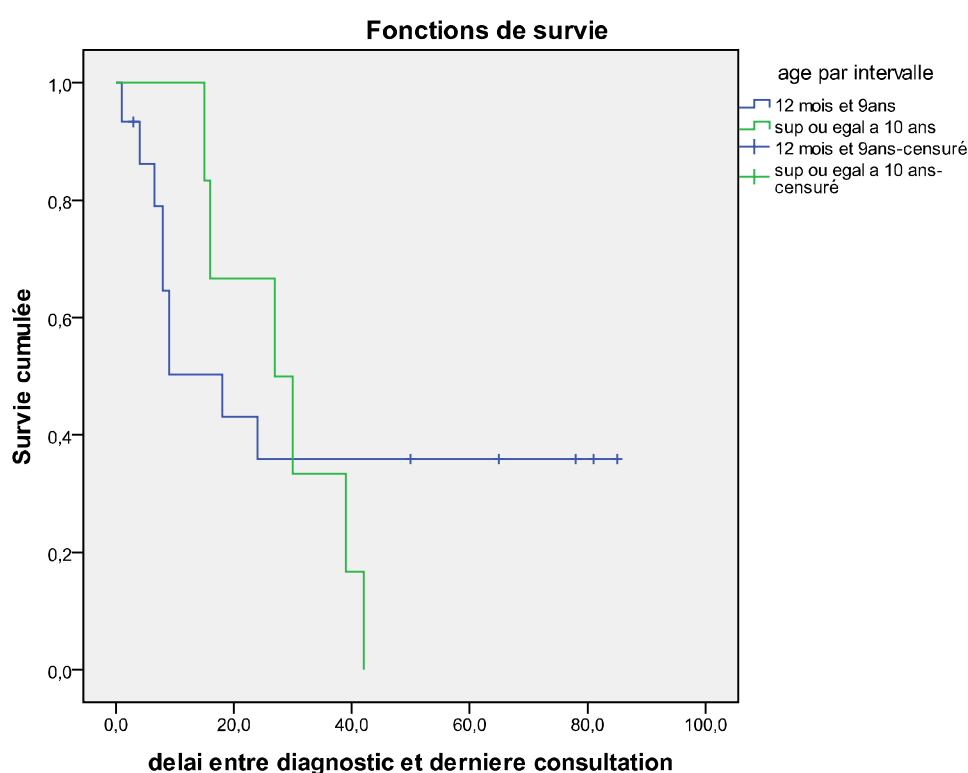


Figure 2: courbe de survie en fonction des tranches d'âge

1-4. Le niveau socio-économique

Des 21 patients inclus dans l'étude, 15 patients avaient un niveau socio-économique bas (71,4%) et 6 avaient une couverture maladie (28,6%).

2- ANTÉCÉDENTS

2-1 Consanguinité

Quatre patients avaient une notion de consanguinité des parents (19%).

Consanguinité	Effectifs	Pourcentage
Pas de consanguinité	17	81,0
premier degré	2	9,5
2ème	1	4,8
3ème	1	4,8
Total	21	100,0

Tableau 3: répartition des malades selon la consanguinité

2-2 Cancer dans la famille

Quatre patients avaient une notion de cancer dans la famille (19%).

3. LA CLINIQUE

3.1. Le délai diagnostique

Le délai moyen entre la date d'apparition des symptômes et la première consultation était de deux mois et demi, avec des extrêmes allant jusqu'à 1 an. 25% avait consulté à 1 moi et 25% avait consulté à 3 mois

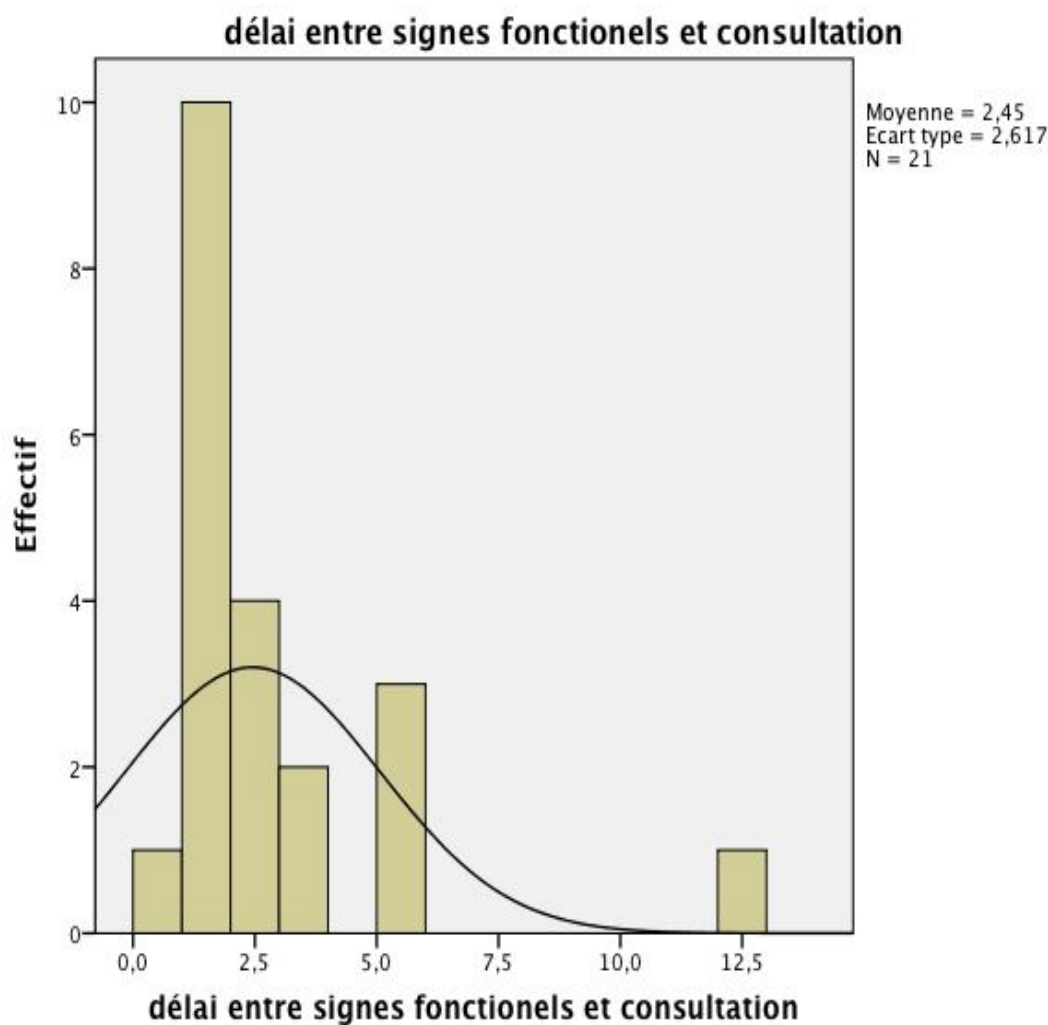


Figure 3: répartition des malades selon le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la première consultation

3.2. Les symptômes révélateurs

Les signes cliniques en rapport avec l'apparition d'une masse et la dysurie sont les signes les plus fréquents respectivement chez 33,3% et 23,8% des patients. Par ailleurs, la rétention aiguë d'urines et l'hématurie est présente chez 14,3% des enfants.

Symptôme révélateur	Effectifs	Pourcentage
Douleur	1	4,8
Rétention aiguë d'urine	3	14,3
Dysurie	5	23,8
Constipation	1	4,8
Masse	7	33,3
Hématurie	3	14,3
Syndrome anémique	1	4,8
Total	21	100,0

Tableau 4: répartition des malades en fonction des symptômes révélateurs

3.3. L'examen clinique

a. LANSKY score

Quinze enfant avaient un Lansky score élevé entre 80 et 100% alors que seul 4 autres avaient un score entre 40 et 70%

Lansky score	Effectifs	Pourcentage
80, 90, 100	15	71,4
60, 70	4	19,0
50, 40	2	9,5
Total	21	100,0

Tableau 5: répartition des malades en fonction du score de Lansky

b. Le poids

Neuf patients avaient un poids normal par rapport aux dérivations standard alors que 9 autres avaient un poids à moins une dériviation standard.

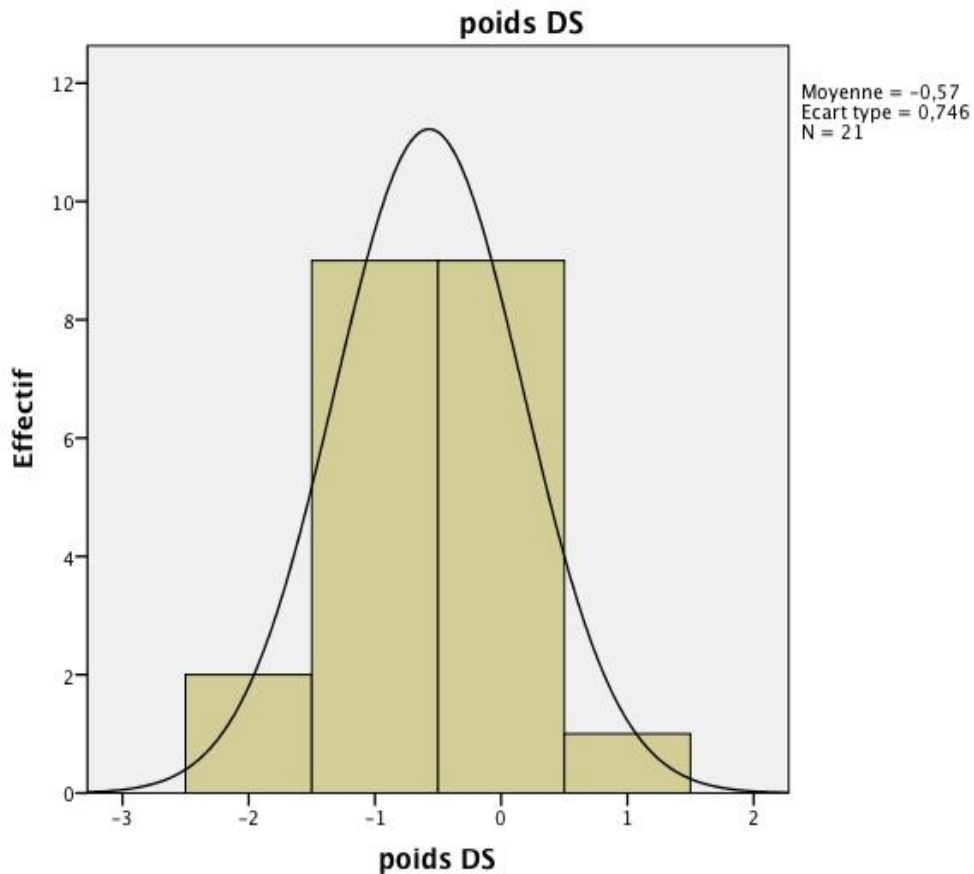


Figure 4 : répartition des malades en fonction du poids par dérivation standard

c. Présence d'une masse

L'examen clinique a révélé la présence d'une masse chez 17 de nos patients alors que 9 patients avaient une adénopathie. Le toucher rectal a été effectué chez seulement 3 patients et il s'est révélé anormale chez 2 patients.

4. LE BILAN BIOLOGIQUE

➤ Anémie

L'anémie est présente chez 9 patients (42,9 %) lors du bilan initial.

➤ Globules blancs

- Une hyperleucocytose est observée chez 5 patients (23,8) au niveau du bilan initial.

➤ Plaquettes

Une thrombocytose est objectivée chez 4 patients.

➤ Fonction rénale

Deux patients avaient une insuffisance rénale (9,5%) lors du bilan initial.

	Effectifs	Pourcentage
Anémie	12	42,9%
Hyperleucocytose	5	23.8%
Thrombocytose	4	19%
Insuffisance rénale	2	9.5%

Tableau 6: les anomalies biologiques

➤ Marqueurs tumoraux

Seul les enfants qui avaient un rhabdomyosarcome para testiculaire ont eu un dosage du β -HCG et de l'Alpha-foeto-Proteine. Soit 8 patients. Par ailleurs, les dosages sont revenus normal chez ses malades.

5. LE DIAGNOSTIC POSITIF

5.1 Délai entre la date du diagnostic et la date de prise en charge en oncologie

Le délai entre la date du diagnostic positif et la date de prise en charge en oncologie est de dix jours toutefois un quart avait une prise en charge précoce à 2 jours et un autre quart avait au contrairement une prise en charge tardive au delà de deux semaines.

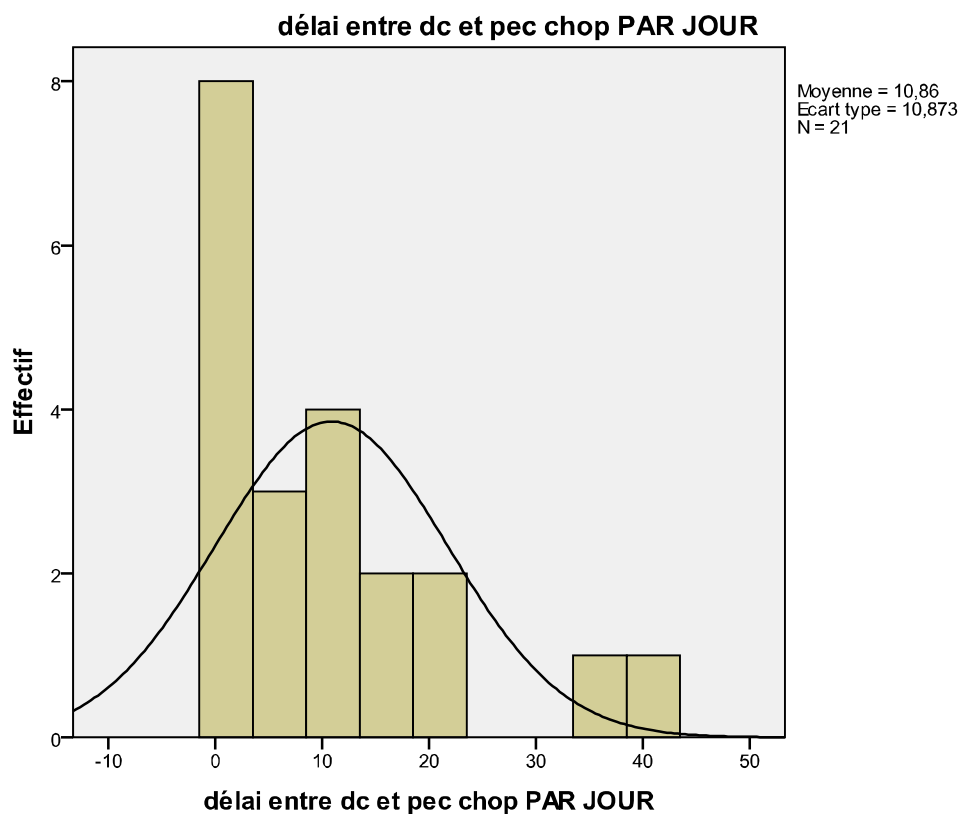
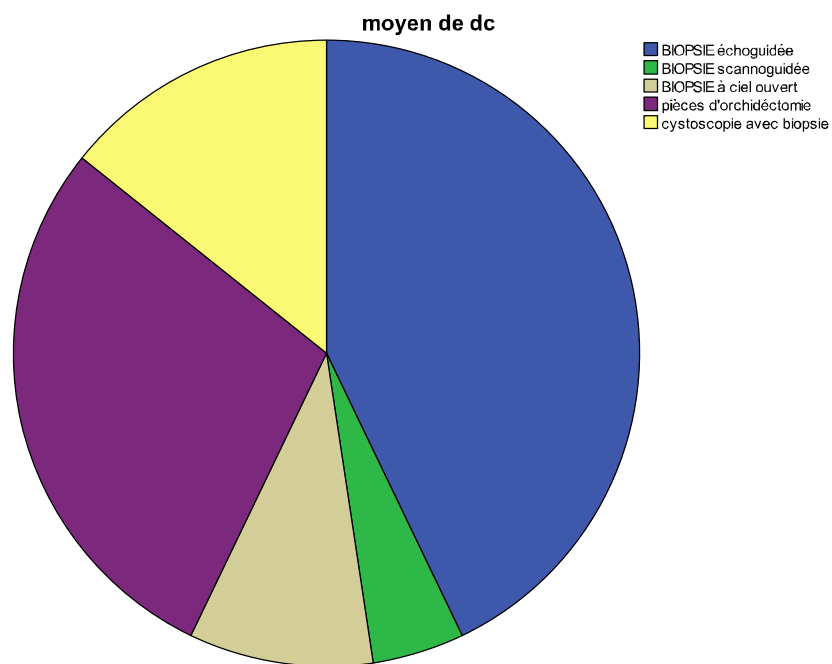


Figure 5: répartition des malades en fonction du délai ente la date du diagnostic el la date prise en charge en oncologie

5.2 Moyen de diagnostic

La biopsie écho-guidée était le moyen diagnostic le plus utilisé (60%) pour les rhabdomyosarcome para vésical et vésico-prostatique. Vingt pour cent des diagnostics ont été fait par ailleurs après cystoscopie alors que la biopsie scannoguidée et à ciel ouvert n'ont permis le diagnostic que dans respectivement 13,3% et 6,7%.

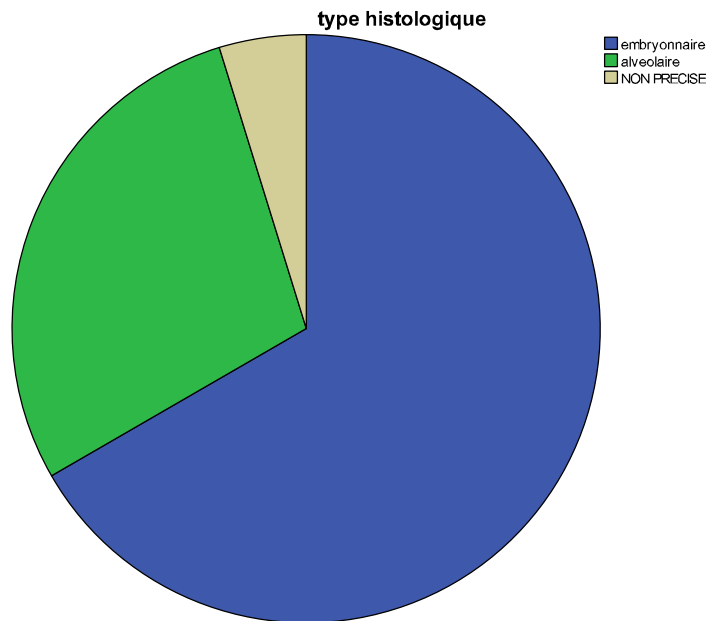
Chez tous les enfants ayant un rhabdomyosarcome para testiculaire, le diagnostic positif était posé par l'étude anatomopathologique de la pièce d'orchidectomie.



Histogramme 1: répartition des malades selon le moyen du diagnostic

5.3 Type histologique

Le rhabdomyosarcome embryonnaire était le type histologique le plus fréquent (66,7%). Le type histologique n'était pas disponible pour un seul patient.



Histogramme 2: répartition des malades en fonction du type histologique

La survie médiane chez les patients ayant un RMSE était de 27 mois (IC à 95%, de 0 à 65 mois). (P=0,024)

La survie médiane chez les patients ayant un RMSA était de 9 mois (IC à 95%, de 7,9 à 10 mois) (P=0,024)

Le taux de survie à 2ans chez les patients ayant un RMSE et RMSA était respectivement à 57, 1% et à 20%.(P=0,024)

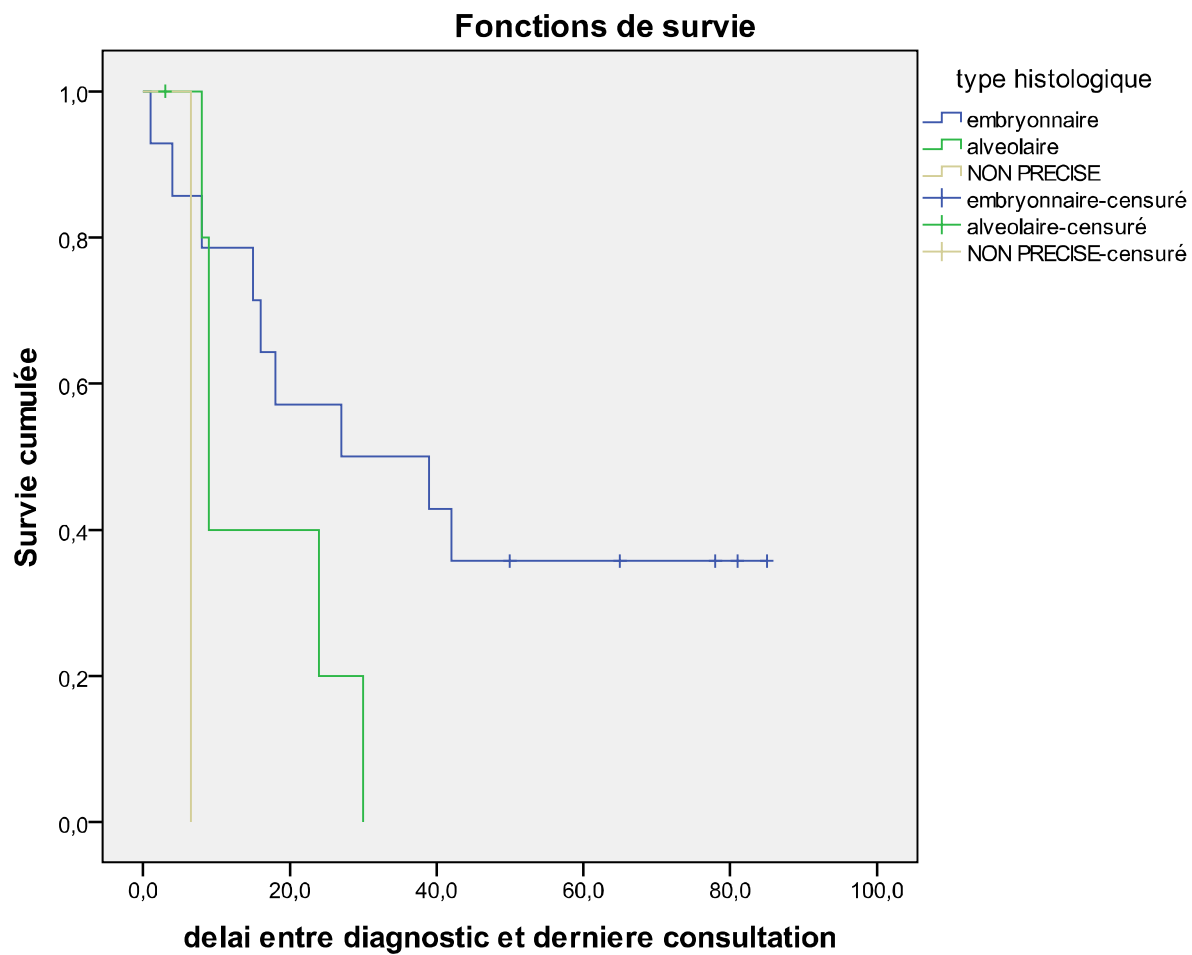


Figure6 : courbe de survie en fonction du type histologique

6. LE BILAN D'EXTENSION

Des 21 patients étudiés, 3 avaient présentés des métastases (14, 3%). Les métastases étaient essentiellement osseuses (n=2) et pulmonaires (n=1).

	Effectifs	Pourcentage
Négatif	18	85,7
Poumon	1	4,8
OS	2	9,5
Total	21	100,0

Tableau 7:répartition des malades selon le bilan d'extension

7. LA FORME CLINIQUE

La forme vésico-prostatique était la forme la plus fréquente et représentait 47,6 % alors que la forme para testiculaire représentait 28,6 % des cas. La forme vésicale ne représentait que 23,8%.

La survie médiane chez les patients ayant une forme clinique para-testiculaire, vésico-prostatique et vésicale était respectivement de 30,15 et 9 mois.

Le taux de survie à 2 ans chez les patients ayant une forme clinique para-testiculaire, vésico-prostatique et vésicale était respectivement à 66,7%,20% et 50 % (P=0,282)

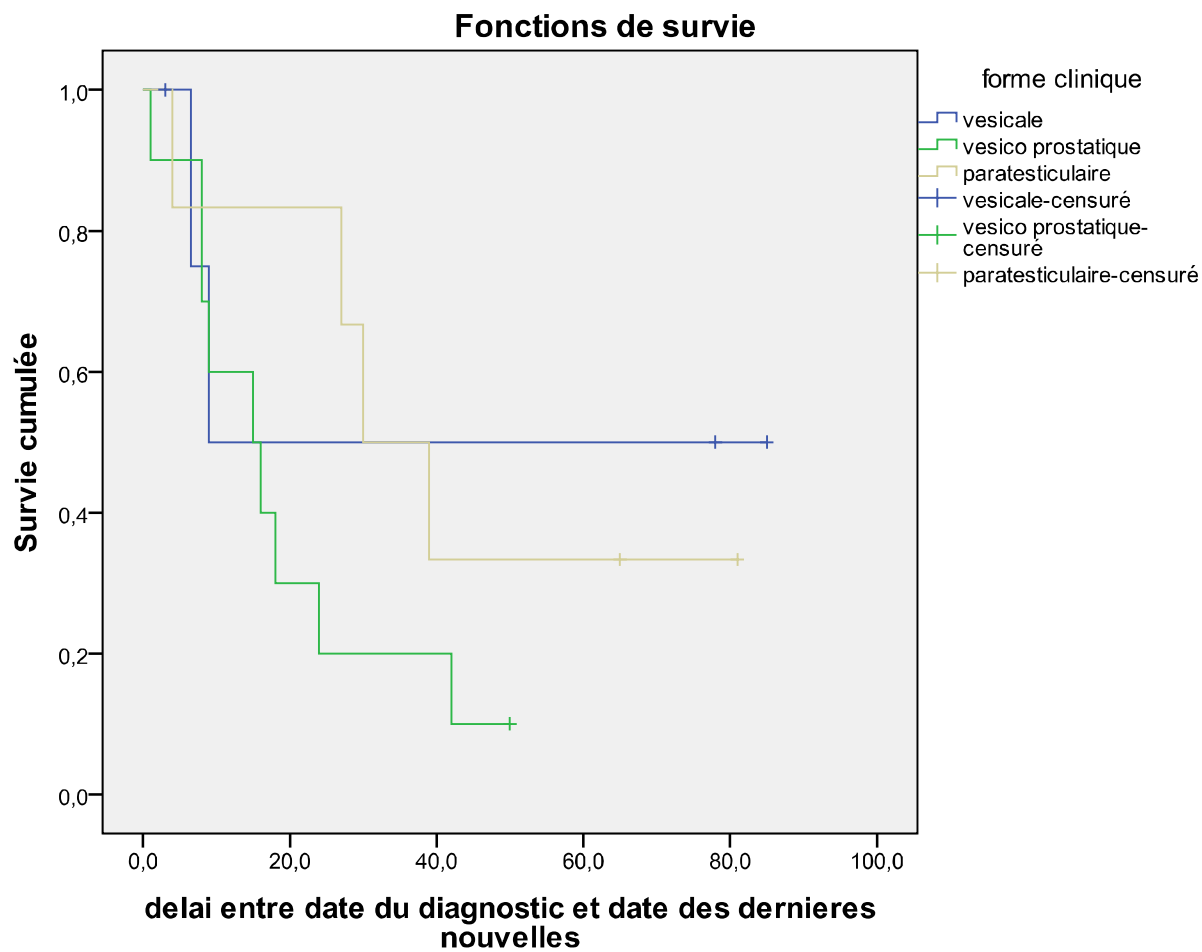


Figure7: courbe de survie selon la forme Clinique

8. LA CLASSIFICATION

8.1 TNM

Le stade TNM le plus fréquent était le stade T2b N1 M0 (n=9) alors que les autres stades étaient équivalents en termes de fréquence (n=3).

Alors 57,2% avaient un statut N+, 28,6% avaient une tumeur classée T2,

Tous les patients avaient une tumeur de taille supérieure à 5 cm.

	Effectifs	Pourcentage
T1bN0M0	3	14,3
T1bN1M0	3	14,3
T2bN0M0	3	14,3
T2bN1M0	9	42,9
T2bN0M1	3	14,3
Total	21	100,0

Tableau 8 : répartition des malades selon la classification TNM

8.2 Le stade selon l'IRS (stadification pré chirurgicale)

Plus du tiers des patients colligés (38,1% n=8) étaient classés stade 3. Par contre 28,6% étaient classée stade 1.

Stade	Effectifs	Pourcentage%
1	6	28,6
2	4	19,0
3	8	38,1
4	3	14,3
Total	21	100,0

Tableau 9 : répartition des malades selon les stades d'IRS

La survie moyenne chez les patients ayant un stade 1 était de 43 mois (IC à 95%, de 20 à 66 mois). (P=0 ,143)

La survie moyenne chez les patients ayant un stade 2 était de 41 mois (IC à 95%, de 5 à 77 mois). (P=0 ,143)

La survie médiane chez les patients ayant un stade 3 était de 28 mois (IC à 95%, de 10 à 47 mois). (P=0 ,143)

La survie médiane chez les patients ayant un stade 4 était de 10 mois (IC à 95%, de 5,7 à 14 mois). (P=0 ,143)

Le taux de survie à 2ans chez les patients ayant un stade 1 ,2 et 3 était respectivement de 83,3% ,50% et 28,6%.(P=0 ,143)

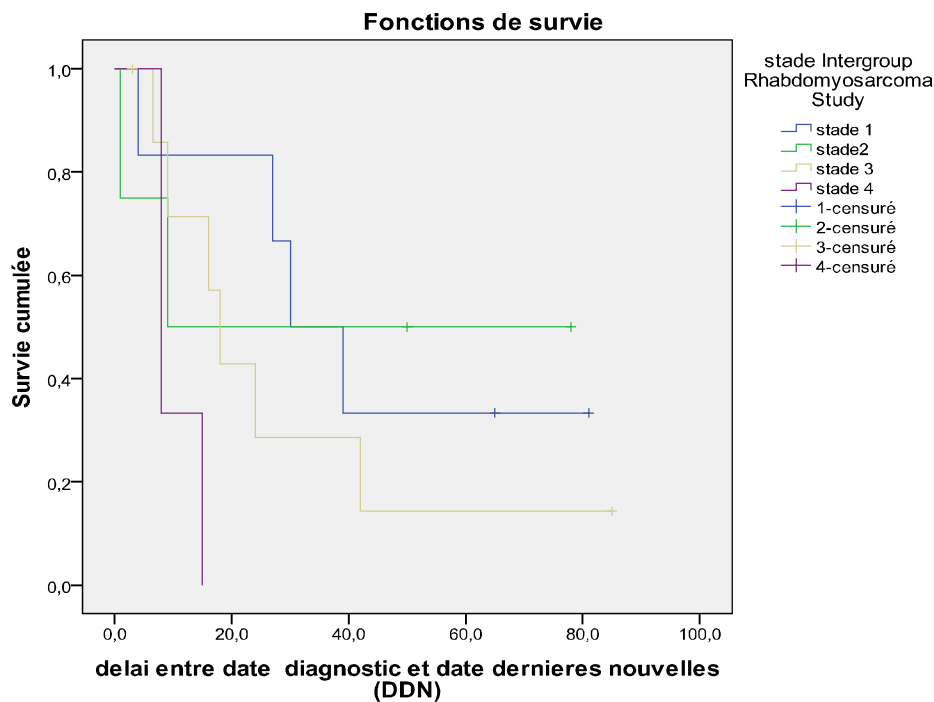


Figure 8 : courbe de survie selon les stades de l'IRS

8.3 Le groupe selon l'IRS (classification post-chirurgicale)

Un tiers des sujets de la série sont du groupe III, et 28,9% sont du groupe II.

	Effectifs	Pourcentage
	2	9,5
I	3	14,3
II	6	28,6
III	7	33,3
IV	3	14,3
Total	21	100,0

Tableau 10 : répartition des malades en fonction de l'IRSG

La survie médiane chez les patients ayant un groupe I était de 39 mois (IC à 95%, de 0 à 95 mois). **P=0,035**

La survie moyenne chez les patients ayant un groupe II était de 27 mois (IC à 95%, de 10 à 43 mois). **P=0,035**

La survie médiane chez les patients ayant un groupe III était de 24 mois (IC à 95%, de 0 à 52mois).**P=0,035**

La survie moyenne chez les patients ayant un groupe IV était de 10 mois (IC à 95%, de 5,7 à 14mois). (**P=0,035**)

Le taux de survie à 2ans chez les patients ayan un groupe 1 ,2 et 3 était respectivement de 66,7%, 66,7% et 50%.

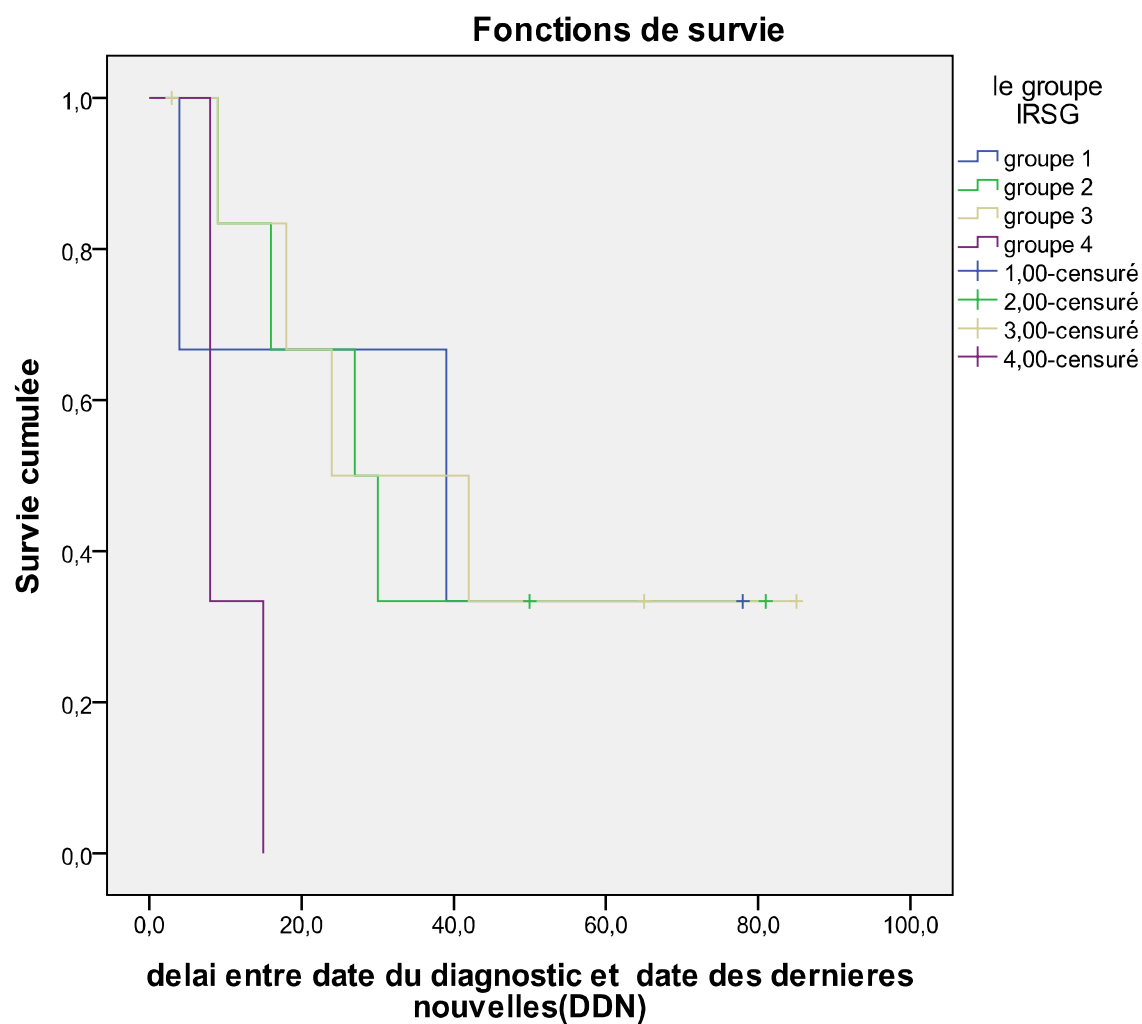


Figure9: courbe de survie selon l'IRSG

8.4 Le risque

Plus du tiers des malades avaient un risque intermédiaire alors qu'un autre tiers avait un risque bas.

Risque	Effectifs	Pourcentage	Survie moyenne	taux de survie a 2 ans
manquant	3	14,3		
bas	7	33,3	50 mois(IC 27 ,74)	83,3%
intermediaries	8	38,1	32 mois(IC 14,49)	42,9%
élevé	3	14,3	10 mois(IC 5 ,14)	0%
Total	21	100,0		

Tableau11: répartition des malades selon le risque

La survie moyenne chez les patients ayant un risque bas (low risque) était de 50 mois (IC à 95%, de 27 à 74 mois). **(p=0,008)**

La survie moyenne chez les patients ayant un risque intermédiaire était de 32 mois (IC à 95%, de 14 à 49 mois). **(p=0,008)**

La survie moyenne chez les patients ayant un risque élevé (high risque) était de 10 mois (IC à 95%, de 5 à 14 mois). **(p=0,008)**

Le taux de survie à 2 ans chez les patients ayant un risque bas,intermediaire et élevé était respectivement de 83,3% ,42,9% et 0%.**(p=0,008)**

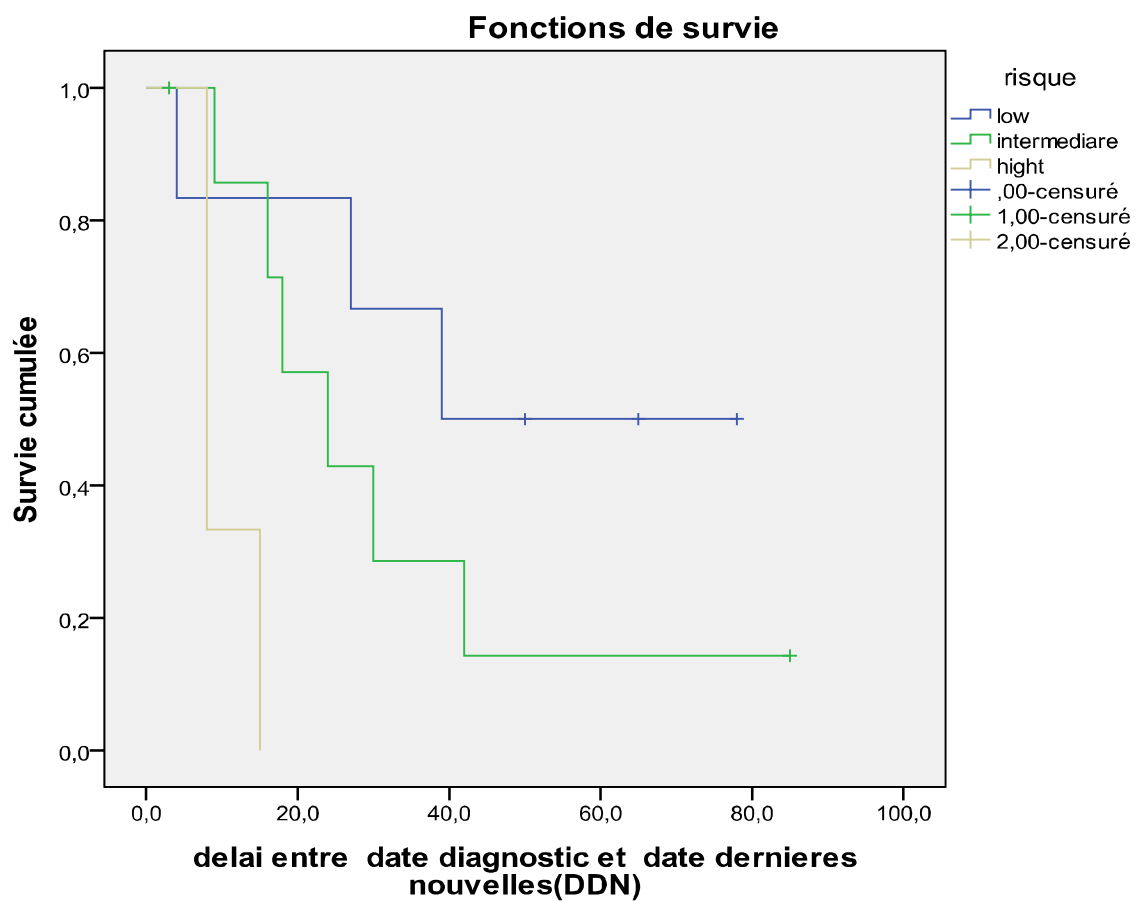


Figure10: courbe de survie selon le risque

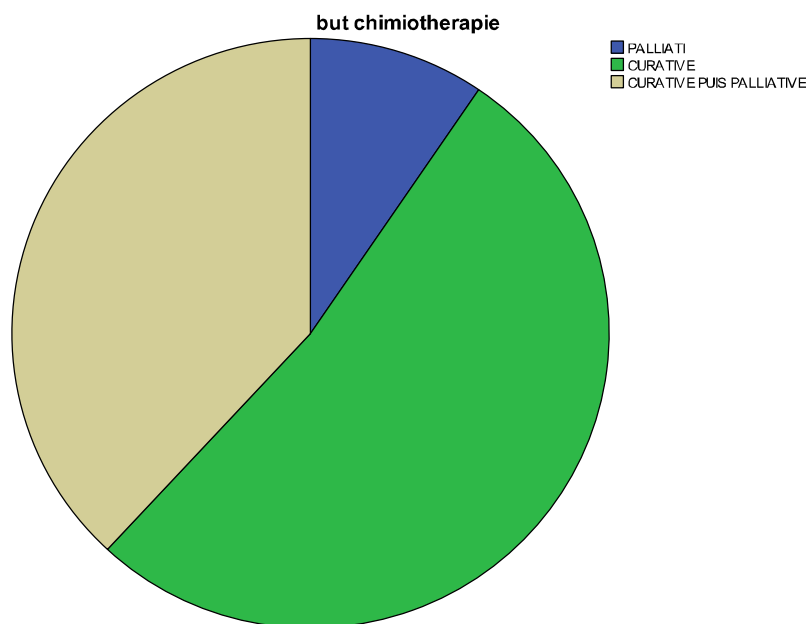
9. LE TRAITEMENT

La stratégie thérapeutique s'articule autour de la chirurgie d'exérèse, qui est précédée et/ou suivie d'une chimiothérapie et parfois d'une radiothérapie

9.1. La chimiothérapie

a) But de la chimiothérapie

Plus de la moitié (52,4%) des malades avaient reçu une chimiothérapie curative et plus d'un tiers avaient une chimiothérapie initialement curative puis palliative par la suite. Par ailleurs, 9,5% avait une chimiothérapie d'emblée palliative.

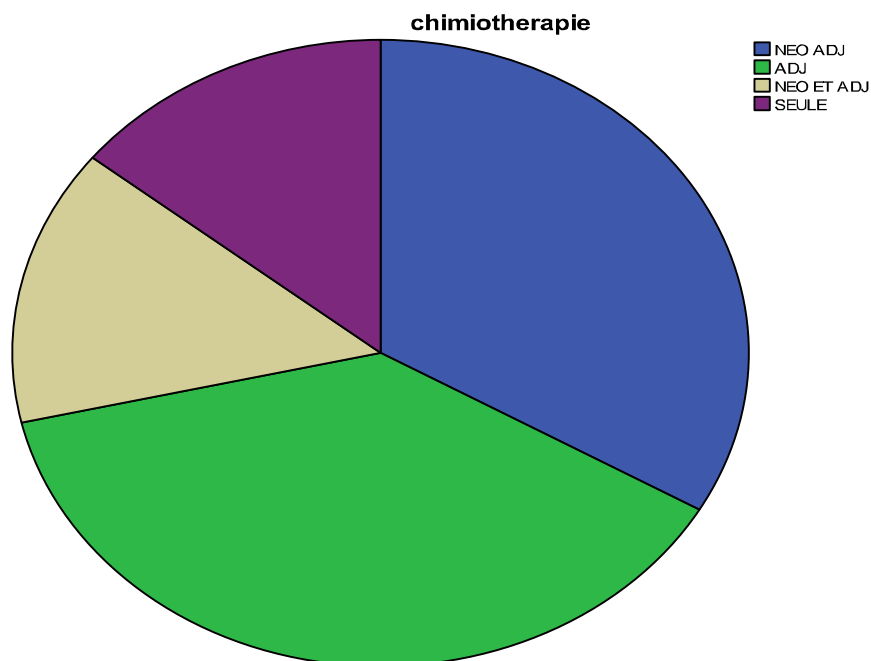


Histogramme 3 : répartition des malades en fonction du but de la chimiothérapie

b) Type de chimiothérapie

Tous les patients ont reçus la chimiothérapie. Dans un tiers des cas, il s'agissait d'une chimiothérapie première alors que dans 38,1% la chimiothérapie était adjuvante.

Chez 3 patients (14,3%) une chimiothérapie néo adjuvante et adjuvante ont été administré. Enfin, 3 autres patients ont reçu une chimiothérapie seule.



Histogramme 4: répartition des malades en fonction des types de cures

c) Délai entre l'hospitalisation en service d'oncologie et le début de la chimiothérapie

Le délai médian entre l'hospitalisation en service d'oncologie et le début de la chimiothérapie était de 5 jours. Toutefois dans un quart des cas, ce délai était plus court (1 jours) et dans un autre quart ce délai était beaucoup plus long (11 jours).

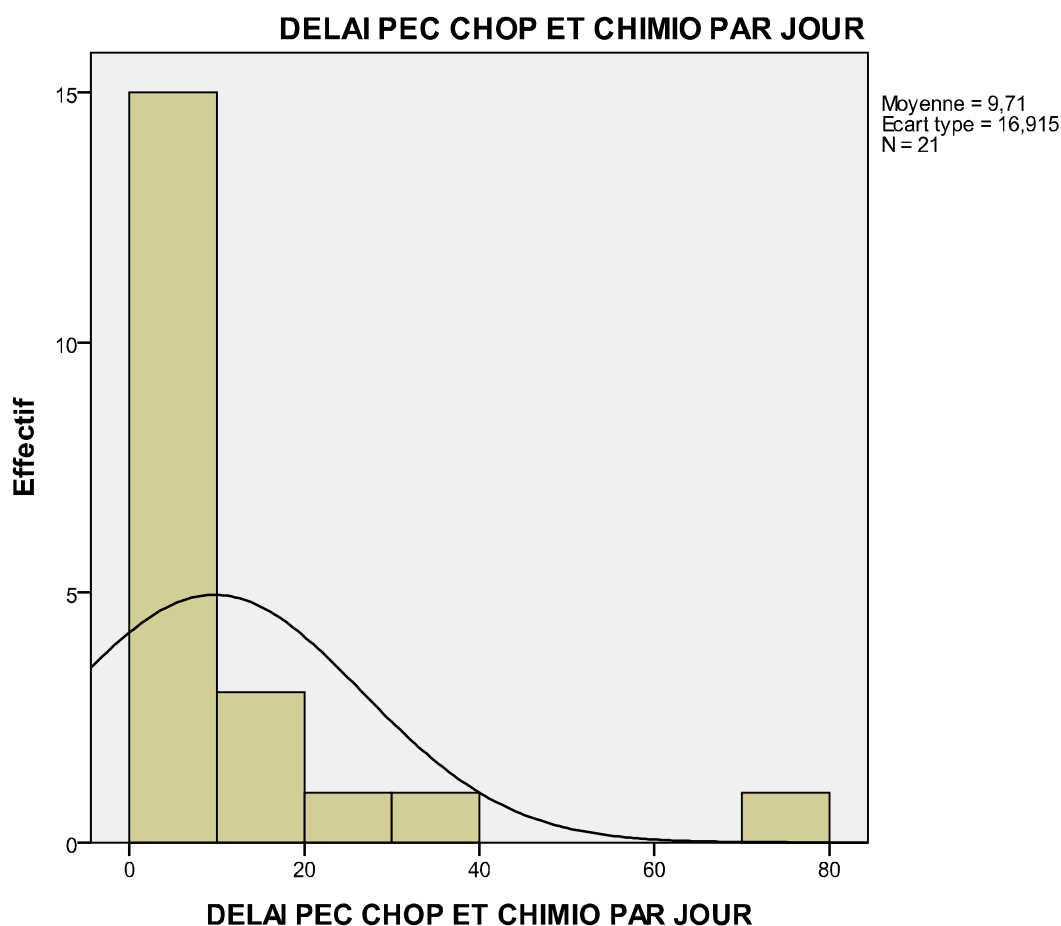


Figure11: répartition des malades en fonction du délai entre la prise en charge en oncologie et le début de la chimiothérapie

d) Protocole choisi

Plusieurs drogues ont été utilisés à des posologies et des combinaisons différentes : vincristine, l'ifosfamide, l'actinomycine, carboplastine, etoposide.

Comme chimiothérapie de première ligne, plus des deux tiers (71,4%) des patients ont reçu des cures IVA alors que 14,3% des patients ont reçu des cures IVA/CEV/IVE. Il faut noter l'utilisation du cyclophosphamide (CPM) et du VP16 oral chez deux patients comme chimiothérapie palliative. A signaler que 4,8% des patients ont reçu des cures VAC par indisponibilité des autres drogues.

<i>Protocole</i>	Effectifs	Pourcentage
<i>IVA</i>	15	71,4
<i>IVA+CEV+IVE</i>	3	14,3
<i>VP16 oral + traitement antalgique</i>	1	4,8
<i>VAC</i>	1	4,8
<i>CPM</i>	1	4,8
<i>Total</i>	21	100,0

Tableau 12: la répartition des malades en fonction de types
de cures de chimiothérapie

La survie médiane chez les patients sous IVA et sous IVA/CEV/IVE était respectivement à 30 mois (IC à 95%, de 22 à 37 mois) et à 6,5 mois (IC à 95%, de 0 à 15 mois). Le taux de survie à 2 ans était respectivement à 71,4% et à 0%.
(P=0,01)

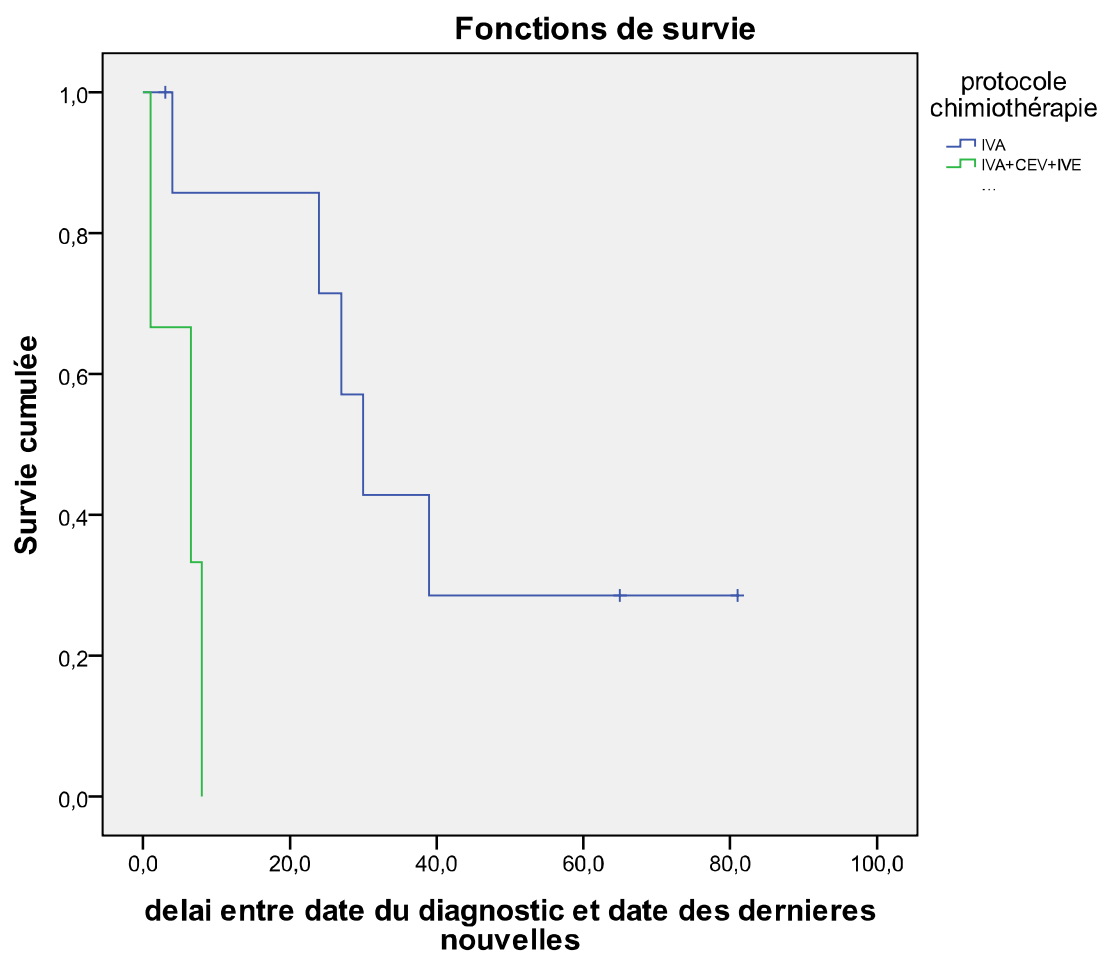
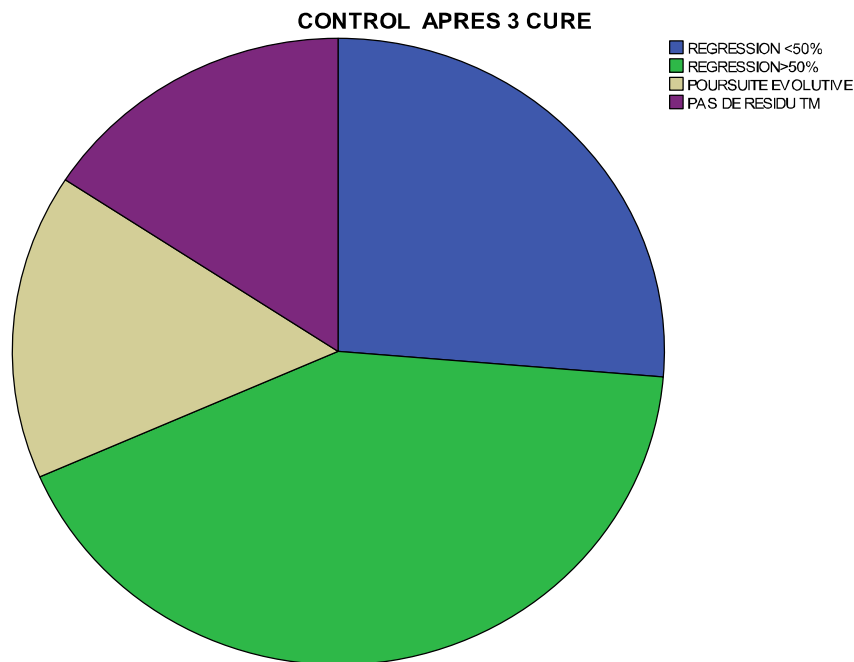


Figure 12: courbe de survie chez les malades qui ont reçu l IVA ou IVA/CEV/IVE

e) Le control après 3 cures

Concernant le contrôle après les 3 premières cures, une régression supérieure à 50% est notée chez 38,1%. Par contre, chez 23,8% la régression est inférieure à 50% et dans 14,3% il y a une poursuite évolutive. Il est inutile de préciser que les patient ayant une orchidectomie première (14,3%) n'ont pas de résidu tumoral.



Histogramme 4: la répartition des malades en fonction de la réponse après 3 cures de chimiothérapie

f) Le nombre de cure avant changement de protocole

Le nombre de cure médian pour le changement de protocole de chimiothérapie est de 3 mais un quart a eu le changement après 6 cures, et un autre quart l'a eu après 9 cures. Cinq des patients sous IVA ont un changement après 3 cures et mis sous IVA/CEV/IVE. Un patient est mis sous traitement palliatif après 3 cures alors que 3 autres l'ont été après 9 cures. Concernant les patients sous IVA/ICEV/IVE, deux patients ont été mis sous traitement palliatif après 9 cures. Pour les sujets sous VAC, il y a eu un changement de protocole après 3 cures et mis sous CEV.

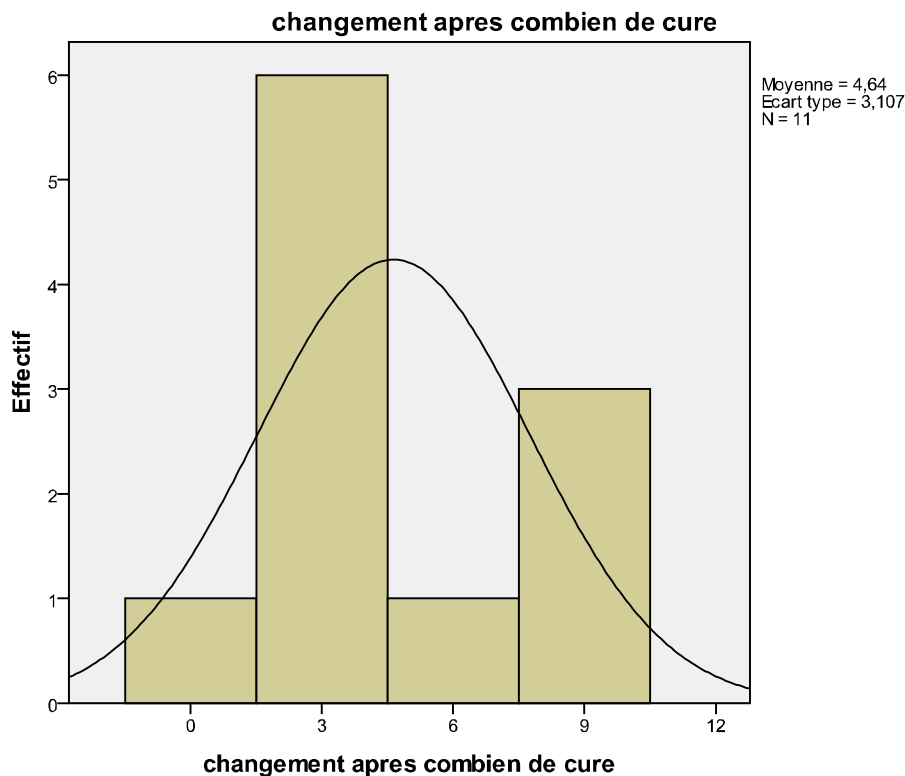


Figure13:la répartition des malades selon le nombre de cures avant le changement de protocole

g) L'intervalle entre les cures

L intervalle entre les cures était respecté dans 76,2% des cas.

h) Les incidents

La toxicité hématologique est l'effet secondaire le plus fréquent. Quatre patients se sont compliqués de neutropénie fébrile et un patient a eu une aplasie médullaire.

incident	Effectifs	Pourcentage
Pas d'incidents	9	42,9
Neutropénie fébrile	4	19,0
Aplasia médullaire	1	4,8
diarrhée glaireuse	1	4,8
convulsion	2	9,5
Eruption cutanée	2	9,5
In insuffisance rénale aigue	1	4,8
Vomissement	1	4,8
Total	21	100,0

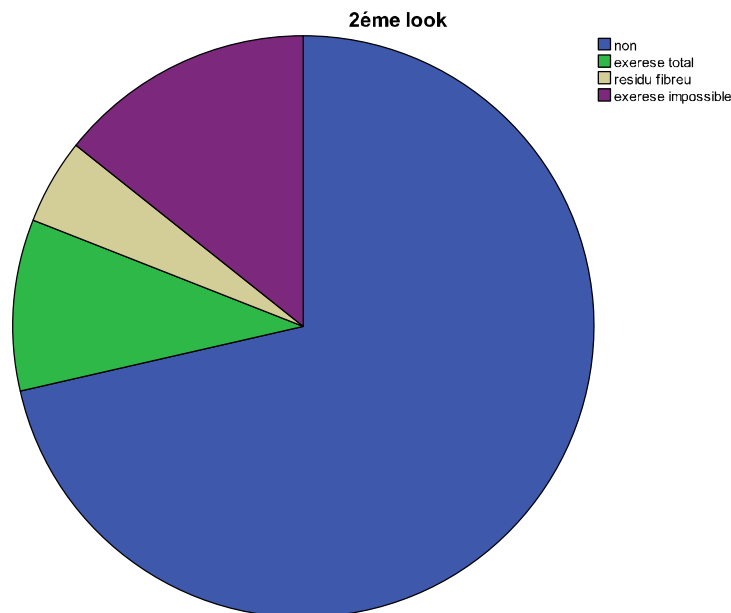
Tableau 13 : la répartition des malades selon les incidents au cours de la chimiothérapie

9.2.La chirurgie

• Parmi les 21 patients étudiés, 17 patients ont été opérés (81%). Trois patients ont eu une résection tumorale totale (14,3%) alors que 6 patients ont eu une exérèse avec un résidu microscopique (28,6%) et 6 autres ont eu une exérèse avec un résidu macroscopique (28,6%). Dans 2 cas, l'exérèse s'est avérée impossible et une biopsie a été réalisée (9,5%).

- Timing de la chirurgie :
 - Neuf malades ont été opérés après une chimiothérapie (42,8%).
 - Huit malades ont été opérés avant toute chimiothérapie (38%), parmi ces 8 malades 6 avaient un rhabdomyosarcome para-testiculaire.
 - Quatre malades étaient jugés inopérables après une chimiothérapie de première et de deuxième ligne.
- 2^{ème} look :

Parmi les 21 patients étudiés, 6 patients ont eu un 2^{ème} look (28,6%), parmi ces 6 malades, 2 ont eu une exérèse totale avec des limites saines lors de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, l'exérèse était impossible chez 3 malades, et chez un malade il s'agissait d'un résidu fibreux lors de l'étude anatomopathologique



Histogramme 5: répartition de malades selon les résultats du 2^{ème} look

9.3. La radiothérapie

Des 21 malades traités, 6 (28,5%) patients ont eu une radiothérapie dont 4 (19%) par radiothérapie externe et 2 (9,5%) par curiethérapie.

Pour la radiothérapie externe, la dose administrée chez les 4 malades était comprise entre 40,8 et 55,8 Gy.

Le délai médian était de 70 jours (10 semaines) mais toutefois 25% ont commencé une radiothérapie après 16 semaines de la chirurgie et un autre quart a commencé une radiothérapie après 3 semaines.

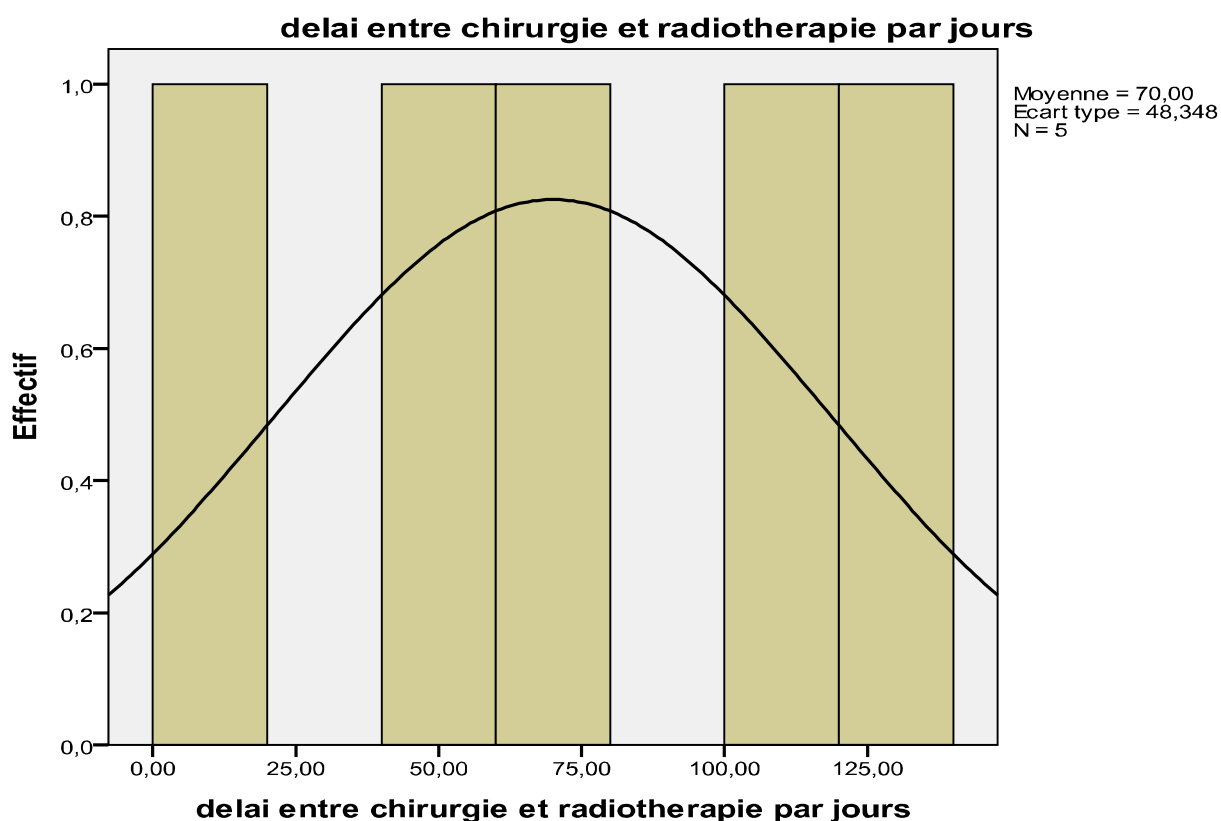


Figure14: répartition des malades selon le délai entre la chirurgie et la radiothérapie

La survie moyenne chez les patients qui ont reçu une radiothérapie était de 56 mois (IC à 95%, de 32 mois à 80 mois). (**p=0,05**)

La survie moyenne chez les patient qui n'ont pas reçu la radiothérapie était de 24 mois (IC à 95%, de 10 mois à 37 mois). (**p=0,05**)

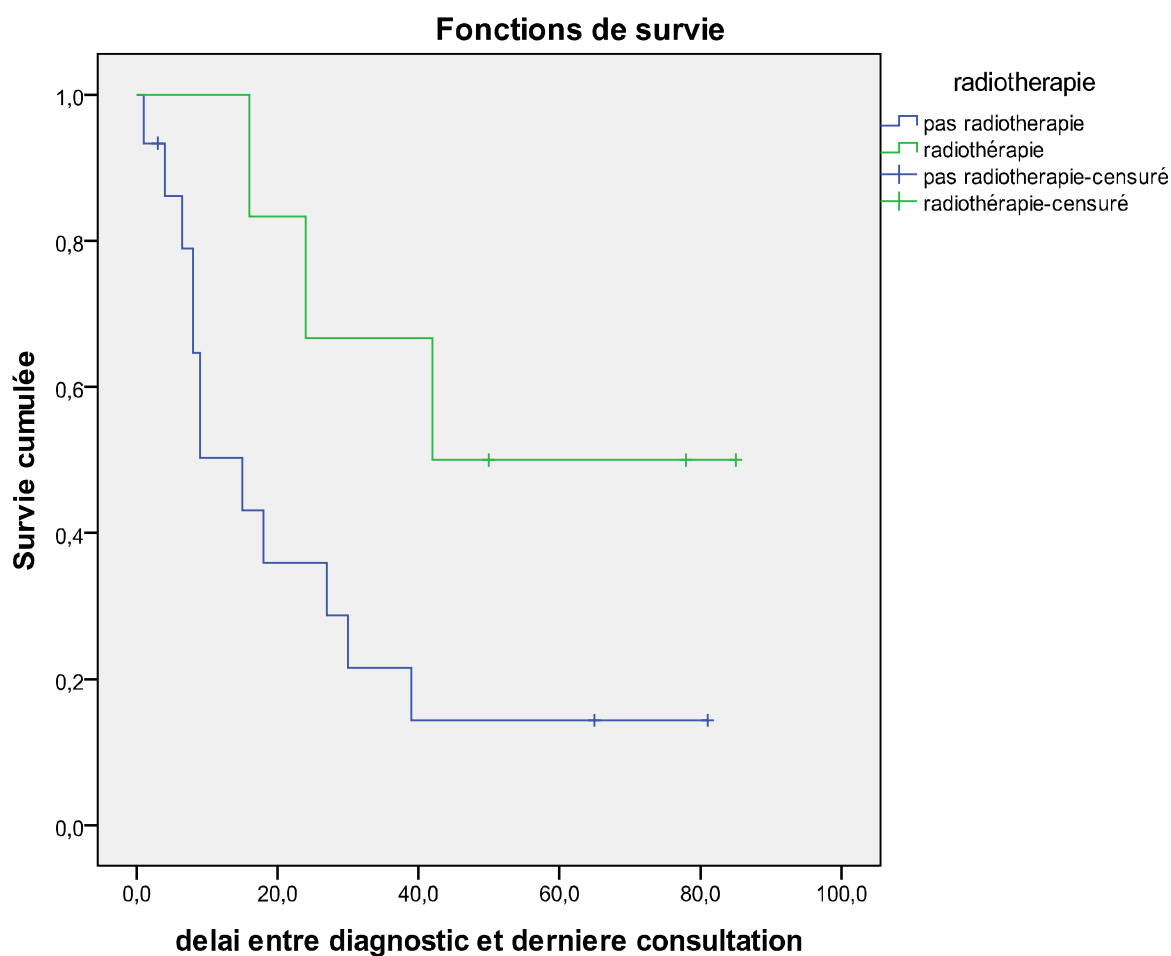


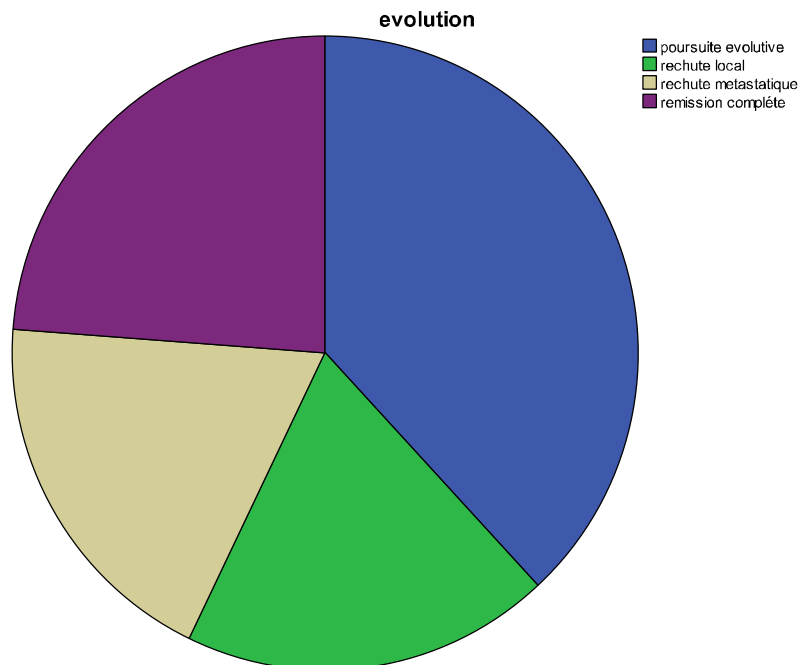
Figure15: courbe de survie en fonction de la radiothérapie

10. L'évolution

10.1 La survenue d'un événement

Des 21 sujets colligés, 16 (76,1%) ont eu un événement à type de:

- ✓ rechute locale 19%
- ✓ rechute métastatique 19%
- ✓ résistance 38,1%



Histogramme 6: répartition des malades selon la survenue d'un événement

10.2 rechute métastatique

Concernant les rechutes métastatiques, le site des localisations secondaire est le poumon (n=1), le cerveau (n=1), le rein (n=1) et dans un cas il s'agit de localisation multiple au niveau pulmonaire, osseuse et ganglionnaire.

10.3 décès

Parmi les 21 patients de notre étude, 5 malades (24%) étaient vivants à la date des dernières nouvelles et 76% étaient décédés.

10.4 la survie globale

Le calcul de survie par la méthode de Kaplan Meier a montré une survie médiane à 24 mois avec un intervalle de confiance à 95% entre 8 et 40 mois

La survie à 2 ans et à 3 ans était respectivement de 45% et de 35%.

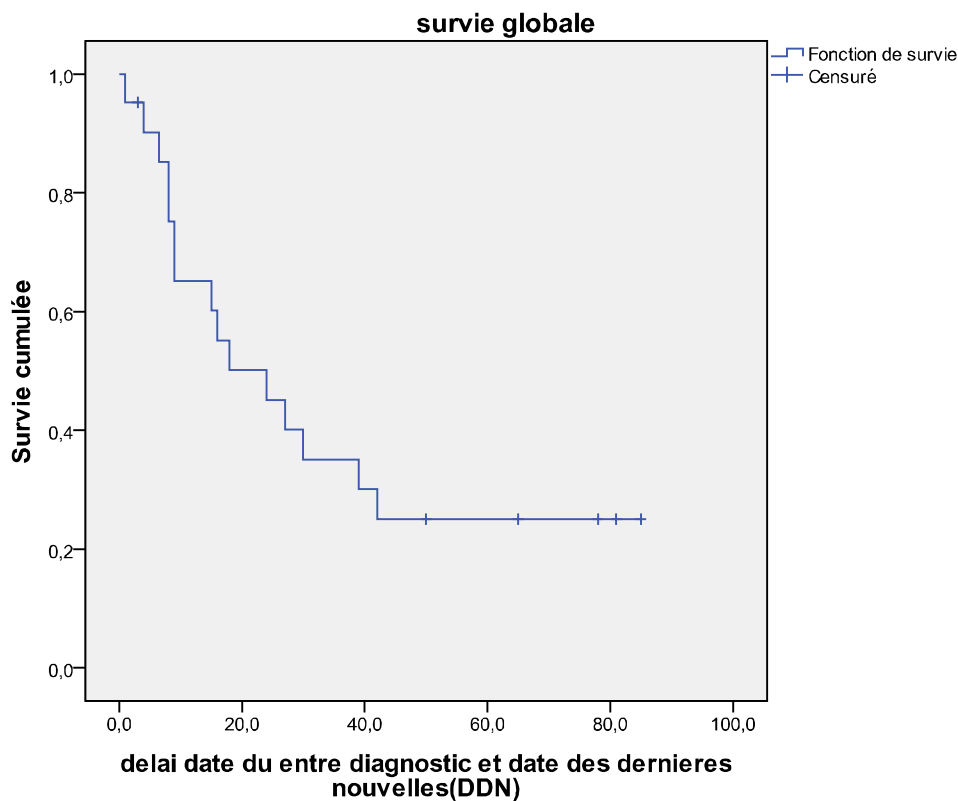


Figure16: courbe de survie globale selon la méthode de Kaplan Meier



Discussion

IV. DISCUSSION

Les tumeurs mésenchymateuses malignes représentent un groupe hétérogène de tumeurs développées à partir du tissu de soutien : tissu conjonctif, vasculaire, nerveux et adipeux. Ces tumeurs se définissent par le tissu qu'elles reproduisent. [1]

Le rhabdomyosarcome est une tumeur à différenciation musculaire striée qui se développe aux dépens des tissus de soutien non osseux. C'est la forme la plus fréquente des sarcomes des tissus mous chez l'enfant. Il représente 60 à 70% des tumeurs mésenchymateuses malignes de l'enfant et 7% des cancers de l'enfant [2].

Le rhabdomyosarcome (RMS) constitue une des quatre tumeurs malignes solides les plus fréquentes qui touche l'enfant âgé de moins de 5 ans.[4]

L'incidence annuel des rhabdomyosarcomes chez les enfants de moins de 20 ans est de 4.3 cas par million d'enfants. Parmi les tumeurs solides extracrânielles de l'enfant, le rhabdomyosarcome est la troisième tumeur après le neuroblastome et la tumeur de Wilm's. [3]

Le rhabdomyosarcome peut se localiser partout dans l'organisme, là où se trouve du tissu mésenchymateux. Le rhabdomyosarcome uro-génital représente 20% de toutes les localisations, il vient en deuxième position après la tête et le cou, il inclue les tumeurs de la vessie, de la prostate, du vagin et les tumeurs para-testiculaire[5].

1. DONNÉES GÉNÉRALES

1.1.Répartition selon l'âge

Le rhabdomyosarcome a une distribution bimodale en fonction de l'âge, avec deux pics, l'un entre 2 et 4 ans et un autre entre 15 et 19 ans [5] .

Aux Etats-Unis, presque les deux tiers des cas sont diagnostiqués chez des enfants de moins de 6ans avec un pic d'incidence chez le jeune adolescent. Le sexe ratio est de 1.5. [6]

L'étude menée au Caire à l'institut national de cancer et qui a porté sur 190 malades recensé entre 1991 et 1999 a montré que l'âge médian était de 6ans avec des extrêmes de 1 à 16ans, 60% des enfants avaient un âge inférieur 10 ans. Le sexe ratio était de 1.5. [7]

Une autre étude menée en Egypte, au centre de radiation et d'oncologie et de médecine nucléaire (NEMROCK) à Kasr Al Aini, sur une période de 10 ans (1992-2001), a conclu aux mêmes résultats que l'étude du Caire et celle des Etats-Unis , puisque l'âge médian des patients était aussi de 6ans avec des extrêmes de 1 à 9 ans. [8]

En Nigeria, à Ibadan une étude qui a recensée 91 cas de rhabdomyosarcome entre 1984 et 2003, a montré que l'âge médian des patients était de 6 ans et 2 mois avec des extrêmes de 1 à 14 ans avec un sexe ratio de 1.5.[9] cela concorde avec les résultats publiés aux Etats-Unis.

Dans les études de l'IRSG II et III, les deux tiers (67%) des malades avaient un âge compris entre 1 an et 10 ans, dans l'IRSG-II et III ,les patients âgés de moins d'un an représentaient respectivement 8.7%et 6% [10].

Une autre étude de l'IRSG IV, l'âge médian des malades était de 5ans avec des extrême de 0 à 20 ans, 72% avaient un âge inférieur à 10 ans, et 5% avaient un âge inférieur à 1 an.[11]

une étude menée par le groupe allemand (CWS-91) a montré que l'âge médian était de 6ans, 69,4% des enfants avaient un âge inférieur à 10 ans, 30,6% des enfants avaient un âge supérieur de 10 ans. [12]

En Afrique du Sud, une étude menée au niveau d'hôpital d'enfants Red Cross a montré que l'âge médian au moment du diagnostic était de 3 ans et 6 mois, avec des extrêmes allant de 10mois à 14 ans. [13]

Dans une étude de L'IRS IV sur les rhabdomyosarcomes du périnée, les patients âgés de moins de 10 ans représentaient 58% .[14]

La survie globale chez les patients âgés de moins de 10 ans était supérieure par rapport à la survie globale des malades âgés de plus de 10 ans. Le taux de survie à 5 ans chez les plus jeunes était de 65% et chez les plus âgés la survie globale était de 18% ($P=0.001$).[14]

Dans l'étude de l'IRS I, l'âge médian était de 7 ans, 4% des maladies avaient un âge inférieur à 1 an. [15]

Dans notre étude, 71,4% des patients diagnostiqués avaient un âge compris entre 1 an et 10 ans, 28,6% avaient un âge supérieur à 10 ans, Cela concorde avec les résultats de l'IRSG IV et de CWS-91.

L'âge médian de nos patients était de 5 ans, avec des extrêmes allant de 1an à 15 ans. Cela concorde avec les résultats de l'IRSG IV.

Les tableaux 14 et 15 résument les résultats des différentes études internationales comparés à la notre :

Etude	Age médian
Caire l'institut national de cancer (1991-1999)	6ans (des extrêmes de 0.1 à 16ans)
centre de à Kasr Al Aini(1992-2001)	6ans (des extrêmes de 1 à 9 ans)
Nigeria, Ibadan (1984 et 2003)	6.2 ans (des extrêmes de 1 à 14 ans)
Afrique du Sud hôpital d'enfants Red Cross	3 ans et 6 mois des extrêmes de 10mois à 14 ans
Aux Etats-Unis	6ans
IRSG IV (1991-1997)	5ans (des extrêmes de 0 à 20 ans)
IRSG I	7 ans
CWS-91	6ans
Notre étude	5 ans des extrêmes de 1an à 15 ans

Tableau 14 : Comparaison des résultats épidémiologiques de notre étude avec les études internationales

étude	% enfant âge moins de 1 an	% enfant âge de 1 an et 10 ans	% enfant âge supérieur à 10 ans
IRSG -II (1978-1984)	8.7%	67%	24,3%
IRSG- III (1984-1991)	6%	67%	27%
IRSG- IV (1991-1997)	5%	72%	23%
CWS-91	0%	69,4%	30,6%
Notre étude	0%	71,4%	28,6%

Tableau 15: Comparaison des résultats épidémiologiques de notre étude avec les études internationales

Dans l'étude menée par l'IRSG- IV, l'âge était considéré comme un facteur pronostic, le taux de survie à 3ans selon les différentes tranches d'âge était de 55% pour les enfants âgés de moins de 1 an, 83% pour enfants âgés de 1 an à 10 ans, 68% pour enfants âgés de plus de 10 ans ($P = 0.001$) [11]. (Figure 17)

Ces résultats ne concorde pas avec notre étude puisque la survie à 2 ans chez nos patients âgés de 1 an à 10ans et chez les patients ayant un âge supérieur à 10 ans était respectivement de 35,9% et de 66,7% avec un p qui n'est pas significatif ($p=0,72>0,05$) cela peut être expliqué par l'échantillon de notre étude.

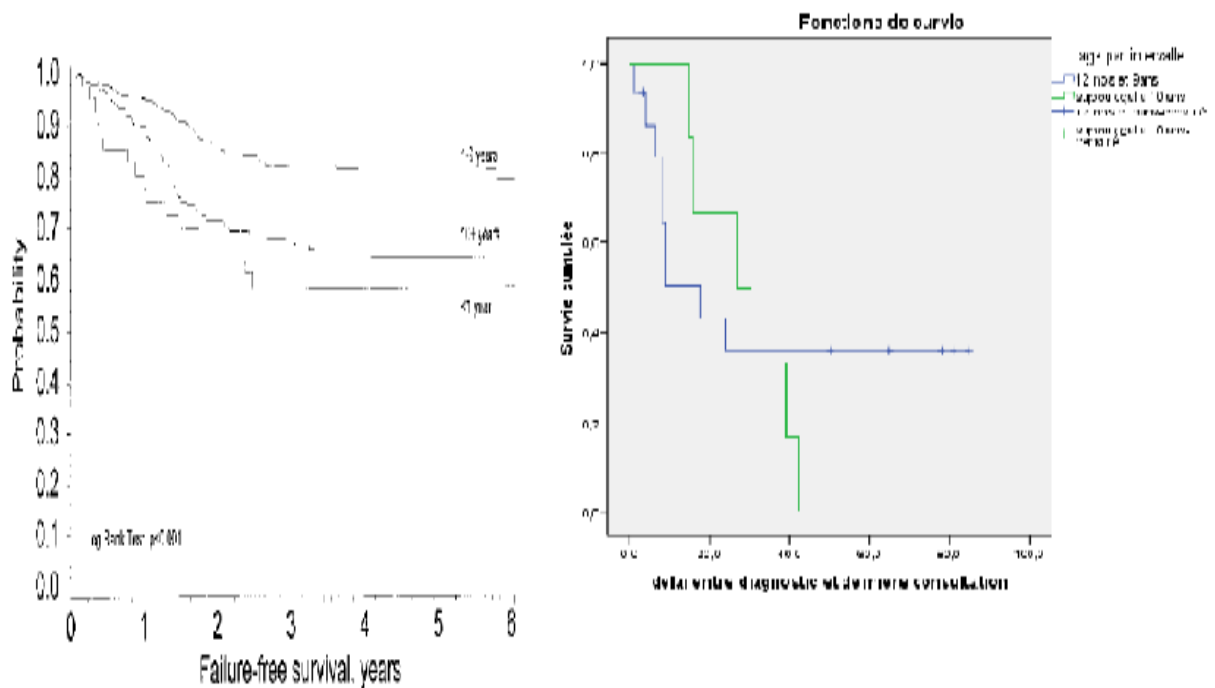


Figure 17

1.2.L'étiopathogénie

L'étiologie des rhabdomyosarcomes est inconnue, des hypothèses générales virales et environnementales à partir de model d' animaux ont été avancées comme pour d'autres types de sarcomes (virus du sarcome de Rous, celui du sarcome de Maloney, radiations ionisantes). [16]

Jusqu'à récemment, des études publiées sur les facteurs étiologiques potentiels liés au développement du rhabdomyosarcome ont été composés d'une série relativement petite. Dans notre série aucun facteur prédisposant ne ressort et seuls 4 patients avaient un antécédent de cancer dans la famille. Bien que la majorité des cas de rhabdomyosarcome se produit sporadiquement, son développement a été associé à certains syndromes familiaux, tels que la neurofibromatose et le syndrome de Li-Fraumeni (SLF) qui inclut en plus du rhabdomyosarcome d'autres tumeurs du tissu mous avec des cancers des surrénales, cancers du sein, des tumeurs du cerveau et des leucémies. Le SLF a été associé aux mutations du gène suppresseur p53.

Une étude menée par Diller et Sexsmith en 1995 sur 33 cas de rhabdomyosarcomes sporadiques, a montré que 3 parmi les 13 enfants qui étaient âgés de moins de 3 ans au diagnostic avaient des mutations du gène p53 [17].

Cela suggère qu'au moins quelques enfants en bas âge avec rhabdomyosarcome sporadique puissent avoir une prédisposition héréditaire au cancer ou probablement une susceptibilité accrue aux agents environnementaux potentiellement toxiques. La question qui se pose dans ce cas est si on ne devrait pas peut être changé la thérapie des enfants qui portent des mutations du gène p53 pour réduire au minimum leurs exposition aux interventions potentiellement

cancérigène (par exemple des agents de radiations ionisantes, d'alkylation, des épipodophyllotoxines) qui sont utilisés dans le traitement du rhabdomyosarcome.

On a estimé que le risque global d'une prédisposition génétique au cancer est de 7% à 33%, basé sur une étude faite par le Royal Manchester Children's Hôpital Sur des familles de 151 enfants atteints de sarcomes de tissu mou (118 d'entre eux ont un rhabdomyosarcome)[18].

Les enfants atteints du syndrome de Rubinstein-Taybi [19, 20], carcinome basocellulaire névoïde de Gorlin [21] [22] , et la trisomie 21 [23] ont été rapportés avec le rhabdomyosarcome.

Le syndrome le plus communément reconnue associé à rhabdomyosarcome est la neurofibromatose [24, 25] .Les enfants atteints de neurofibromatose sont à risque accru de leucémie infantile, la tumeur de Wilms, les tumeurs cérébrales, et les sarcomes des tissus mous non rhabdomyosarcomateuses et les rhabdomyosarcomes. [24, 25]

Il a été également observé l'association du rhabdomyosarcome avec le syndrome de Beckwith-Wiedman, syndrome de surcroissance lié aux anomalies sur 11p15 qui code pour l'insulin-like-growth factor (IGFII).[26]

Dans une étude des décès fœtales et d'enfants en bas âge, dans des familles des enfants avec des sarcomes des tissus mous (dont les 2/3 sont des rhabdomyosarcomes), 50 des 157 familles ont été classés comme étant génétiquement prédisposés au cancer, un tiers de ces familles avait le LFS.[27] Dans notre série, seuls 4 patients avaient une notion de consanguinité.

Des enfants avec le syndrome de Costello, qui est une maladie autosomique dominante caractérisée par un retard de croissance post natal, des traits épais, un déficit intellectuel et des anomalies cutanées et cardiaques, il a été noté un risque accru pour le développement des tumeurs solides, surtout le rhabdomyosarcome. D'environ 100 patients connus pour syndrome de Costello, 10 RMS ont été rapportés. [28]

Une analyse récente de l'Intergroupe rhabdomyosarcoma study (IRS-IV) faite sur 1025 cas inscrits dans l'étude, a rapporté cinq cas de RMS avec une neurofibromatose type 1. [29]

Une grande étude faite en 1993 sur 322 enfants atteints de rhabdomyosarcome, qui ont été inscrit dans la troisième étude de l'IRS – III, a montré que l'utilisation de la marijuana par la mère des années avant la naissance de l'enfant été associée à un risque triple de rhabdomyosarcome chez l'enfant. L'utilisation maternelle de cocaïne été associée à un risque quintuplé de rhabdomyosarcome, ainsi que l'utilisation de la marijuana, de la cocaïne, ou de n'importe quelle drogue par le père a été également associée à un risque approximativement double. L'interaction potentielle entre la susceptibilité génétique (exemple de la mutation du gène p53) et les facteurs environnementaux dans le développement de quelques cas de rhabdomyosarcome, ainsi que l'utilisation de cocaïne par la mère et de marijuana par les deux parents, a été associée à un âge sensiblement plus jeune de diagnostic du rhabdomyosarcome (comparé à tous les enfants de l'IRS-III). [30]

Les anomalies congénitales chez les enfants atteints de rhabdomyosarcome sont plus fréquentes que prévu [23]. Comme pour la tumeur de Wilms, les anomalies du système génito-urinaire sont les plus fréquents. Les anomalies du système nerveux central sont augmentées dans le rhabdomyosarcome par rapport aux tumeurs de Wilms[19].

1.3. Anatomopathologie

L'annexe 7 explique les différentes techniques et leurs intérêts dans l'étude anatomopathologique.

Le rhabdomyosarcome constitue une prolifération tumorale maligne de cellules à différenciation morphologique et/ou phénotypique musculaire striée. Les cellules caractéristiques de cette tumeur sont les rhabdomyoblastes, cellules légèrement allongées avec des stries croisées intracellulaires et cytoplasme éosinophile. Ces stries spécifiques, l'aspect allongé ou fusiforme de la cellule avec plusieurs noyaux sont des signes de maturité myoblastique retrouvés sans 50 à 60% des sous types embryonnaires et 30% des sous types alvéolaires.

Différents types histologiques sont définis actuellement, après confrontation des classifications proposées par l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), la société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP), le National Cancer Institute (NCI). Cette classification dite internationale a permis de mettre en évidence une corrélation histo-pronostique permettant une prise en charge plus adaptée.

1.3.1 Le rhabdomyosarcome embryonnaire :

Le rhabdomyosarcome embryonnaire est la forme la plus fréquente, elle est de pronostic intermédiaire avec une survie globale de 66% à 5ans. [31]

Dans notre étude, le rhabdomyosarcome embryonnaire était aussi le plus fréquent il a représenté 66.7% des cas.

Il s'agit d'une tumeur constituée d'une population de cellules rondes ou fusiformes au sein de laquelle se trouvent des cellules immatures présentant des signes de différenciation musculaire nommées rhabdomyoblastes (cellules à cytoplasme éosinophile avec éléments cytoplasmiques rubanés croisés comportant des doubles striations). On retrouve aussi des plages de cellules rondes à fort rapport nucléocytoplasmique avec une forte activité mitotique dans un tissu de soutien plus ou moins dense. [31]

On distingue plusieurs formes de rhabdomyosarcomes embryonnaires : lâche botryoïde (forme macroscopique intracavitaire et polypoïde, s'accompagnant histologiquement d'une condensation cellulaire sous la muqueuse, à type de couche cambiale), lâche non botryoïde, dense (peu différencié ou bien différencié).[16] Dans notre étude, on 'a pas déterminé ces différentes forme

1.3.2 Le rhabdomyosarcome alvéolaire :

Il représente 20 à 25% des rhabdomyosarcomes, plus fréquent au niveau des membres (60%). Il prédomine chez le grand enfant et l'adolescent. [31]

Cette forme est de mauvais pronostic souvent métastatique au diagnostic avec une survie globale à 5ans de 54% dans les formes localisées.

Dans notre étude, sur les 21 cas de rhabdomyosarcomes inscrits, le type alvéolaire représentait seulement 28.6%, On avait noté 100% de décès dans ce type, Ce qui le rend effectivement plus agressif que l'embryonnaire.

Les cellules du rhabdomyosarcome alvéolaire sont peu différenciées, sans striation croisée et agglomérées autour de septa fibrovasculaire en formation, mal définies, sans lien entre elles mais avec l'aspect d'alvéoles. Il peut exister des aspects massifs de cellules rondes compactés sans stroma et sans architecture alvéolaire. Il s'agit d'une forme alvéolaire solide très difficile à différencier des formes embryonnaires ou des formes indifférenciées, le diagnostic peut être alors établi par la mise en évidence de transcrit de fusion spécifique du rhabdomyosarcome alvéolaire au niveau des cellules tumorales. La présence détectée d'une zone alvéolaire dans la tumeur la fait classer en rhabdomyosarcome alvéolaire.

1.3.3 Le rhabdomyosarcome indifférencié :

Les cellules sont rondes, compactées, basophiles, avec très peu de signes de différenciation morphologique avec un plus large noyau que dans le autres rhabdomyosarcomes.

La présence de marqueurs myogénique (desmine et/ou myoglobine) et l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques comme la Myo-D1 et la Myf-4 permettent de confirmer le caractère musculaire et de poser le diagnostic de rhabdomyosarcome. Cette forme est de mauvais pronostic avec une survie globale à 5ans de 40%.

Dans notre étude, aucun malade n'a présenté un rhabdomyosarcome polymorphe.

Une autre étude de l'IRSG IV, a montré que le RMSE représentait 70%, le RMSA représentait 20%, le sarcome indifférencié représentait 4% et 6% était classée comme sarcome sans autre indication des autres caractéristiques en raison de la mauvaise fixation des tissus ou de la quantité insuffisante. Cette distribution histologique est similaire à celle observée dans IRS-III et celle de notre série [11].

Le type histologique de rhabdomyosarcome a également exercé une influence sur le pronostic, avec un taux de survie globale à 3 ans estimé pour les patients atteints de rhabdomyosarcome embryonnaire à 83%; alvéolaire à 66%; sarcome indifférencié à 55%; et le sarcome sans autre indication à 66%. [11]

Les taux de survie globale en fonction du type histologique ont été comparés dans les études de l'IRSG III et IV, aucune différence significative n'a été observée chez les patients atteints de rhabdomyosarcome alvéolaire ou indifférencié (taux de survie à 3 ans: IRS-III, 70%; IRS-IV, 64%, $p = 0,35$). Toutefois, les taux de survie ont été améliorés pour les patients atteints de rhabdomyosarcome embryonnaire traité dans l'IRS-IV par rapport à ceux de patients semblables dans l'IRS-III (taux de survie à 3 ans, 83% et 74%, respectivement, $p=0.001$). [11] [32]

Dans une étude récente des données IRSG, on a constaté que les patients atteints de maladie métastatique groupe IV dans IRSG-III avec histologie embryonnaire âgés de moins de 10 ans avaient une survie globale de 57% à 5 ans. % .[33]

Dans l'étude allemande (CWS-91), le RMSE, le RMSA et le RMSI représentaient respectivement 71,8% , 25,4% et 2,7%[12].

Dans l'étude menée au niveau d'hôpital d'enfants Red Cross en Afrique du Sud, 46 (94%) des 49 patients avaient un RMS embryonnaire, 2 patients avaient un RMSA, et un patient avait un RMS sans autre indication.[13]

Contrairement à nos résultats une étude menée par Martin L.Blakely publié en 2003, 31% avait une histologie embryonnaire; 65% avait une histologie alvéolaire ou indifférencié; et 4% avaient juste un RMS sans autre indication. [14] Dans cette étude le type histologique n'a pas affecté de manière significative les taux de survie. Taux de survie globale à 5 ans pour les patients ayant un type histologique alvéolaire ou indifférenciée était de 49% contre 47% pour les patients ayant une histologie embryonnaire ($P=0.87$). [14]

Dans notre étude, le taux de survie à 2ans chez les patients ayant un RMSE et RMSA était respectivement de 57, 1% et 20%($P=0,024$).

1.3.4 Place de l'immunohistochimie(IHC) :

L'immunohistochimie est un examen indispensable au diagnostic histologique. C'est l'outil quotidien du diagnostic anatomopathologique. Plus de 20 ans d'usage l'ont perfectionnée, enrichie, et surtout standardisée.

Schématiquement, c'est un système de mise en évidence immunologique à trois étages : anticorps spécifique appliqué sur l'antigène, système de révélation et d'amplification fondé sur une association d'anticorps et de peroxydase, chromogène visualisant la réaction. Ces opérations sont maintenant réalisées par des automates, et font l'objet de contrôles d'assurance qualité. Les coupes se lisent sur un microscope classique. [34]

Typiquement, les cellules du rhabdomyosarcome expriment la vimentine, témoignant de l'origine conjonctivale de la prolifération cellulaire, l'actine musculaire striée spécifique du muscle strié, et la desmine témoigne d'un filament intermédiaire entre muscles lisses et squelettiques. [31]

Le diagnostic du rhabdomyosarcome embryonnaire est confirmé par l'immunohistochimie par la positivité des marqueurs desmine, HHF35, éventuellement myoglobine et MyoD1, quelques cellules peuvent être cytokératine+ et PS100+. [16]

Certains marqueurs plus récents mettent en évidence des facteurs de transcription physiologiquement exprimés dans le noyau des cellules musculaire striées au cours du développement embryonnaire ou fœtal et qui régulent la myogenèse :

- Le Myo-D1 ou Myf-3 est spécifique exprimé dans le noyau des cellules du rhabdomyosarcome dans 80% des cas.
- La myogénine ou Myf-4 pourrait être le marqueur actuel le plus spécifique et sa forte positivité dans les noyaux peut être en faveur de la forme alvéolaire. [31]

Dans notre étude, l'étude immunohistochimique a été faite pour 20 patients. Les marqueurs les plus fréquemment utilisés étaient l'anticorps anti-desmine, l'anticorps anti-actine, et l'anti-PSA.

Le children's Oncology group a fait une étude semi quantitative sur une série de 956 cas de RMS, collectés parmi les dossiers de l'IRS (1998-2004), ceci pour évaluer la sensibilité et la spécificité de divers marqueurs immunohistochimiques pour le diagnostic du rhabdomyosarcome. Il on constaté que la myogénine et le Myo-D1 sont les marqueurs les plus adéquats pour le diagnostic du RMS. La sensibilité de la myogénine était de 97% avec une spécificité de 90%, quant à la Myo-D1, sa sensibilité était de 97% et sa spécificité de 91%. Cette étude a montré aussi que la desmine avait une bonne sensibilité (99%), mais peu spécificité. L'actine musculaire spécifique (MSA) avait une sensibilité et une spécificité si basse qu'il serait incertain de l'utiliser dans le diagnostic du rhabdomyosarcome.[35] Le pathologiste d'aujourd'hui est déjà celui de demain : collecteur de tissus tumoraux pour les chercheurs, il applique en même temps aux tumeurs des patients les données les plus récentes de la biologie moléculaire, transposées dans des techniques de réalisation simple, standardisées et souvent automatisées, telles que l'immunohistochimie et l'hybridation in situ. Il permet ainsi aux cliniciens, dans une approche multidisciplinaire, le meilleur choix thérapeutique, et son rôle dans ce choix s'amplifie sans cesse. [34]

1.4. Biologie moléculaire

L'étude en biologie moléculaire avant tout traitement fait partie de la stratégie diagnostique.

En effet, celle-ci peut redresser ou affiner le diagnostic et permet d'établir des éléments pronostiques. [31] (annexe 8 : différentes méthodes utilisés en biologie moléculaire).

Il s'avère probablement que les changements génétiques moléculaires multiples impliquant les deux voies de différenciation du muscle aussi bien que des voies de prolifération cellulaires mènent au développement du RMS. Car les détails de ces voies deviennent mieux définis, ainsi les lésions à un point quelconque dans une voie donnée auront probablement des conséquences semblables et une voie entière devra ainsi être évaluée plutôt que regarder un changement génétique isolé. Par exemple, si les changements de la voie de pRB étaient communs dans les rhabdomyosarcomes, on devrait considérer p16, pRB, et CDK4 tous comme cibles dans cette voie. [3]

Les deux sous-types histologiques principaux du RMS, à savoir embryonnaire (RMSE) et alvéolaire (RMSA), se sont avérés avoir la même caractéristique mais des changements génétiques distincts qui sont présumés avoir joué un rôle dans la pathogénie de ces tumeurs.

On a démontré que le RMS alvéolaire a une translocation caractéristique entre le bras long du chromosome 2 et le bras long du chromosome 13, désigné sous le nom de t (2;13) (q35 ; q14). [23, 36]

Cette translocation a été moléculairement copiée et montrée impliquer dans la fusion du gène PAX3 (ou, rarement, du gène PAX7 situé au niveau du chromosome 1p36), censée régler la transcription pendant le développement neuromusculaire précoce, et le gène FKHR (facteur de transcription ubiquitaire), également connu sous le nom de FOXO1a. [37, 38] On présume que la conséquence de cette fusion est l'activation anormale de la transcription d'un gène ou des gènes qui contribuent au phénotype transformé. Bien que la conséquence précise de cette translocation tumorale spécifique reste à élucider, il a été montré en utilisant l'analyse de microarrays de cDNA que la fusion de PAX-FKHR exprimée en fibroblastes déclenche spécifiquement une rangée de facteurs myogéniques.[39]

En outre, on a trouvé que le PAX-3-FKHR régule l'expression du c-MET, un récepteur de la tyrosine Kinase qui a été impliqué dans la transformation.[40]

L'utilisation de l'amplification par PCR pour la confirmation précise du diagnostic du RMS alvéolaire basée sur la génétique est susceptible de devenir plus employée couramment dans un avenir proche. Récemment, un amplicon original a été identifié au niveau du gène 13q31 dans approximativement 20% de cas de RMSA, suggérant qu'un ou plusieurs gènes à ce lieu contribuent à la pathogénie de cette tumeur. [41]

L'autre sous-type histologique principal, RMS embryonnaire, est connu pour avoir la perte de l'hétérozygotie (LOH) au niveau du gène 11p15. [42, 43]

On a montré que ce LOH entraîne la perte de l'information génétique maternelle et la duplication du matériel génétique paternel à cette région. [44-46]

Aussi bien le RMSE que le RMSA semblent surproduire l'IGF-II, un facteur de croissance des cellules tumorales. [47, 48]

Les anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IGF-II (récepteur d'IGF type 1) empêchent la croissance du RMS in vitro et in vivo. [48, 49] Il s'avère donc probablement que l'IGF-II joue un rôle important dans la croissance non réglée de ces tumeurs. Le mécanisme qui mène à la surproduction d'IGF-II dans ces tumeurs est peu clair, bien que la perte d'impression de ce lieu a été impliquée en tant qu'un mécanisme potentiel de l'hyperexpression d'IGF-II. [50]

Le tissu normal, y compris le muscle fœtal, exprime seulement IGF-II de l'allèle paternel ; plusieurs cas de RMS alvéolaire et embryonnaire ont montré l'expression des deux allèles parentaux, un phénomène désigné sous le nom de la perte d'impression.

Les mécanismes impliqués dans l'impression normale et les anomalies qui mènent à la perte d'impression sont actuellement le sujet de beaucoup de recherche. A noter aussi que l'expression de PAX-3-FKHR peut augmenter aussi bien l'expression de l'IGF-II que l'IGF binding protein, IGFBP-5. [39]

Le gène suppresseur p53 a été également impliqué dans le RMS. Les RMS et les lignes de cellules évaluées ont eu des mutations diverses de la p53. [51]

Cependant, on ne connaît pas si les changements de la fonction p53 sont des événements primaires dans la pathogénie de ces tumeurs ou si ces changements surviennent au cours de la progression. La vraie fréquence des mutations p53 dans le RMS est peu claire, mais elle semble être relativement commune.[52, 53]

Pour définir en juste la proportion du rôle que joue les changements p53 dans le RMS, on doit évaluer d'autres molécules impliquées dans la régulation p53. Deux régulateurs principaux de la fonction p53 : MDM2 et p19.ARF, le gène MDM2 règle négativement la p53 et ce gène s'est avéré être amplifié dans le RMS.[54-56]

Une analyse rétrospective récente sur des cas de RMS a révélée l'existence d'une hyperexpression de la p53 dans 30% des cas (l'hyperexpression est souvent associée à la mutation de la p53), et 10 parmi 45 cas (22%), ont eu une mutation de la p53. Dans cette même série, 9 parmi 72 cas (12.5%) ont eu l'hyperexpression MDM2 par immunohistochimie, et 3 parmi 18 cas (17%) ont eu l'amplification de MDM2. [57]

Il s'avère ainsi que presque 50% des cas ont des changements de la p53 ou de MDM2. La perte de la protéine p19ARF, qui règle négativement MDM2 pourrait être équivalente à l'amplification MDM2 ou à la perte de la p53. Jusqu'ici, le statut de la p19ARF n'a pas été systématiquement évalué dans le RMS.

Dans notre étude, aucun malade n'a bénéficié d'une étude par la biologie moléculaire.

2. DIAGNOSTIC

Les principes généraux de la thérapie de rhabdomyosarcome commencent d'abord par un diagnostic pathologique correct, le sous- type histologique, le site primaire, l'étendue de la maladie (stade), l'étendue de la résection (Group) et établissement du groupe de risque pour chaque malade. [58]

2.1 L'examen clinique

Dans l'étude de l'IRS IV, la taille de la tumeur était supérieure à 5 cm dans 51% des cas. Cinquante et un pour cent des tumeurs étaient invasive (T2).pour l'envahissement ganglionnaire, cette informations manquait dans 80% des cas, et 15% des patients étaient N1. [11]

Dans une autre étude de l'IRS IV sur les rhabdomyosarcomes du périnée, 63% des patients avaient une tumeur mesurant plus de 5 cm, le taux de survie à 5 ans pour ces malades était de 31% contre 71% chez les patients ayant une tumeur mesurant moins de 5 cm ($P=0,003$). [14]

Pour l'envahissement ganglionnaire ,54% des malades étaient N1.L'impact de l'atteinte ganglionnaire sur les résultats des patients a été évalué. Le taux de survie à 5 ans pour les patients classés N0 était de 63% contre 32% pour les patients avec des ganglions lymphatiques positifs (N1). ($P =0,0083$)[14]

Dans l'étude allemande, 61,2% des tumeurs étaient invasives(T2). en ce qui concerne le statut ganglionnaire ,76,6% des patients étaient N0 , 13,4% étaient N1 et 10% étaient Nx. [12]

Dans l'étude menée en Afrique du Sud, 41% des malades avaient des tumeurs mesurant plus que 10 cm, et 33% avaient un envahissement ganglionnaire.[13]

Dans l'étude de l'IRS I, la taille de la tumeur était inférieure à 5cm dans 79%. [15]

Dans notre étude , tous les malades avaient des tumeurs mesurant plus que 5 cm , 71,5% avaient des tumeurs invasives (T2) et 57,2% avaient des ganglions positifs.nos résultats sont majorés par rapport aux autres études, cela peut être expliqué par le niveau socio-économique bas de nos malades (71,4% étaient indigents) , par le délai entre les premiers symptômes apparus et la première consultation (délai moyen était de deux mois et demi avec des extrêmes allant jusqu'à un an) et aussi par l'éloignement géographique.

2.2 La forme Clinique

La localisation uro-génitale occupe la deuxième place dans la littérature en matière de fréquence et représente approximativement 25%.

Les RMS urogénitaux concernent de façon prédominante la forme vésico-prostatique du garçon.

Cette classification selon la localisation clinique s'est avérée pronostique puisque les RMS du sinus urogénital(vessie et prostate exclues) ont de très bons taux de survie, avec 94 % de survie à 5 ans pour les formes histologiquement favorables.[31]

Dans l'étude allemande CWS-91 (groupe d'étude allemand), les formes cliniques vésico-prostatique et vésicales représentaient 38,2%, la forme clinique para-testiculaire représentait 61,8%. [12]

Dans l'étude menée au niveau d'hôpital d'enfants Red Cross en Afrique du Sud, la forme clinique vésico-prostatique et vésicale représentaient 61.8% ,la forme clinique para-testiculaire représentait 37%. [13]

Ces résultats concordent avec nos résultats contrairement à ceux de l'étude allemande.

2.2.1. La forme vésico-prostatique :

La localisation vésico-prostatique occupait, dans notre étude, la première place avec un taux de 47.6% et le type embryonnaire était le plus fréquent dans cette localisation comme les données de la littérature.

Typiquement, il s'agit d'un garçon présentant une symptomatologie urinaire. Les signes fonctionnels urinaires sont dominés par une rétention aigue d'urine et une dysurie. De même, une sensation d'épreinte ou de ténésme, ainsi qu'une constipation et des infections urinaires sont constatés, plus rarement une hématurie.[31] Ces données concordent avec nos résultats.

Les aires ganglionnaires doivent être systématiquement examinées, en particulier inguinales (chaîne obturatrice).

Le RMS vésico-prostatique étant hautement lymphophile. La radiologie permet de faire le bilan d'extension local et régional. Le bilan est réalisé en première intention par une échographie, puis par une TDM ; l'IRM dont le contraste tissulaire est nettement supérieur à celui de la TDM (évite aussi les problèmes liés à l'injection iodée en cas d'insuffisance rénale consécutive à l'obstruction) n'a été réalisé chez aucun malade (problème de non disponibilité).

2.2.2. La forme vésicale

La localisation vésicale occupait, dans notre étude, la dernière place avec un taux de 23.8% et le type alvéolaire était le plus fréquent dans cette localisation contrairement aux données de la littérature.

Il s'agit le plus souvent d'un enfant de 4 ans ; les symptômes sont furtifs, dominés par des signes urinaires pouvant faire évoquer une cystite aseptique ou septique, mais le motif le plus fréquent de consultation est l'hématurie.[31]

Le toucher rectal est peu contributif si la tumeur est peu évoluée et uniquement à développement endo-vésical.[31]

L'échographie peut, si elle est réalisée dans de bonnes conditions, montrer un épaississement de la paroi vésicale ou un nodule intra vésical.[31] L'imagerie permet aussi de voir l'infiltration de la loge prostatique et l'extension intra vésicale essentiellement à type de bourgeons intra vésicaux. Il est important de noter l'envahissement des différentes parties de la vessie, trigone, les faces latérales, dôme, uretères. L'aspect peut être sous forme de véritables bourgeons ou végétations intra vésicaux mais aussi un simple épaississement des parois. Il est parfois difficile de distinguer un véritable envahissement tumoral d'un aspect de vessie de lutte secondaire à l'obstacle sous vésical. Témoinant de cet obstacle, une dilatation urétéro-pyélique peut déjà être présente au diagnostic et souvent bilatérale. Le bilan biologique s'attache essentiellement à évaluer la fonction rénale et d'éventuelles troubles métaboliques (créatinine, urée sanguine, ionogramme sanguin et calcémie).[31] dans notre série, 2 patients avaient une insuffisance rénale au moments du diagnostic.

En cas de suspicion de RMS vésical, une cystoscopie sous anesthésie générale est nécessaire afin de réaliser une biopsie par voie endo-vésicale de chaque lésion suspecte (biopsies multiples). Cette cystoscopie fait partie du bilan initial, étape indispensable à la chirurgie ultérieure.[31] dans notre série 60% des patients qui avaient une forme clinique vésicale avaient bénéficié d'une cystoscopie.

2.2.3. La forme para-testiculaire

La forme para-testiculaire représente 7% des RMS toutes localisations confondues et 10% des tumeurs testiculaires de l'enfant.[59]

Il existe deux pic d'âge concernant cette localisation : l'un à 4ans et l'autre à 16 ans.[31]

Il s'agit souvent d'une grosse bourse indolore, découverte de façon fortuite, parfois à l'occasion de simples douleurs scrotales. L'examen clinique réalisé de façon comparative montre une masse dure, indolore, de topographie variable. cette masse est peu inflammatoire, opaque à la transillumination mais peut s'accompagner d'un hydrocèle réactionnel avec des adhérences au niveau des différentes tuniques. Cet examen clinique sera complété par l'examen des aires ganglionnaires et un examen général à la recherche de métastases. Il n'existe pas de marqueur tumoral pouvant aider au diagnostic.[31]

L'échographie, systématique, montre une masse d'échostructure hétérogène, à extension inguinoscrotale dans 80% des cas. Elle peut montrer un aspect hypoéchogène de l'épididyme et du testicule probablement en rapport avec l'œdème. L'écho doppler montre un aspect hyper vascularisé de la masse

tumorale et précise son siège extra testiculaire aussi. La TDM abdominopelvienne permet de rechercher un envahissement des chaînes ganglionnaires profondes surtout lombo-aortiques et pelviennes et des métastases hépatiques. L'IRM est performante ; la tumeur apparaît homogène, en T1 et d'aspect hétérogène, en T2 avec intensité de signal similaire au testicule normal. A cause de l'hyposignal de l'albuginée, en T2, la masse est nettement séparée du testicule. Le bilan sera complété par le dosage des marqueurs tumoraux (BHCG, et alpha-foeto-proteine) qui sont toujours normaux dans les tumeurs para testiculaires. La malignité peut être fortement suspectée devant une tumeur siégeant à la partie distale du cordon, la dureté, l'irrégularité de la masse, ses adhérences avec les structures voisines et l'augmentation rapide du volume tumoral et sera confirmée par l'histologie. [60]

Dans une étude menée par Kevin, 12 malades avaient un rhabdomyosarcome para testiculaire parmi ces 12 malades (8 était groupe I, 2 était groupe II, et 2 était groupe IV) le taux de survie globale était à 88% (suivie de 2 ans à 27ans). [61]

Dans notre série, tous les malades avaient bénéficié d'abord d'une échographie scrotale avec dosage des marqueurs tumoraux puis d'une étude anatomopathologique de la pièce d'orchidectomie, le bilan d'extension était fait une fois le diagnostic posé, il a compris une TDM abdominal et une radio standard du thorax , aucun malade n'a eu une IRM.

2.3 Le stade selon l'IRS

Les sites sont aussi considérés comme un facteur pronostique avec une différence nette entre les formes de très bon pronostic comme les sites paratesticulaires ou vaginaux et ceux de moins bon pronostic comme les sites vésicoprostatiques .[31]

Dans l'étude de l'IRS IV ,le stade de la tumeur est aussi un facteur pronostique, le taux de survie à 3 ans pour le stade 1 ,2 et 4 était respectivement de 86% , 80%et 68% (P=0,001).[11]

Dans notre étude le taux de survie à 2ans chez les patients ayant un stade 1 ,2 et 3 était respectivement de 83,3% ,50% et 28,6%.mais nos résultats ne sont pas significatives (P=0 ,143), cela peut être expliqué par l'effectif restreint de notre série.

2.4 Le groupe selon l'IRS

Dans l'étude de l'intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV portant sur les malades ayant un rhabdomyosarcome non métastatique (groupe IV exclu), le pourcentage des malades appartenant au groupe I,II et III était respectivement de 23%,15% et 62% [11] . Ces résultats diffèrent significativement (P =0, 001) par rapport aux résultats de l'IRS-III (groupe I, II et III représentaient respectivement 23%, 22% et 55%,) [11].

Le taux de survie à 3 ans pour les groupe I, II et III était respectivement de 83%,86% et 73% (p=0,001). [11]

Dans l'étude de l'IRS IV portant sur les maladies ayant un rhabdomyosarcome du périnée, le pourcentage des malades appartenant au groupe I, II, III et IV était respectivement de 11%,25%,41% et 23%. [14]

Le taux de survie à 5 ans pour les différents groupes était comme suit: groupe I, 100%; groupe II, 63%; groupe III, 43%; et groupe IV, 25% [14]

Dans l'étude de l'IRS I, la distribution des maladies en fonction du groupe était comme suit : le groupe I, II, III et IV représentait respectivement, 15%, 25%, 41%, et 19%.

Le taux de survie à 2 ans dans les groupes I,II ,III et IV était respectivement à 44% ,20%,14% et à 5% ($P < 0.03$).[15]

Dans l'étude menée en Afrique du Sud au niveau de l'hôpital Red Cross, plus de la moitié des patients (59%) avaient des tumeurs localement avancées (groupe III) lors de la présentation. Pour les autres patients 30,6% étaient groupe I, 4% étaient groupe II et 6,4% étaient groupe IV .[13]

En ce qui concerne l'étude allemande, le pourcentage des malades appartenant au groupe I, II et III était respectivement de 15,6%, 16,8% et 67,6% (CWS 91). [12]

Pour notre série, la majorité de nos malades était groupe III, ce résultat concorde aux résultats des autres études ; mais la survie globale de nos malades était nettement inférieure par rapport aux autres études (taux de survie à 2 ans était comme suit : groupe I et II 66,7%, groupe III 50%)

Le rhabdomyosarcome métastatique reste le plus grand défi à tous les chercheurs impliqués dans les essais cliniques multidisciplinaires. La survie globale à 5 ans chez les patients du groupe IV dans les trois essais de IRSG publiés sont 20% (IRS-I) , 27% (IRS-II) , et 30% (IRS-III).[62]

Dans notre série, les patients appartenant au groupe IV représentaient 14,3% leur survie médiane était de 10 mois. (IC à 95%, de 5,7 à 14 mois)

2.5 Le risque

Le risque est un facteur pronostique récemment utilisé pour les patients atteint de rhabomyosarcome en Amérique du Nord et en Europe.

Plusieurs classifications ont été décrites par différents groups :

- the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group (STS COG) Amérique du Nord (connu sous le nom de the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study [IRS]) en Amérique du nord) définit les groupes à risque bas, intermédiaire et élevé en se basant sur l'IRSG groupe (étendue de la résection pathologique), le stade (évaluation clinique de site principal , tumeur taille , envahissement ganglionnaire , et la preuve de la maladie métastatique), et le sous- type histologique(alvéolaire ou embryonnaire).[63]

- Deux groupes européens (la Société internationale d'oncologie pédiatrique de Maligne des tumeurs mésenchymateuses Groupe [SIOP - MMT] et la Groupe coopératif italien [ICG]) ont fusionné leurs activités cliniques dans la dernière décennie pour former Soft européenne pédiatrique Sarcome des tissus Groupe (EpSSG). L'EpSSG définit les groupes à risque bas, intermédiaire, élevé et très élevé. en se basant sur l'IRS groupe (étendue de la

résection tumorale), le stade (évaluation clinique de site principal, la taille de la tumeur, l' envahissement ganglionnaire , et la preuve de la maladie métastatique), le sous- type histologique(alvéolaire ou embryonnaire) ainsi que l'âge.[58]

Dans les études de l'IRS IV portant sur les malades ayant un rhabdomyosarcome non métastatique, la répartition des patients selon le risque était comme suit: 34% avait un risque bas et 66% avait un risque intermédiaire.[32]

Contrairement à notre étude les patients classés à risque bas ou intermédiaire avaient presque le même pourcentage. (33,3% vs 38,1%).

Le taux de survie à 3 ans pour les malades ayant un risque bas et intermédiaire était respectivement de 88% et 70%. [11]

Dans les études de l'IRS III, le taux de survie à 3 ans pour les patients avec un risque bas et intermédiaire était respectivement de 86% et 70%. [32]

Le taux de survie à 2 ans chez nos malades était plus bas par rapport aux résultats de l'IRS IV (taux de survie à 2 ans chez les patients ayant un risque bas et intermédiaire était respectivement de 83,3% et 42,9%).

3. TRAITEMENT

Dans les trente dernière décennies, le traitement des rhabdomyosarcomes uro-génitaux a évolué d'une manière très significative, le taux de guérison a triplé (25% en 1970 à 75% actuellement).[64]

La stratégie thérapeutique concernant ces tumeurs a considérablement évolué durant les cinq dernières années. Cette nouvelle approche de chimiothérapie associée à la radiothérapie a conduit à une désescalade chirurgicale ne réservant les traitements mutilants qu'à des situations exceptionnelles. Une collaboration étroite entre chirurgien, oncologue pédiatres, radiologues, anatomopathologistes et radiothérapeutes permet parfois d'éviter les séquelles lourdes fonctionnelles et sexuelles que l'on pouvait voir auparavant. [31]

La prise en charge thérapeutique des enfants atteints de rhabdomyosarcome va se focaliser sur deux points essentiels : la recherche d'une guérison sans récurrence et celle d'une préservation de la fonctionnalité de l'organe ou de la partie du corps touchée par la tumeur.

Plusieurs facteurs sont soupçonnés d'être responsables de ce succès impressionnant. Tout d'abord, il a été reconnu à la fin des années 1960 que RMS est une tumeur relativement rare et très hétérogène en termes de sites tumoraux, l'étendue de la maladie lors de la présentation et les sous types l'histologie et que chacune de ces caractéristiques, et bien d'autres, ont été surtout associés à l'amélioration de la survie. [15, 62]

Le traitement comporte trois volets essentiels : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. [1]

Les difficultés thérapeutiques des rhabdomyosarcomes dans notre contexte résident dans le fait que la plupart de nos malades consulte à un stade localement avancé (stade 2 ou 3 et groupe 3) alors une chirurgie complète n'est possible que si elle est mutilante, d'où l'intérêt d'envisager d'autres méthodes afin d'obtenir le contrôle local de la maladie notamment la radiothérapie et surtout la curiethérapie.

3.1.Chimiothérapie

Les RMS sont des tumeurs extrêmement chimio-sensibles. La plupart des enfants vont donc recevoir, après l'établissement de leur stade, une chimiothérapie et une réévaluation en fin de traitement afin d'envisager une chirurgie ou une radiothérapie afin d'obtenir le contrôle local de la tumeur.

La chimiothérapie contribue à l'amélioration de la survie, à la réduction de la fréquence des rechutes et constitue le seul traitement des patients avec métastases à distance. Le type histologique embryonnaire représente la forme histologique la plus chimio sensible.

Etant donné son contrôle sur les micrométastases infracliniques. Elle permet également de réduire les indications des exérèses chirurgicales étendues.

Les formes para testiculaires font l'exception, avec souvent un traitement chirurgical d'emblée précédant la chimiothérapie.[31]

La chimiothérapie est une arme essentielle dans le traitement des rhabdomyosarcomes et beaucoup de médicaments ont montré leur efficacité, seuls puis en combinaison. Actuellement, la plupart des rhabdomyosarcomes sont traités par chimiothérapie première afin de diminuer la tumeur localement et de limiter, donc, le geste chirurgicale ou la radiothérapie complémentaire.

Dans notre étude 47,6% des patients ont eu une chimiothérapie première et 38,1% avaient eu une chimiothérapie adjuvante. Ce dernier chiffre peut s'expliquer par le nombre de malades qui avaient un RMS para testiculaire, 14,3% ont eu une chimiothérapie seule ce dernier chiffre peut être expliqué que ces malades avaient un RMS classé stade 4, groupe 4. Le choix de la chimiothérapie en première intention dans notre stratégie thérapeutique est dû essentiellement au fait que la majorité de nos patients étaient diagnostiqués à un stade avancé (38,1% stade III et 19%stade IV), ceci sous entend également que ce choix avait pour but de réduire la tumeur localement, pour limiter par la suite le geste chirurgical ou la radiothérapie locale, suivant ainsi globalement la stratégie thérapeutique décrite par les plus grandes études internationales.

Les principaux médicaments efficaces pour le rhabdomyosarcome sont la vincristine, l'actinomycine D, les agents alkylants (la cyclophosphamide, l'ifosfamide), les anthracyclines (doxorubicine et épi- doxorubicine), les sels de platine, le melphalan, les épipodophyllotoxines (VP16 et VM26). Ces médicaments sont toujours employés en association. [16] En outre, les inhibiteurs de la topoisomérase I et II peuvent être administrés à des patients à haut risque ou ceux avec une réponse insuffisante[65, 66]

Les protocoles de chimiothérapie sont définis selon les groupes de risque. Les traitements les plus couramment utilisés comprennent la vincristine et la dactinomycine, en combinaison avec un agent alkylant, le cyclophosphamide ou l'ifosfamide. Pour améliorer les résultats, les essais cliniques récents ont introduit de nouveaux agents chimiothérapeutiques (par exemple, le topotécan , le carboplatine , ou épirubicine) . Toutefois, les résultats n'ont pas été significativement affectés[58].

Des protocoles variés de chimiothérapie ont été adoptés au cours du temps, selon les tendances en cours, et selon l'étendue de la maladie. Elle varie également selon les pays. Le groupe allemand des rhabdomyosarcomes utilise l'association VACA: Vincristine, Dactinomycine (Actinomycine D), Cyclophosphamide et Doxorubicine dans le protocole CWS-81[67] .

Dans les études suivantes CWS-86 et CWS-91, le cyclophosphamide est remplacé par l'Ifosfamide, le protocole chimiothérapique associant Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Doxorubicine (VAIA).

Le groupe Italien, quant à lui, va remplacer son protocole (VAC) Vincristine, Dactinomycine et Cyclophosphamide adopté dans l'étude RMS-79[68] par le protocole VAIA dans l'étude RMS-88. Finalement, dans les 2 pays le protocole VA (Vincristine, Dactinomycine) sera adopté dans les études CWS-96 et RMS-96 pour les patients à faible risque définis comme ceux qui ont:

1. Une histologie favorable: à cellules embryonnaires ou à cellules fusiformes
2. Pas d'invasion tumorale locale, ganglionnaire ou à distance (T1N0M0) et
3. Une tumeur complètement réséquée (Groupe 1 de l'IRS).

Dans les atteintes métastatiques, les patients vont bénéficier du protocole européen MMT4 ("*Malignant Mesenchymal Tumors*") associant Carboplatine, Epidoxorubicine, Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Etoposide (CEVAIE) suivi dans certains cas par de fortes doses de Melphalan (200mg/m²) avec apport de cellules souches autologues du sang périphérique[69]. L'ensemble des protocoles durant entre 22 et 27 semaines.

Des essais ont montré qu'une chimiothérapie incluant la vincristine, actinomycine-D, cytoxan, adriamycine [VACA] ne fournit aucun avantage en terme de survie par rapport à une chimiothérapie à base des trois médicaments (VAC) pour les patients ayant un groupe III ou un groupe IV. [70]

Dans notre étude, 71,4 % des malades ont reçu une chimiothérapie selon le protocole IVA de la SIOP TMM 95. Et 14,3% ont reçu une chimiothérapie plus agressive à base d'CEV/IVE/IVA, cette cure peut être expliquée par le fait que ces malades avaient des tumeurs très localement avancées.

Dans l'IRS IV, les résultats de ces études n'ont pas objectivé de différence entre IVA, IVE et VAC (taux de survie à 3 ans était respectivement à 74%, 76% et à 74% $p=0,42$)[11, 71].

Dans notre série nous avons comparé aussi le taux de survie chez les enfants qui ont reçu une chimiothérapie à base d'IVA et ceux qui ont reçu des cures CEV/IVE/CEV. La survie médiane était respectivement de 30 mois (IC 95%, de 22 à 37 mois) et de 6,5 mois (IC à 95%, de 0 à 15 mois). $P=0,01$

➤ Protocole TMM95 (*figure 18*)

- chimiothérapie initiale par 3 cures d'IVA
- évaluation
- réponse > 50%: 3 IVA puis évaluation
 - rémission complète: stop traitement
 - pas de rémission complète: 3 IVA et traitement local
- réponse < 50%: chimiothérapie par CEV-IVE-CEV puis évaluation
 - rémission complète: IVE-CEV-IVE
 - pas de rémission complète: IVE-CEV-IVE et traitement local

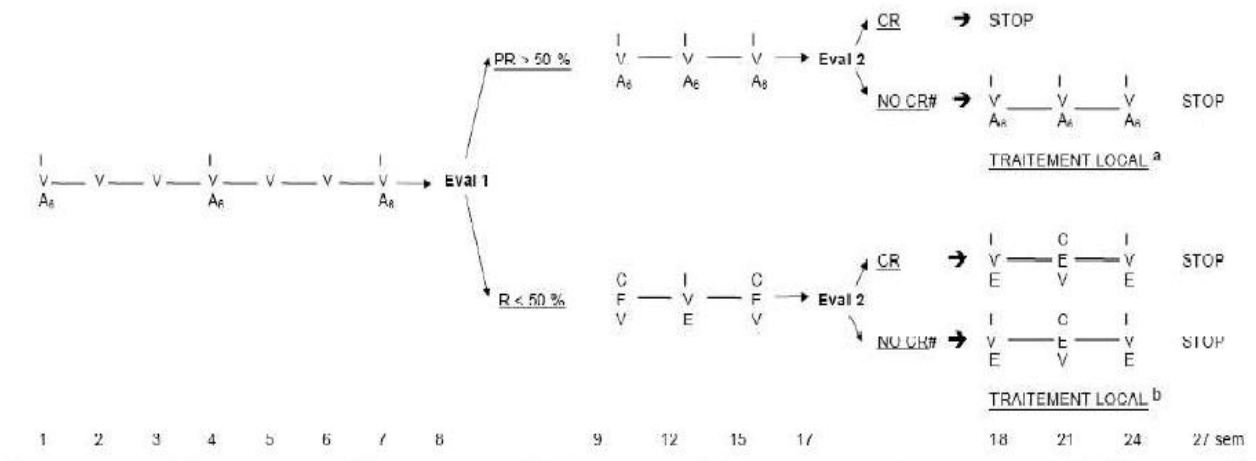


Figure 18: protocole MMT 95

Nous allons plus particulièrement détailler les protocoles de chimiothérapie IVA qui semble actuellement supplanter les autres protocoles de chimiothérapies (protocole MMT 84 et MMT 89).

Le protocole IVA6 combine Ifosfamide 3g/m² à J1 et J2, Vincristine 1.5mg/m² à

J1 avec une dose maximale de 2mg et Dactinomycine à la dose de 1.5mg/m² à J1 avec une dose maximale de 2mg. Le nombre de cures va dépendre du stade tumoral et du protocole en cours. Il est répété toutes les 3 semaines avec une durée totale de traitement de 10 à 18 semaines selon les protocoles.

IVA9 comprend: Ifosfamide 3g/m² à J1 et J3, Vincristine 1.5mg/m² à J1 et Dactinomycine: 1.5mg à J1

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

Enfin les cures CEV et IVE comprennent :

- Pour l'association CEV: Carboplatine 500mg/m² à J1,
Epirubicine 150mg/m² à J1
Et Etoposide: 200mg/m² à J1 et J3,
- Et pour la cure IVE: Ifosfamide 3g/m² à J1 et J3,
Vincristine: 1.5mg/m² à J1 et
Etoposide 200mg/m² à J1 et J3.

Elles sont répétées toutes les 3 semaines avec une durée totale de traitement de 27 semaines. [72]

Les conséquences tardives de la chimiothérapie sont essentiellement dépendantes des doses cumulatives reçues. Les complications les plus habituelles sont représentées par la leuco-thrombopénie, nausées, vomissements, alopecie et qui sont généralement réversibles après l'arrêt du traitement ou après révision de la posologie. Le risque lié aux alkylants (cyclophosphamide et ifosfamide) est essentiellement celui de la stérilité masculine. Le risque lié aux anthracyclines (Adriamycine, épidriamycine) est cardiaque. [1]

Dans l'étude menée par le groupe allemand CWS 91, 6 parmi les 441 malades inclus ont décédé par iatrogénicité (5 par infection ou sépsis et 1 par une cause inconnue). [12]

Dans l'étude de l'IRS IV ,90% des malades ont présenté une toxicité hématologique, 55% ont présenté des infections sévères et 2% ont présenté une toxicité rénale .[11]

Actuellement l'EPSSG opte pour l'IVA en raison du très faible risque de néphrotoxicité de l'ifosfamide pour une dose cumulée de 60mg/m², en outre des donnée récente informe que le risque de toxicité gonadique est moindre que celui du cyclophosphamide[73].

Dans notre série, 42,9% des malades n'ont pas eu d'incidents, et 23,8% ont présenté une toxicité hématologique.

Malgré l'efficacité prouvée de la thérapie multimodale moderne (MEGATHERAPY) pour les rhabdomyosarcomes, la survie des enfants avec un stade 4 et groupe IV (rhabdomyosarcome métastatique) ou en rechute est extrêmement faible [62].

Les nouveaux traitements ont été utilisés dans le but d'améliorer la survie de ces patients à haut risque. Combinaisons d'une chimiothérapie intensive multi-agents qui inclue des combinaisons de médicaments efficaces et des facteurs de croissance hématopoïétique ont été utilisés comme thérapie de sauvetage [74]. Plus récemment, " mégatherapy " suivie d'une autogreffe de sauvetage sur les cellules souches a été étudié [75] [76]. Des stratégies ont inclus la chimiothérapie à haute dose avec [77, 78] ou sans irradiation corporelle totale. La plupart des protocoles de mégatherapy ont inclus Melphalan à forte dose, ce qui a fait preuve d'une activité contre le rhabdomyosarcome in vitro et in vivo [79] [80]. Traitements hybrides avec un traitement d'induction intense suivie d'un traitement de consolidation à haute dose ne sont pas, cependant, l'amélioration des résultats des patients atteints de maladie métastatique.[81]

Des nouveaux protocoles ont été testés chez des patients atteints de rhabdomyosarcome métastatique, ces nouveaux protocoles réduisent l'intervalle entre les cures et proposent un traitement d'entretien, et ils sont peut être prometteurs.

La thérapie ciblée est étudiée actuellement en association avec la chimiothérapie chez les patients présentant une récurrence ou un rhabdomyosarcome métastatique. [58]

3.2. Control local par la chirurgie

La chirurgie première est envisagée pour les tumeurs de petit volume, facilement accessibles, comme les tumeurs para testiculaires. La qualité de la résection est évaluée par un examen histologique des limites de la pièce opératoire. On définit ainsi le stade post-chirurgical qui détermine, en partie le traitement secondaire. (Voir annexe 4 : classification post-chirurgicale des rhabdomyosarcomes). [1]

Une étude italienne a été menée par Giovanni et al. Dans le but d'analyser l'influence de la chirurgie initiale (biopsie versus résection avec résidu macroscopique), sur des patients portant des RMS stade III de l'IRS. Parmi les 394 cas évalués, 323 ont eu une biopsie et 71 une résection chirurgicale avec résidu macroscopique (Debulking operation). Les résultats étaient les suivants :

- la survie globale à 5ans était de 68.4% pour la biopsie et 72.6% pour la résection ($p=0.38$).
- la survie sans récurrence était de 56.5% après biopsie et 61.7% après résection ($p=0.41$).

Les résultats n'ont pas significativement changés quand il a été considéré d'autres variables tel que le site primitif du RMS, sa taille et son histologie ; bien que pour les patients >10ans la résection a semblé être un peu plus bénéfique que la biopsie puisque la survie globale était de 62% après biopsie et de 83.1% après résection ($p=0.06$). La survie sans récurrence était aussi meilleure, puisqu'elle faisait 49.7% après biopsie et 72.8% après résection.

La conclusion est qu'il n'y a pas un avantage significatif à la résection par rapport à la biopsie. La biopsie, qui est moins agressive, semble être la meilleure option pour les patients stade III de l'IRS. [82]

La chirurgie initiale était dans le passé, l'approche de choix particulièrement pour le groupe IRS, dont le système de classification est basé sur un essai systématique d'une chirurgie première. Toutefois, grâce à une chimiothérapie première efficace, cette stratégie évolue et la plus part des groupes européens ne recourent à la chirurgie initiale que si l'imagerie TDM ou IRM montre que la résection complète est dénuée de morbidité fonctionnelle et esthétique. Une chirurgie initiale étendue aux tissus ou organes sains n'est plus acceptable si une autre stratégie peut permettre une survie à long terme comparable. [16]

Les formes para testiculaires font l'exception, avec souvent un traitement chirurgical d'emblée précédant la chimiothérapie. [31]

Dans notre étude, 17 patients ont eu une chirurgie, dont 3 étaient des résections complètes, 6 ont eu une résection avec un résidu microscopique et 6 ont eu une résection avec un résidu macroscopique. Pour les autres patients opérés, ils ont eu juste une biopsie.

Une réintervention avant la chimiothérapie n'est envisageable que si le chirurgien considère pouvoir réaliser une exérèse complète sans conséquence fonctionnelle. Le curage ganglionnaire lombo-aortique est justifié dans les RMS para testiculaires lorsque l'on observe des images ganglionnaires douteuses à l'imagerie.

Une chirurgie secondaire après chimiothérapie peut être nécessaire pour traiter localement les tumeurs n'ayant pas suffisamment réagies au traitement. Ses indications dépendent de la localisation de la tumeur. Elle doit être aussi conservatrice que possible, quel que soit le site. Une discussion entre chirurgie post-chimiothérapie et irradiation est systématiquement posée, et on doit toujours prendre en compte les séquelles possibles de chaque alternative. S'il persiste, après la chimiothérapie ou la radiothérapie, une image radiologique d'une masse résiduelle, une chirurgie secondaire (2ème look) peut être indiquée. Elle permet de vérifier la nature de cette masse : tissu cicatriciel ou tissu tumoral.[1]

Le moment optimal pour la chirurgie différée est controversé. Normalement elle est réalisée une fois la réponse maximale obtenue par chimiothérapie. Dans des protocoles européens (allemands, italiens) ou américains, cette chirurgie est anticipée et le traitement local est réalisé avant l'obtention d'une réponse maximale. Cette chirurgie différée peut être aussi discutée pour les métastases.[16]

Les complications de la chirurgie sont liées à l'emplacement de la tumeur. N'importe quel procédé impliquant la peau et le tissu sous-cutané produit une cicatrice et une perte de tissu dans la région où la tumeur en bloc est enlevée. L'expérience du chirurgien est critique en exécutant l'opération appropriée. Les dissections régionales radicales des aires ganglionnaires sont découragées en raison du lymphoedème suivants et parce qu'il n'y a aucune donnée persuasive que la dissection radicale des ganglions soit thérapeutique dans le RMS pédiatrique. La compétence est particulièrement importante dans l'exploration

chirurgicale des lésions apparaissantes. Dans la région génito-urinaire, la cystectomie totale pour des tumeurs de la vessie ou de la prostate est actuellement reportée jusqu'à ce qu'il soit clair que des cellules malignes vivantes aient persisté en dépit de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Pour les patients avec un RMS para testiculaire, le risque majeur est l'éjaculation rétrograde.[3]

3.2.1. Traitement chirurgical RMS vésico-prostatique.

La chirurgie de départ se contente d'une biopsie. Cette biopsie est réalisée par voie transrectale, par voie périnéale, par voie sus-pubienne ou endoscopique de préférence ; la chirurgie d'exérèse n'est réalisée qu'après la réduction du volume tumoral par la chimiothérapie initiale.

En cas de rétention aiguë d'urine, la pose d'un cathéter sus-pubien et d'un cathéter central ainsi que des biopsies ostéomédullaires sont réalisées dans le même temps opératoire.

3.2.1.1. Traitement radical : vésico-prostatectomie (Figure19).

Avant l'IRS III, la vésico-prostatectomie radicale était le traitement de choix des RMS à point de départ prostatique. Actuellement, les RMS à point de départ prostatique peuvent le plus souvent faire l'objet d'un traitement conservateur selon la forme histologique. Néanmoins, dans le cas d'un RMS alvéolaire, cette technique reste la technique de référence. [31]

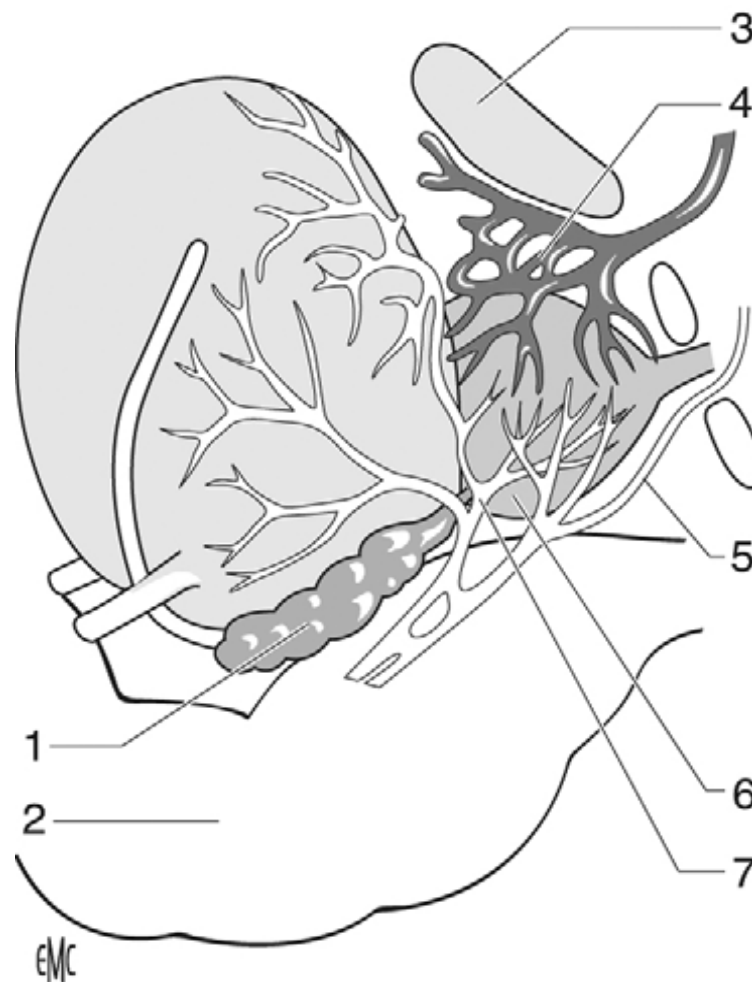


Figure 19 : Vésico-prostatectomie

1. Vésicule séminale ; 2. Rectum ; 3. Symphyse pubienne ; 4. Plexus veineux de Santorini ; 5. Nerfs érecteurs ; 6. Prostate ; 7. Plexus hypogastrique.

Les parents doivent être prévenus de l'impossibilité d'érection et de la stérilité, résultantes directes de cette intervention. Il faut aussi les avertir des troubles de continence éventuels, lorsque la résection du sphincter a été nécessaire.

Une cystoscopie peut être faite en début d'intervention, pour essayer de visualiser la limite chirurgicale qui doit être faite sur l'urètre, notamment si le sphincter peut être conservé. [31]

L'enfant est placé en position dite de la taille (figure20) ; une sonde urinaire est mise en place ; le champ est large : à la racine des cuisses jusqu'à la xiphoïde.

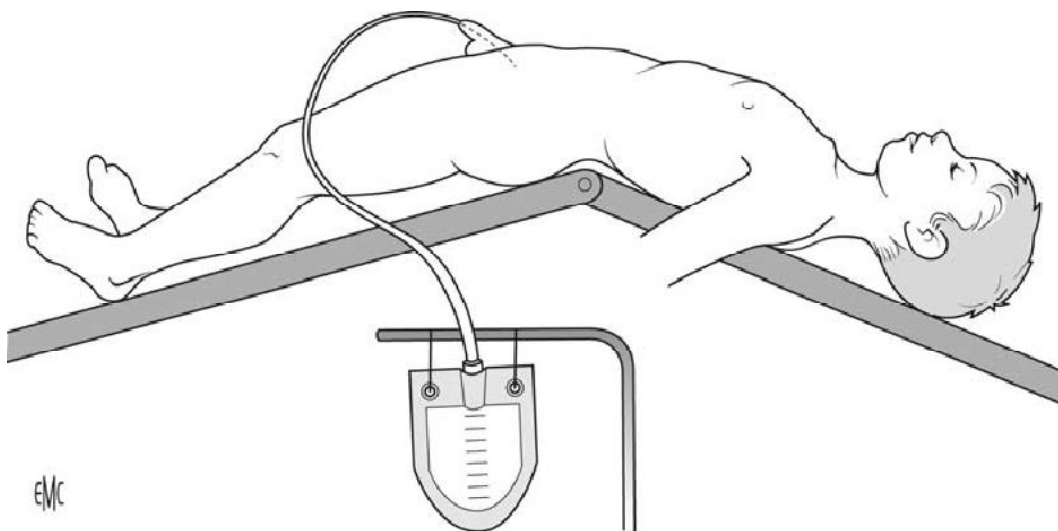


Figure20 : Bassin cambré.

On peut prendre une table orthopédique pour pouvoir casser la table à 25° à l'aplomb du pubis et mettre d'avantage la table en proclive lors du temps de la dissection de la prostate. On préfère, comme voie d'abord, la laparotomie médiane sous-ombilicale extrapéritonéale qui permet un abord péritonéal facile en cas de nécessité de dérivation urinaire avec utilisation de l'intestin comme réservoir. On commence par l'inspection et le curage des adénopathies de la chaîne hypogastrique et obturatrice ; on poursuit par la dissection de la face antérieure de la vessie et de la prostate. La vessie n'est pas tout de suite ouverte ; on incise l'aponévrose pelvienne puis on refoule les releveurs (figure 21).

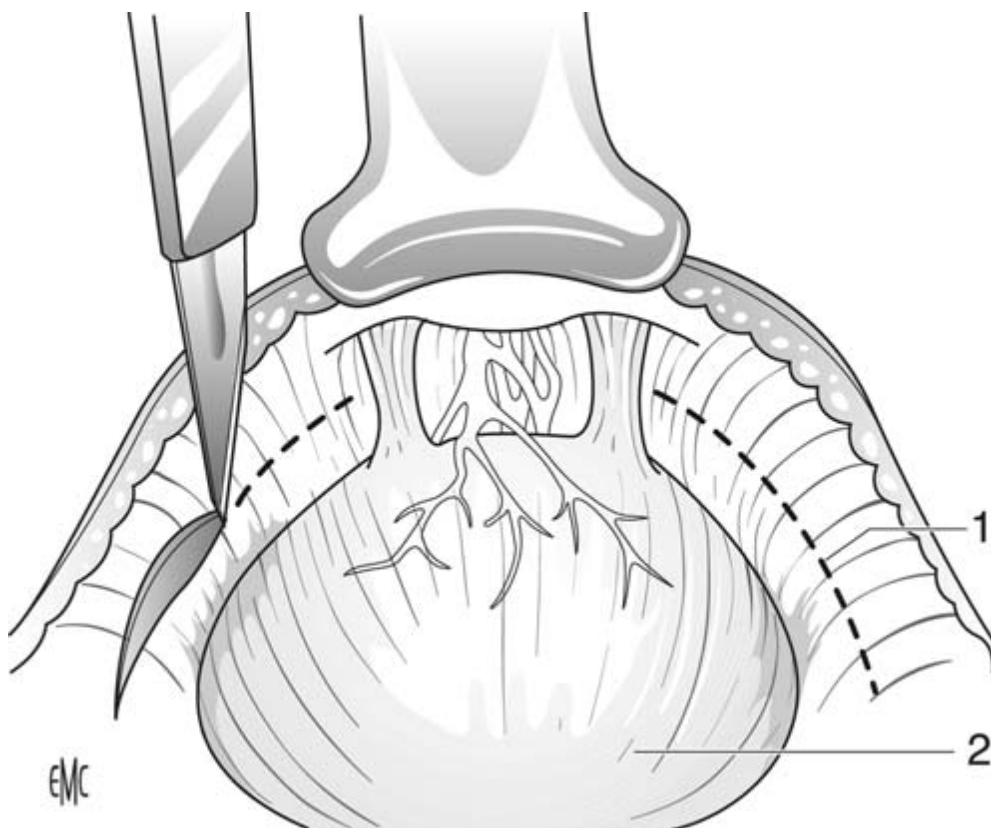


Figure 21 : Incision de l'aponévrose pelvienne (1) ; 2. Vessie

En dessous de l'aponévrose pelvienne se trouvent les lames celluluses hypogastriques dans lesquelles sont les pédicules vasculaires de la prostate avec les nerfs érecteurs. On prolonge l'incision de l'aponévrose pelvienne jusqu'aux ligaments pubo-prostatiques ; cependant, ceux-ci ne seront sectionnés qu'après avoir réalisé l'hémostase et notamment après avoir contrôlé les veines du plexus de Santorini. On prend le plexus de Santorini et les ligaments pubo-prostatiques en masse avec une pince de Duval ou de Babcock et on réalise l'hémostase en passant un point appuyé de part et d'autre du plexus de Santorini pour le ligaturer (figure 22).

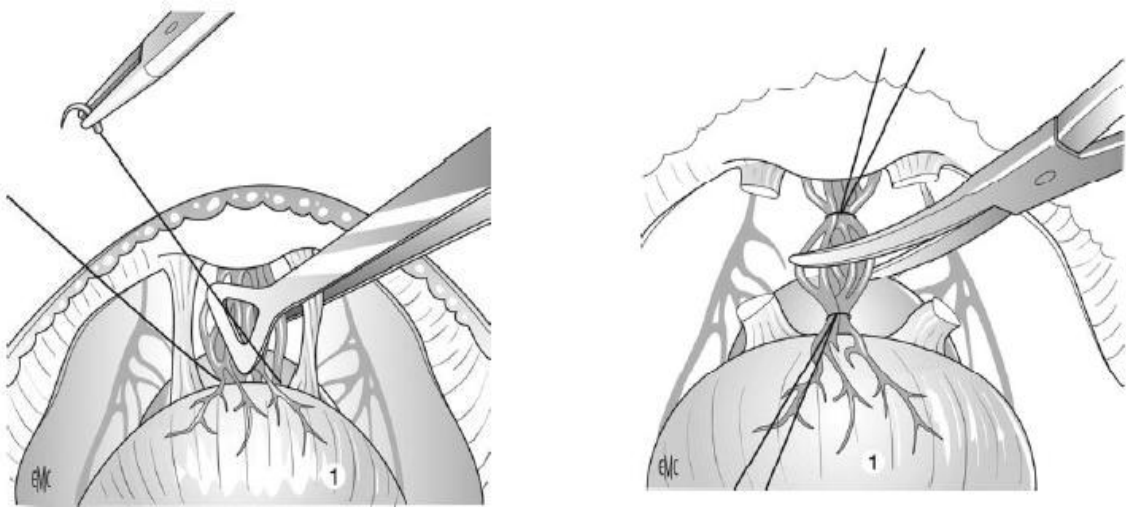


Figure 22 : Ligature et section du plexus veineux de Santorini. 1. Vessie

On évite ainsi une fuite sanguine massive ; de plus, on ne mobilise pas l'urètre en avant et on préserve ainsi la continence.

On peut ensuite palper directement la lésion et sa limite vers le bas, notamment au niveau du sphincter.

Après la section du plexus, on visualise l'urètre ; la section antérieure de celui-ci fait apparaître la sonde ; on sectionne de part et d'autre les ligaments ischio-prostatiques de Müller pour pouvoir mobiliser la partie haute de la prostate (figure 23).



Figure 23 : Section de la paroi antérieure de l'urètre. 1. Vessie.

On extérise ensuite la sonde pour ne laisser que sa partie intra-vésicale ; on place des fils repères au niveau de l'urètre vers le bas puis on complète par la section du mur postérieur de l'urètre (figure 24). [31]

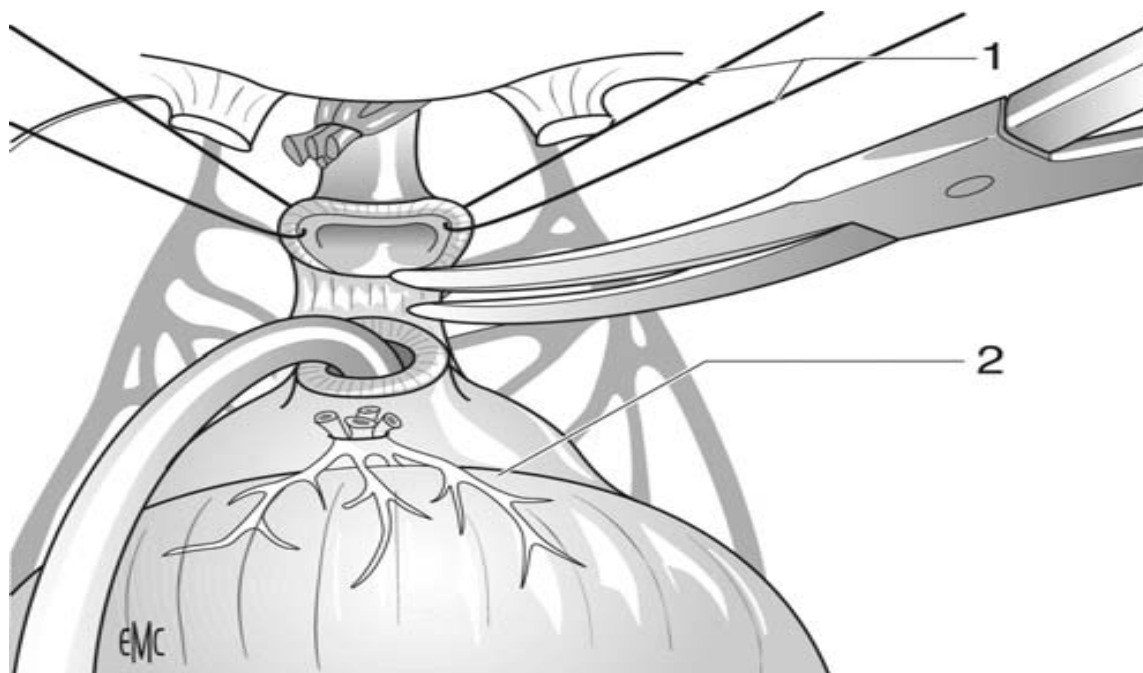


Figure 24: Section de l'urètre (partie postérieure).1.

Fils repères sur l'urètre ; 2. Col vésical.

Il s'agit là de savoir si la lésion se prolonge en arrière sur le muscle urétral et le fascia de Denonvilliers ; il faut l'emporter si celui-ci est pathologique et une biopsie extemporanée peut être réalisée. Immédiatement en arrière se trouve le rectum et à son niveau, les bandelettes vasculo-nerveuses ; si la lésion est au contact, elles risquent d'être emportées ; c'est là que les lésions de continence sont les plus importantes. Il reste ensuite à ligaturer les pédicules vasculaires prostatiques (Fig. 12) ; on sectionne ensuite le feuillet postérieur du fascia de Denonvilliers si celui-ci doit être retiré et on arrive ainsi sur les vésicules séminales et les déférents qui vont être sectionnés pour libérer complètement les vésicules séminales et libérer ainsi le bloc prostatique (Figure 25).

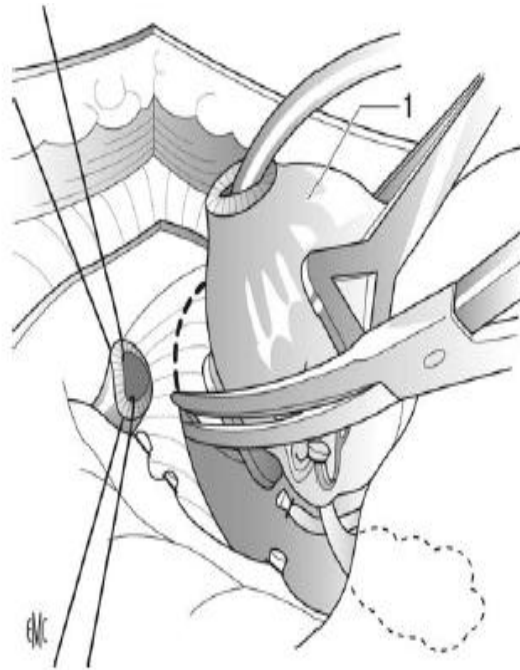


Figure 25 : Section du feuillet postérieur du fascia de Denonvilliers. 1. Vessie

La prostate n'est plus attachée que par le col vésical ; c'est lors de ce temps que l'on ouvre la vessie ; celle-ci est ouverte verticalement jusque sur la lésion au niveau du col qui est palpé, mais la section s'arrête à ce niveau (Figure 26).

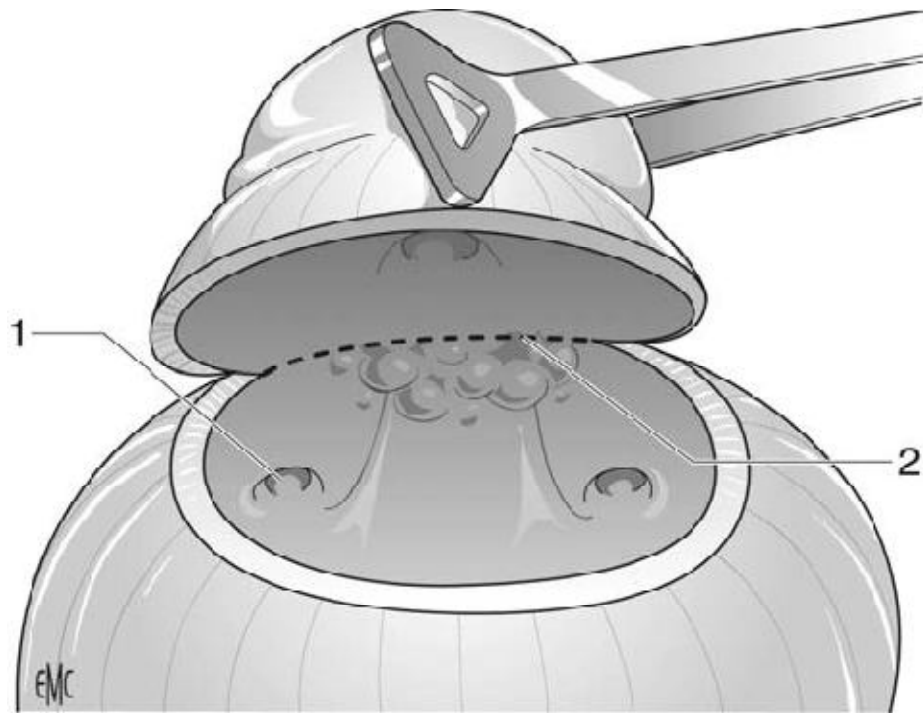


Figure 26 Ouverture de la vessie. 1. Méats urétéraux visibles après ouverture du col vésical ;
2. Section du col.

Deux fils tracteurs sont placés de part et d'autre des parois latérales vésicales. Les deux méats urétéraux sont repérés ; la vessie est inspectée dans son ensemble ; le niveau des lésions est délimité (Figure. 27). Si la lésion dépasse le trigone, les uretères sont disséqués et réimplantés plus haut pour pouvoir enlever cette partie basse de la vessie (Figure 28). On réalise une section franche de la vessie. Si la section est haute, on peut, par un artifice, réduire le calibre du col vésical en fermant en « manche de raquette » l'ouverture vésicale (Figure 29).

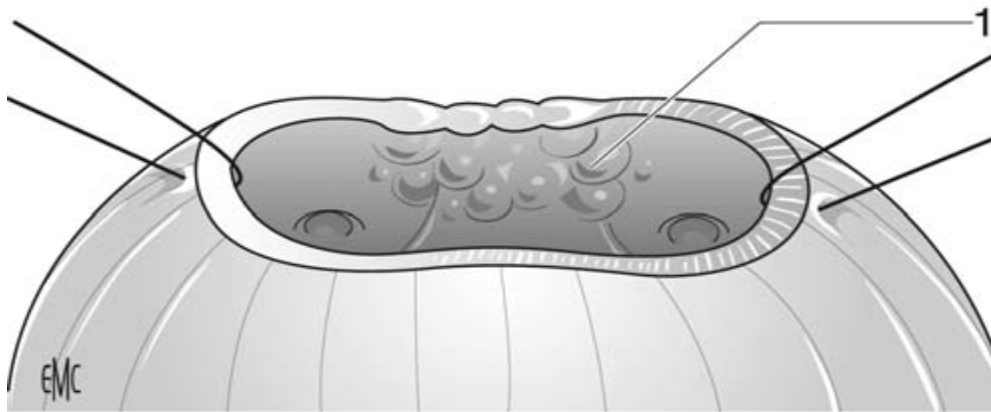


Figure 27 : Lésion encore présente (1).

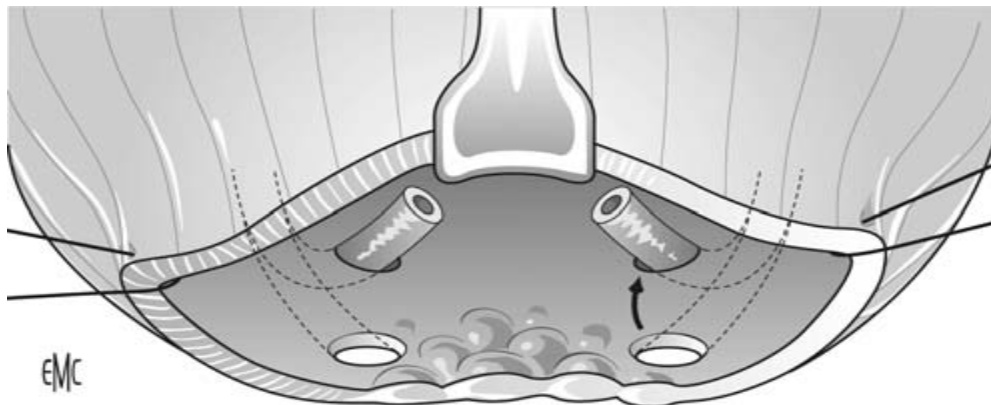


Figure 28 : Déplacement des uretères si la lésion est sur le trigone.

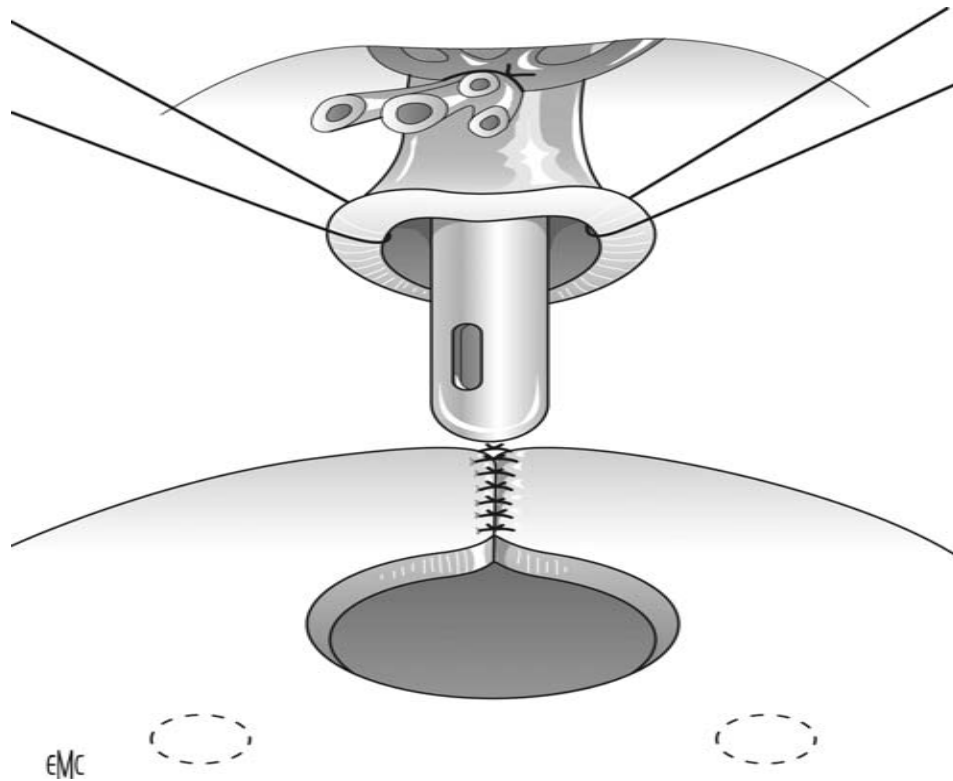


Figure 29 : Après réimplantation des uretères plus hauts.

On réalise ensuite l'anastomose uréthro-vésicale par des points séparés de PDS 4 ou 5/0 et en réintroduisant la sonde qui a été laissée en intra-urétral (Figure 30). Si une curiethérapie est envisagée en postopératoire (notamment si la lésion se prolonge plus bas sur l'urètre), les fils de curiethérapie sont mis dans le même temps et des sondes urétérales doivent être laissées en place pour éviter une anurie due à l'inflammation postbrachythérapie. Un drain de Redon est laissé en place dans la loge prostatique afin d'éviter une collection à ce niveau et un suintement hémorragique.[31].

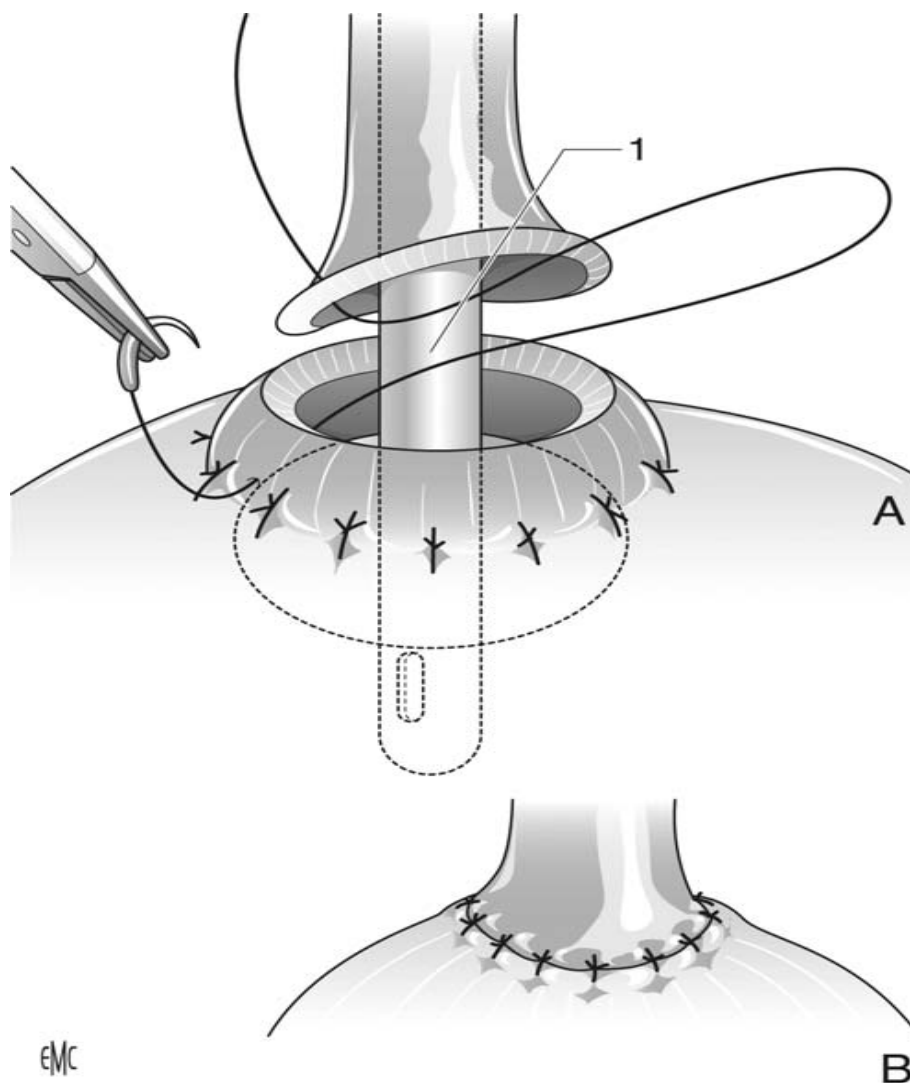


Figure 30 : A. Anastomose uréthro-vésicale. 1. Sonde vésicale. B. Anastomose terminée.

Les gaines de curiethérapie peuvent être mises et selon les résultats de l'anatomopathologie, elles seront chargées ou non en postopératoire.

3.2.1.2. Traitement conservateur vésico-prostatique.

Le bloc débute par un premier temps endoscopique pour évaluer le niveau lésionnel de l'urètre prostatique et éventuellement réaliser des biopsies à ce niveau. Des biopsies au niveau de la prostate peuvent être aussi réalisées par cette voie.[31]

L'installation est la même que précédemment ; une sonde urétrale est laissée en place après une éventuelle endoscopie.

Dans le principe du traitement conservateur, le résidu tumoral intraprostatique est laissé en place ; un traitement par des gaines de curiethérapie laissées en place autour de la lésion sera débuté par la suite.

Le traitement conservateur débute par l'exérèse des ganglions de la chaîne obturatrice et hypogastrique. Puis directement, une ouverture vésicale est pratiquée (Figure 31) ; celle-ci est inspectée, les lésions proches du col sont enlevées par la résection de celui-ci ; les uretères sont alors réimplantés plus haut, pour les protéger en vue de la brachythérapie (Figure 32). La prostate est palpée après avoir sectionné l'aponévrose pelvienne et si celle-ci n'a pas été biopsiée par voie endoscopique, on réalise la biopsie par cette voie. L'urètre est mobilisé ensuite pour une anastomose urétrovésicale avec, si la section est trop large, une réduction du col par fermeture verticale en « manche de raquette » (Figure 33). Avant de réaliser l'anastomose, on met en place les guides dans lesquels seront placés les fils de curiethérapie ; il s'agit de deux tubes placés en U, passant sur les faces latérales de l'urètre et de la prostate et sortant au niveau du périnée (Figure 34). [31]

À noter que ces fils ne doivent pas être trop postérieurs pour permettre la station assise de l'enfant ; l'anastomose est réalisée avec sonde transurétrale laissée en place (Figure 33).

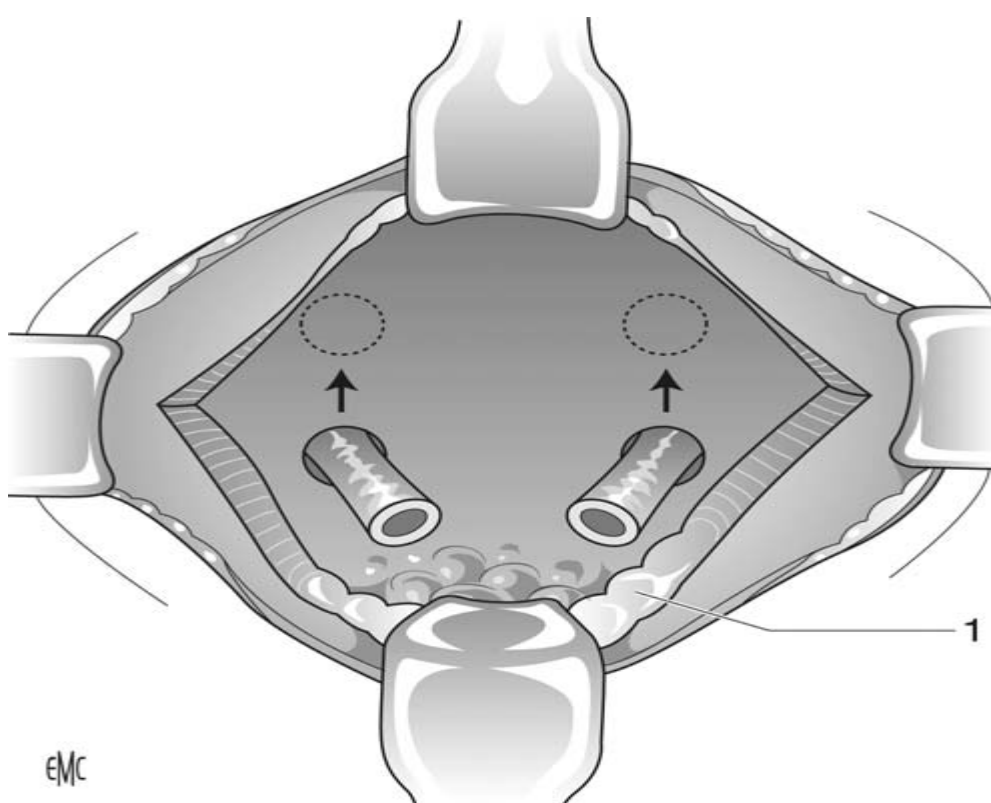


Figure 31 : Ouverture vésicale. 1. Lésion encore présente.

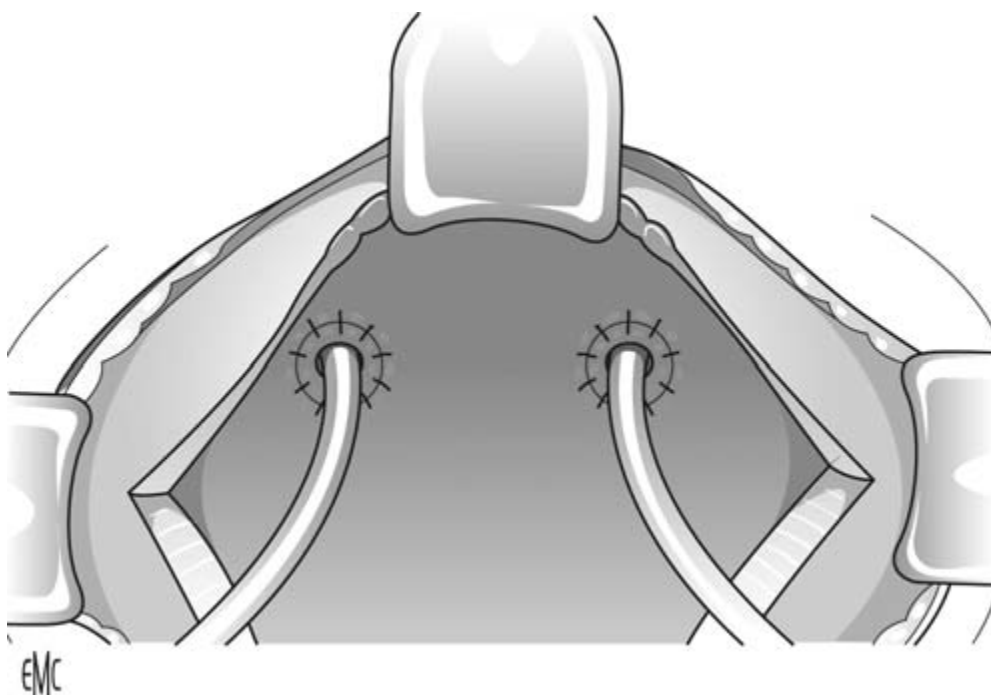


Figure 32 : Sondes urétérales laissées en place avant curiethérapie.

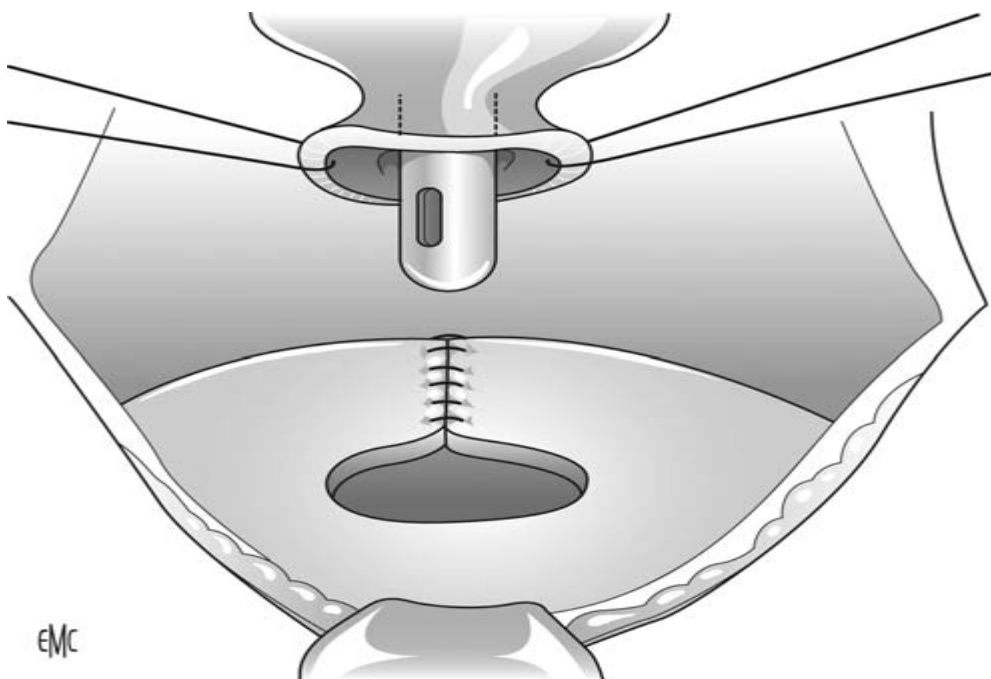


Figure 33 : Fermeture verticale en « manche de raquette ».

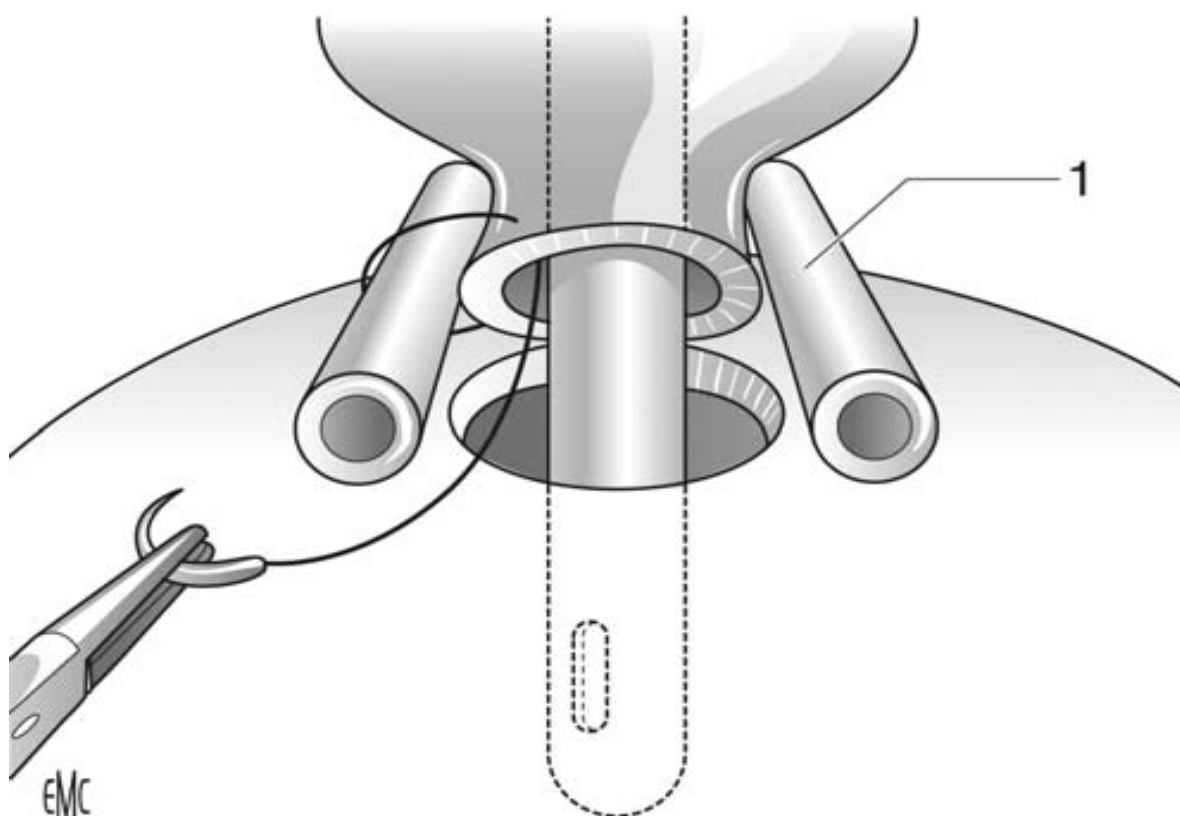


Figure 34 : Guides de curiethérapie (1).

3.2.2. Traitement chirurgical RMS purement vésical

Il convient de confier la première endoscopie à la même équipe qui fera le traitement chirurgical en vue d'établir clairement le point de départ et l'extension locale de la tumeur. Ceci est très important dans le cadre du traitement du RMS endovésical et du RMS urétral.[83]

En effet, une tumeur très envahissante localement, notamment au niveau de l'urètre, peut faire discuter un traitement radical non conservateur. Concernant la vessie, l'étude américaine IRS II a permis de montrer que les enfants ayant eu un traitement conservateur de la vessie avec une chimiothérapie néoadjuvante avaient une survie comparable (79 % de survie à 3 ans) à celle des enfants ayant bénéficié de traitements plus agressifs.

Dans l'étude nord-américaine IRS IV, le traitement conservateur n'est proposé qu'après chimiothérapie. Elle est alors réalisée si la tumeur est localisée au dôme ; elle ne peut être envisagée lorsque la tumeur est persistante au niveau des uretères ou très proche du col ou descendant bas dans l'urètre[84]. C'est d'ailleurs essentiellement cet envahissement de l'urètre qui conditionne cette chirurgie chez la fille[85] ; en effet, actuellement, une brachythérapie à ce niveau sur une tumeur initialement localisée à ce niveau ne pourrait être réalisée sans craindre une sténose complète de l'urètre.[86]

En cas de résection radicale de la vessie, on préfère réaliser, dans ce premier temps du traitement, une dérivation urinaire non continente et envisager dans un second temps, à distance, après guérison, une dérivation urinaire continente.

3.2.3 Traitement chirurgical RMS para testiculaire

Dans cette forme de RMS, le traitement chirurgical précède quasiment toujours le traitement chimiothérapique .[72]

Devant l'évocation d'un RMS para-testiculaire, devant une masse isolée, dure, testiculaire et une imagerie évocatrice, l'orchidectomie par voie inguinale est obligatoire.[16]

L'enfant est installé en décubitus dorsal ; le champ va de l'ombilic jusqu'à la racine des cuisses. La voie d'abord est dans le pli inguinal inférieur. On réalise l'ouverture du fascia superficialis, de l'orifice inguinal superficiel et l'on repère le cordon ; il n'y a aucun intérêt à réaliser un curage ganglionnaire lombo-aortique ou rétropéritonéal [87, 88]de première intention dans le cas d'un RMS para testiculaire.

Un lacs est placé autour du cordon. On pratique une mobilisation du testicule et une ouverture vers la bourse ; l'issue et le placement du testicule sur un champ sont réalisés après avoir clampé, à l'aide d'un petit clamp vasculaire, le cordon. Il est important de clamber le cordon avant toute mobilisation du testicule. L'inspection de la tumeur est réalisée ; lors de l'extériorisation de celle-ci, on note s'il existe une adhérence importante avec les enveloppes ; si c'est le cas, celles-ci sont excisées avec la tumeur. On sectionne haut le cordon après sa ligature (figure 35).[31]

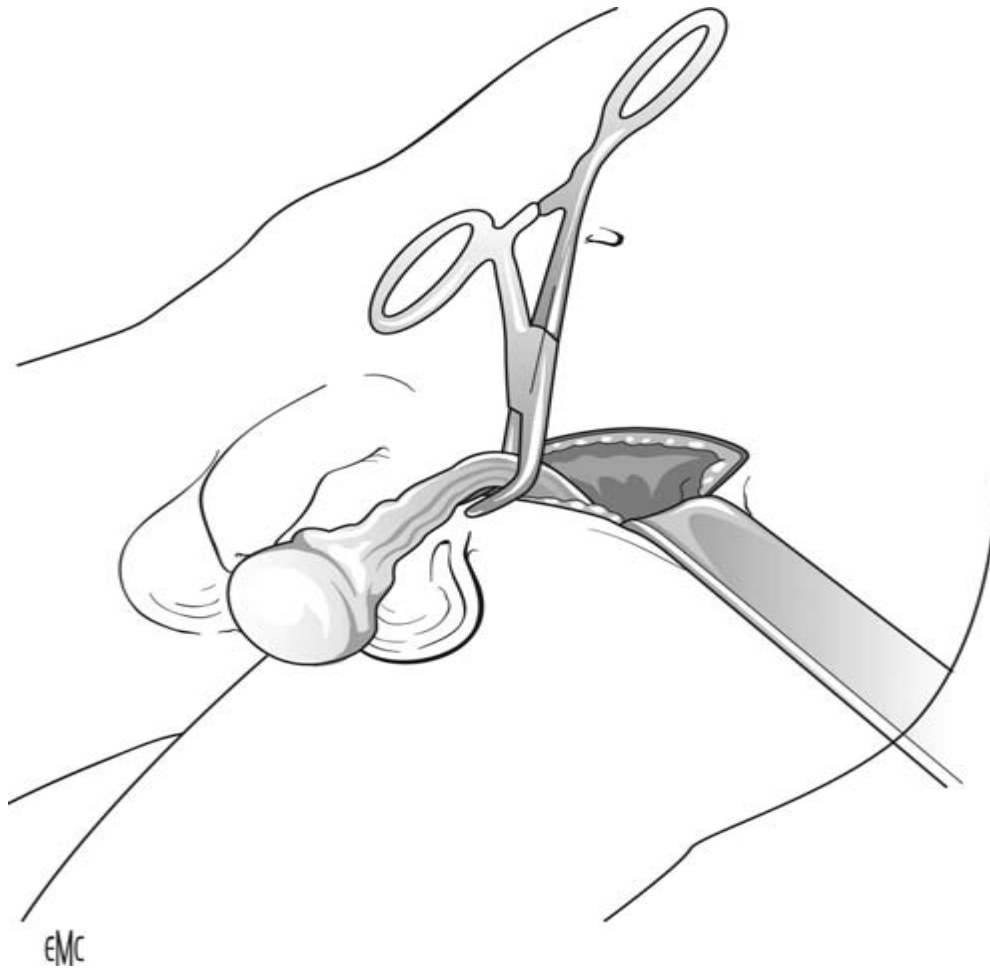


Figure 35 : Section du cordon

Si l'exérèse initiale a été réalisée par voie scrotale, il est peut-être encore d'actualité de réaliser une hémiscrotectomie[89], mais l'on discute actuellement, en France, le surtraitement de ces patients et la fixation du testicule controlatéral en inguinal pour le protéger durant la radiothérapie du site initial dans le cas d'une forme alvéolaire.

3.3.Control local par la radiothérapie

La radiothérapie pédiatrique est perçue comme une arme à double tranchant. La plupart du temps apte au contrôle local des tumeurs, elle laisse malheureusement planer une menace à long terme sur l'enfant : de nombreuses études soulignent sa responsabilité dans les retards de croissance, les déficits neurosensoriels, les perturbations cognitives, esthétiques, endocrines et l'atteinte de la fertilité[90-92] [93].

Le but de la radiothérapie, associée ou non à la chirurgie, mais toujours après chimiothérapie première, est d'obtenir le contrôle local. D'une manière générale on tentera de prévenir toute récurrence locale tout en limitant les séquelles fonctionnelles.

Après traitement initial d'un rhabdomyosarcome, deux types de situation sont à considérer avant la radiothérapie : l'irradiation d'un résidu macroscopique est différente de celle d'un résidu microscopique. Les aires ganglionnaires ne sont pas irradiées de principe.

Le site, le type histologique, la taille de la tumeur, et l'envahissement ganglionnaire sont toutes des facteurs dans l'évaluation du risque de récurrence locale ou régionale.

La radiothérapie est indiquée chez tous les patients avec un groupe 2 ou 3 avant ou à la 15 semaine, mais après une chimiothérapie initiale, cette attitude thérapeutique semble avoir la meilleure chance d'éviter toute récurrence locale.[10]

Les tumeurs d'histologie favorable complètement réséquées (groupe 1) ne nécessitent pas d'irradiation.

La radiothérapie n'est utilisée que si la réponse clinique à la chimiothérapie est incomplète ou si l'histologie est défavorable.

La radiothérapie n'est pas systématique et reste le traitement local de dernier recours : en complément de la chimiothérapie et de la chirurgie sur les foyers tumoraux résiduels incomplètement enlevés. (groupe 2 et 3) dans les formes très évoluées où elle est dirigée sur les ganglions rétropéritonéaux ou sur les métastases en particulier pulmonaires [94, 95]. Mais les séquelles inacceptables de la radiothérapie limitent son utilisation.

Il n'existe pas de consensus entre les groupes européens et l'IRS pour les indications de la radiothérapie et le moment auquel elle doit intervenir dans la séquence de traitement.

Dans l'étude du groupe allemand ,69% des malades ont eu une radiothérapie .[12]

Dans une étude menée par le groupe italien de 1979 à 1996, la radiothérapie a été donnée à 21 enfants avec un groupe II ou III. La survie sans rechute à dix ans est passée de 54% de 1979-1987 à 63% de 1988 à 1996.[96]

Dans notre étude, 28,5% des patients ont reçu la radiothérapie avec une dose moyenne comprise entre 40 et 50 Gy.

Le taux de survie à 2 ans chez les malades qui ont reçu la radiothérapie était à 66,7% par rapport à 35,9% chez les malades qui n'ont pas reçu de radiothérapie (P=0,05).

3.3.1. La radiothérapie externe

3.3.1.1. Dose et fractionnement

La plupart des auteurs préconisent des doses de 40 à 45 Gy pour un résidu microscopique et de 50 à 55 Gy pour un résidu macroscopique. Une augmentation du taux de récurrences locales est en effet observée pour des doses inférieures à 40 Gy.

Les doses utilisées dans les études les plus récentes vont de 45 à 50 Gy, chez les enfants de moins de 3 ans la dose maximale est de 40 Gy. [97]

Les recommandations de la SIOP sont : 1.5 à 2 Gy par fraction, 1 fraction quotidienne, 5 fractions par semaine.

En raison de l'efficacité de la chimiothérapie et de la meilleure connaissance des séquelles postradiques, la tendance actuelle est à la diminution de la dose totale.

L'IRS recommande de diminuer les doses administrées à 31-41,6Gy en cas de résection complète du résidu tumoral après chimiothérapie. [98]

Les patients ayant un rhabdomyosarcome embryonnaire traité par chimiothérapie avec une réduction du volume tumoral supérieure à deux tiers peuvent avoir une radiothérapie avec une dose réduite (32 Gy) [99].

Le groupe Allemand CWS administre 32Gy pour les résidus ayant bien répondu à la chimiothérapie.[98]

Les enquêteurs du groupe allemand CWS ont conclu que :

- les patients opérés avec un résidu microscopique ou macroscopique nécessitent une radiothérapie à dose complète (48 Gy). [99].
- Les patients ayant reçu une radiothérapie avant 15 semaines avaient une survie sans rechute à 85%.

Dans notre série, les patients ont reçu une radiothérapie dans un délai médian de 10 semaines.

3.3.1.2 Différentes techniques de radiothérapie[100-102]

les nouvelles méthodes de prestation de radiothérapie, y compris la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT), proton radiothérapie et la curiethérapie ont prouvé leur efficacité dans le contrôle local, et peuvent réduire les séquelles à long terme, comparativement à la radiothérapie tridimensionnelle conformationnelle.[58]

Il faut noter que dans une étude effectuée chez 490 enfants, la radiothérapie hyperfractionnée pratiquée chez 239 enfants n'a pas améliorée la survie sans maladie versus la radiothérapie conventionnelle chez 251 enfants .[103]

La radiothérapie à intensité modulée (IMRT) est une forme avancée de la radiothérapie 3D. L'intensité des faisceaux peut être ajustée afin de limiter la dose atteignant les tissus sains.

La protonthérapie permet d'augmenter la dose dans la tumeur et de protéger les organes critiques grâce aux caractéristiques balistiques de ces particules qui en raison de leur masse élevée diffusent très faiblement et déposent une quantité croissante d'énergie pour s'arrêter brutalement sous forme d'un pic appelé pic de Bragg.

Dans notre série, tous les malades ont reçu une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle guidée par l'imagerie.

Cette radiothérapie conformationnelle se base sur la réalisation des coupes scanner, acquisition en position du traitement, elle doit couvrir l'ensemble des structures anatomiques d'intérêt et transfert des images vers le système de planification de traitement pour contournage des volumes cibles et dosimétrie.

3.3.1.3 Complications [104, 105]

Les enquêteurs de l'IRS ont été incapables de réaliser une courbe dose-réponse, mais ils ont constaté une relation étroite entre l'âge et la dose, suggérant que les doses pourraient être réduites chez les jeunes, alors que les enfants plus âgés doivent avoir des doses plus élevées[70]

Alors les complications sont fonction de la dose délivrée :

- Pour les faibles doses (30 grays) les effets secondaires sont négligeables.
 - Pour des doses plus fortes, un certain nombre de complications peuvent survenir:
- **Complications digestives:**
 - Intolérance précoce : nausées, diarrhées
 - Sigmœidite radique exposant à la perforation
 - Lésions de l'intestin grêle à type de sténose.

- **Complications urinaires :**

- Fibrose rétro péritonéale obstruant l'arbre urinaire.
- Néphropathie radique avec ou sans hypertension artérielle.

- **Complications hématopoïétiques :**

- Altération irréversible du capital hématopoïétique limitant l'application d'une chimiothérapie ultérieure en cas de rechute.

- **Complications osseuses :**

- *modifications des textures de l'os*. L'os a un aspect moucheté avec des zones d'hyper calcification, d'ostéoporose (lésions de radionécrose) donnant un os fragile difficile à consolider en cas de fracture.
- *ralentissement de la croissance* due à l'irradiation des cartilages de croissance:
- **au niveau de la colonne vertébrale**, les scolioses sont importantes si l'irradiation n'est pas symétrique ; sinon, elle est modérée mais favorisée par les radiolésions des muscles adjacents. La cyphose est plus fréquente. Ces lésions peuvent s'aggraver à la puberté et nécessiter une kinésithérapie et des mesures orthopédiques.
- **os longs** : le raccourcissement est inesthétique et très gênants aux membres inférieurs.

- **Complications sur les parties molles**

- Les scléroses et les atrophies favorisent les séquelles orthopédiques.

- **Au niveau du testicule**

- une irradiation permet une puberté mais l'azoospermie est définitive.

- **néoplasme malin secondaire (NMS) :**

- le risque de développer un NMS est multiplié par 20 chez les patients ayant survécu après traitement. La radiothérapie est surtout responsable de tumeur secondaire des tissus mous et osseux. Ce risque dépend de la dose administrée et de certaine susceptibilité génétique (la neurofibromatose, xéoderma pigmentosum et le Sd de Li- Fraumeni). (Tableau 16) [104, 105]

	Heyn et al. [105]	Scaradavou et al [104]
Nombre de cas	1026	210
Stade IRS	II et III	II, III et IV
Nombre de NMS	22	7.
Tumeur solide	9	4
Leucémie aigue 5 3	5	3
Incidence cumulative	1,7%	6%
Dose administrée	40Gy	40Gy

Tableau 16 : incidence des NMS selon Heyn et Scaradavou

3.3.2. La curiethérapie

La curiethérapie en cancérologie pédiatrique a fait l'objet de rares publications, le plus souvent limitées à des institutions spécialisées. Les techniques rapportées, les modalités de la curiethérapie (à bas débit de dose, à haut débit de dose, à débit pulsé), les doses et les indications varient en fonction des centres. Les avantages de la curiethérapie sont liés aux caractéristiques

balistiques, permettant de délivrer des doses élevées dans la tumeur en protégeant les tissus sains environnants.

Une importance croissante est accordée actuellement pour limiter les séquelles fonctionnelles et esthétiques dus à la résection chirurgicale et à l'utilisation des doses élevées ou de grands volumes lors de la radiothérapie externe, d'où l'intérêt de la curiethérapie qui doit être utilisée comme un traitement d'appoint ou après la radiothérapie externe. [70]

La curiethérapie reste la technique optimale pour l'obtention du meilleur control local grâce à ses caractéristiques physiques et aux possibilités actuelles d'optimisation avec l'évolution de la technologie et la miniaturisation des sources, La radiothérapie externe, y compris avec modulation d'intensité(RCMI), reste incapable d'obtenir ces résultats.

Le développement de l'imagerie par tomodensitométrie et surtout de l'IRM, malgré son accès limité au Maroc, conduit à une meilleure définition des volumes d'intérêt que sont la tumeur et les organes critiques

L'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle et de l'optimisation dosimétrique en curiethérapie améliorent les résultats carcinologiques, L'étude française (STIC) sur la curiethérapie tridimensionnelle a atteint son objectif principal, réduire les complications de la radiothérapie conventionnelle.

Le traitement local est nécessaire uniquement si une tumeur résiduelle est détectée après la chimiothérapie, Par conséquent, curiethérapie peut non seulement être proposée comme une alternative à la radiothérapie externe, mais aussi à la chirurgie.

La curiethérapie, utilisée comme méthode de rayonnement des tumeurs accessibles (vagin, vessie, prostate,) et de petit volume associée à la chimiothérapie et à la chirurgie, donne de bons résultats.

Les tumeurs à histologie favorable complètement réséquées ne nécessitent pas d'irradiation. La radiothérapie n'est utilisée que si la réponse clinique à la chimiothérapie est incomplète. Utilisée seule ou en complément d'une exérèse chirurgicale incomplète, la radiothérapie permet d'obtenir le contrôle local ou consolider celui obtenu par la chimiothérapie.

Les limites de la curiethérapie dépend du site et de la taille de la tumeur, les tumeurs de plus de 40 mm après la chimiothérapie ne sont pas candidats pour la curiethérapie exclusive, Dans cette situation, la chirurgie ou la radiothérapie externe (ou les deux) doivent être considéré en combinaison avec la curiethérapie, en fonction de l'accessibilité de la tumeur. [106]

Dans le cas d'une régression tumorale marquée après la chimiothérapie, la curiethérapie peut être considéré comme le seul traitement sans chirurgie combinée, surtout si la taille de la tumeur est compatible avec curiethérapie seule, ce traitement peut être utilisés dans une ou plusieurs sessions, Cette stratégie peut prévenir les complications possibles avec un faible taux .[107]

Comparé à la radiothérapie externe, la curiethérapie Augmente la chance d'obtenir un bon contrôle local avec une diminution de la probabilité de complications tardives, en particulier la croissance des os et des organes.

Une expérience préliminaire dans les centres ayant une expertise en curiethérapie pédiatrique ont démontré un excellent contrôle local en utilisant cette techniques.[108, 109]

3.3.3 L'attitude de la SIOP

A toujours été de chercher à diminuer l'intensité du geste local en jouant au maximum la carte de la chimiothérapie. Un travail rétrospectif a été effectué entre l'IRS, la SIOP, le groupe allemand et le groupe italien. Les attitudes étaient différentes quant à la radiothérapie (pas de radiothérapie si rémission complète après chimiothérapie dans le cas de la SIOP). [110] Le taux de survie globale est identique entre les différents groupes (88%). Il existe un taux de rechute de 36 % dans l'étude SIOP *versus* 7 % pour l'IRS et 13 sur 15 rechutes dans l'étude SIOP apparaissent chez des enfants non irradiés en première ligne *versus* 2 sur 15 chez des enfants irradiés. Dans cette expérience SIOP, 25% des enfants guéris l'ont été sans irradiation et donc avec moins de séquelles que ce qui est décrit avec l'attitude de l'irradiation systématique de l'IRS [111]. Certes, le poids psychologique de la rechute doit être considéré.

3.3.4 L'attitude actuelle pour l'IRS

Est de diminuer la dose d'irradiation et d'utiliser les nouvelles techniques. L'IRS recommande l'irradiation des chaînes lombo-aortiques et iliaques pour les groupes II, III et IV à raison de 40 à 50 grays réparties sur 4 à 6 semaines[112] . Faut-il irradier le groupe II dont le curage atteste la disparition complète des cellules tumorales après chimiothérapie? La question reste ouverte[88]. La radiothérapie n'est pas utilisée dans le groupe I de l'IRS puisqu'il a été

démontré qu'il n'y a aucune différence significative entre la radiothérapie adjuvante et la polychimiothérapie de type VAC. Dans les autres groupes, la radiothérapie permet d'obtenir de bons résultats en association avec la polychimiothérapie [113]. Les dernières recommandations de l'IRS incitent à irradier le groupe I dont l'histologie est alvéolaire, vu le taux de récurrences pour ce sous groupe.[114]

Groupe		
Groupe I	Embryonnaire	Pas de radiothérapie.
	Alvéolaire	36 Gy sur le volume pré chimiothérapie.
Groupe II	N0	36 Gy sur le volume pré chimiothérapie.
	N1	41.4 Gy sur le volume tumoral et ganglionnaire pré chimiothérapie.
groupe III		50.4 Gy: • Avec réduction à 36Gy si bonne réponse à la chimiothérapie et tumeur non invasive. • Sans réduction si tumeur invasive.
groupe IV		Idem aux autres groupes en incluant les sites métastatiques (si contraintes respectées) Exception pour les métastases pulmonaires (15Gy si l'âge est supérieur ou égal à 6ans et 12Gy si l'âge est inférieur à 6 ans)

Tableau 17:dose de la radiothérapie en fonction du groupe de l'IRS (COG)

3.4.La stratégie thérapeutique

Actuellement, la plupart des rhabdomyosarcomes sont traités par la chimiothérapie première afin de diminuer la tumeur localement et de limiter donc le geste chirurgicale ou la radiothérapie complémentaire. [16]

Etudes de l'INTERGROUP RHABDOMYOSARCOMA STUDY IRS

En raison de la rareté relative de cette affection, trois groupes qui travaillent sur les cancers pédiatriques se sont rejoints en 1972 : le Children's Cancer Study Group, le Pediatric divisions of the southwest oncology group et le Cancer and Acute leukemia group B ; pour créer l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRSG), dont les protocoles forment maintenant l'exemple du traitement moderne du rhabdomyosarcome dans les Etats-Unis.

Avec les différentes modalités de thérapies combinées (la survie ,a spectaculairement améliorée en passant de 25% avant 1970 à 75% en 2001 (IRSG Iv). [7] Jusqu'à maintenant, l'IRS a conçu, conduit, et analysé quatre épreuves consécutives (IRS-I : de 1972 à 78 ; IRS-II : de 1978 à 84 ; IRS-III : de 1984 à 91 et IRS-IV : de 1991 à 97).

L'étude IRS I [115, 116] ne montre pas de bénéfice à l'irradiation post-chirurgicale des tumeurs du groupe I (voir annexe 4) en complément à une chimiothérapie de type VAC. Pour celles du groupe II, une chimiothérapie VA pendant un an est aussi efficace que le VAC quand elle est combinée à la radiothérapie ; pour les groupes III et IV, l'adjonction de l'adriamycine avec VAC n'apporte pas de bénéfice supplémentaire aux patients qui ont une irradiation étendue.

Dans l'IRS II, la dose-intensité de VAC et adria-VAC a été augmentée. Les résultats de l'IRS II peuvent être résumés comme suit : dans le groupe I, une randomisation entre douze mois de chimiothérapie VAC versus VA ne montre pas de différence significative, pour le groupe II, une radiothérapie est réalisée avant la randomisation ; entre les deux types de chimiothérapie, il n'y a pas non plus de différence observée ; en ce qui concerne les groupes III et IV, un traitement comportant un protocole d'irradiation suivi d'une randomisation VAC versus adria-VAC ne montre pas de différence entre les deux bras.

En résumé [62], selon IRS I : groupe I (VAC+radiothérapie=VAC), groupe II (VA pendant 1 an+radiothérapie=VAC+radiothérapie), selon IRS II : il n'y a pas de différence significative pour : groupe I (randomisation VAC versus VA), groupe II (radiothérapie puis randomisation VAC versus VA), groupe III et IV (radiothérapie puis randomisation VAC versus adria-VAC).

L'IRS III proposait de répondre à deux questions : l'intensité du traitement peut-elle être réduite pour les histologies de bon pronostic, groupe I et II ? L'intensification empêche-t-elle la progression dans les groupes III et IV ?

La classification histologique est fonction du caractère favorable (embryonnaire) versus défavorable (alvéolaire).

En résumé, cette étude a proposé les stratégies thérapeutiques suivantes : histologie favorable, groupe I : vincristine, actinomycine pendant un an ; histologie favorable, groupe II : VA pendant un an +radiothérapie versus VA+adriamycine pendant un an avec radiothérapie locale dans les deux bras pour évaluer l'effet de l'adriamycine ; histologie favorable, groupe III et IV : VAC-cisplatine versus VAC+cisplatine+VP16 avec irradiation dans tous les cas ; groupes I et II à histologie défavorable : ils sont traités par adria-VAC et cisplatine puis radiothérapie versus IRS I (VAC+radiothérapie).

Les résultats de cette étude ont montré, pour les groupes à histologie favorable :-pour les groupes I, les résultats du VA pendant un an sont aussi bons que ceux du VAC ou du VA de l'IRS II ;-pour les groupes II, l'addition de l'adriamycine au protocole vincristine-actinomycine n'améliore pas les résultats obtenus ;-pour le groupe III, l'addition du cisplatine ou de l'association cisplatine et etoposide n'apporte aucune amélioration par rapport au VAC ;-dans le groupe IV, aucun protocole n'a amélioré le taux de réponses complètes ou de rémissions globales obtenu avec le VAC standard ;-pour les tumeurs à histologie défavorable groupe I et II : l'administration du cisplatine améliore la survie de manière significative (survie sans récurrence (SSR) à 71% versus 59%).

Les objectifs thérapeutiques principaux de l'IRS IV étaient de comparer l'efficacité de trois régimes de drogue [vincristine, actinomycine, cyclophosphamide (VCA) ; vincristine, actinomycine, ifosfamide (VAI) ; vincristine, ifosfamide, etoposide (VIE)] aussi bien que deux types de radiothérapie (conventionnelle et hyperfractionnée). Cette épreuve randomisée s'est inscrite 838 patients. La survie sans récurrence à trois ans (SSR) et le taux de survie global pour le RMS étaient de 77% et 86%, respectivement. [11]

L'étude a démontré que le VAC était autant efficace que les thérapies basées sur l'ifosfamide. Les patients avec les tumeurs para testiculaires du groupe I ont reçu seulement la thérapie VA. La SSR estimée était de 81% à 3 ans. Treize des 19 rechutes étaient locales ou régionales, avec un taux élevé de rechute pour les patients plus de 10ans, indiquant la nécessité du prélèvement des ganglions lymphatiques dans ce group.[88]

La SSR globale pour les patients inscrits sur IRS-IV n'a pas différé de celle vue dans l'IRS III. La SSR a été améliorée pour ceux avec les tumeurs embryonnaires ($P = 0.02$), mais pas pour ceux avec des RMSA. L'amélioration a été limitée à certains sous groupes de tumeurs embryonnaires, y compris ceux qui étaient résecables, les tumeurs de la tête et du cou du groupe III, les tumeurs génito-urinaires (excepter la localisation vessie prostate), et les tumeurs du groupe I ou II à sites défavorables. [32]

Plus tard, l'IRS a exécuté un essai pilote de l'intensité d'aklylant à haute dose. Cette épreuve n'a montré aucun avantage par rapport au cyclophosphamide à haute dose. [117]

La SSR à trois ans était pareillement inchangée parmi des patients présentant la maladie métastatique au diagnostic, pour qui une des trois fenêtres de la phase II ont été utilisées [vincristine + melphalan (VM) ; ifosfamide + l'etoposide (IE) ; ifosfamide + la doxorubicine (ID)], bien que le traitement sur le bras de VM a semblé être associé à des résultats légèrement plus mauvais que le traitement sur l'un ou l'autre des deux autres bras, ceci est peut-être dû à la toxicité hématologique cumulative avec le melphalan.[118, 119]

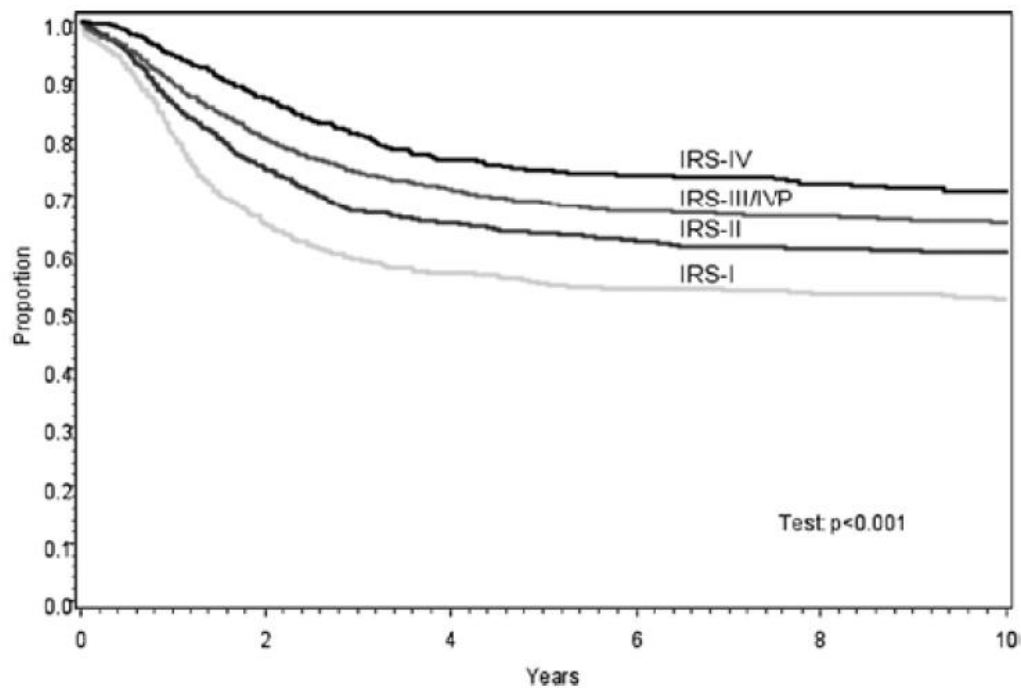


Figure 36 : La survie des patients traités dans IRS-I, II, III/IV-P (IV pilot), et IV par les groupes cliniques définis au diagnostic. Une différence significative est observée dans les résultats en fonction de la résection chirurgicale initiale. Les meilleurs résultats sont marqués pour les tumeurs complètement réséqués (groupe I), suivie de ceux avec résidu microscopique (groupe II) et ceux avec résidu macroscopique (groupe III). Les patients avec maladie métastatique au diagnostic (groupe IV) affichent les plus mauvais résultats. (J. R. Anderson, communication personnelle.)

**Etudes de la société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP) :
(annexe 9)**

L'étude SIOP75[120] est réalisée entre 1975 et 1984 pour les patients porteurs de tumeurs envahissant les tissus de voisinage.

Après une cure initiale de chimiothérapie VAC (vincristine 2 mg/m² à j1, actinomycine D à j15, cyclophosphamide 200 mg/m² de j1 à j5), la comparaison est faite entre deux bras : dans le bras A, le traitement est une alternance des chimiothérapies VAC-VAD (vincristine, adriamycine) jusqu'à obtenir une réduction maximale du volume tumorale suivie de chirurgie et/ou de radiothérapie sur la tumeur résiduelle avec reprise ensuite d'une chimiothérapie alternant VAC et VAD ; dans le bras B, l'attitude thérapeutique consiste en une chirurgie large ou une radiothérapie (45 Gy) sur le volume initial suivies de la même chimiothérapie. C'est un essai séquentiel et le critère principal d'évaluation est mesuré après un intervalle de trois ans.

Soixante trois patients ont été inclus dans l'étude, 32 dans le bras A et 31 dans le bras B. il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les 2 bras : même nombre d'échec dans le contrôle locale, même nombre de récurrences locales.

En conclusion, la chimiothérapie première avec réduction du traitement locale secondaire, réservée à la seule tumeur résiduelle quand cela était possible, améliore la qualité de vie sans modification apparente de la durée de survie.

L'étude SIOP MMT 84 [121-123] a le même objectif que l'étude SIOP 75 : utiliser une chimiothérapie première intensive pour essayer de réduire le traitement local pour les patients qui sont en rémission complète (RC) par chimiothérapie. La chimiothérapie utilisée est l'IVA : ifosfamide 3g/m² à j1 et j2, vincristine 1.5 mg/m² à j1 et j14, actinomycine D 900 µg/m² à j1 et j2, tous les 21j jours. Trois à dix cures de chimiothérapie IVA sont administrées selon le stade de la tumeur et la réponse complète : l'IVA est délivrée après la chirurgie dans les stades I pT1 ou pT3a et après biopsie initiale pour tous les autres stades. Les patients qui sont en rémission complète après chimiothérapie n'ont pas de traitement complémentaire (excepté les patients de plus de 12 ans pour qui les séquelles sont moins graves sur la croissance). Ceux en rémission partielle (RP) ont soit une chirurgie limitée, soit une radiothérapie, soit une chimiothérapie de seconde ligne (cisplatine 100mg/m², adriamycine 60mg/m² tous les 21j), suivie de nouveau de chirurgie ou de radiothérapie sur la tumeur résiduelle.

L'étude SIOP TMM 84 n'a pas retrouvée de valeur pronostic à l'histologie.

L'étude SIOP TMM 89[124] avait pour but :

- D'augmenter la survie : en évaluant l'importance de la réponse de la tumeur à la sixième semaine (après deux cures d'IVA) avec modification de la chimiothérapie chez les faibles répondeurs, en évaluant le rôle de la dose-intensité d'ifosfamide (à 9 g/m²/cure) pour améliorer le taux de rémissions complètes et, par conséquent, de rémissions sans événements et de survie en général, en utilisant une polychimiothérapie 6 médicaments (la même que pour les stades IV de l'European Intergroup Study) chez les patients ayant une pathologie de mauvais pronostic avec des ganglions positifs (stade III), en explorant l'efficacité d'une stratégie de radiothérapie hyperfractionnée .

- D'améliorer la qualité de vie en réduisant les séquelles du traitement : en traitant les patients ayant une pathologie de bon pronostic après résection complète (stade I pT1) sans agents alkylants, en essayant de diminuer les indications de radiothérapie et de chirurgie radicale, en essayant de traiter les patients de moins de 3 ans porteurs de tumeur paraméninée par chimiothérapie intensive sans radiothérapie ;

- D'explorer les autres facteurs pronostiques, par exemple l'importance de la valeur du contenu cellulaire en ADN (ploïdie) et celle du pourcentage de cellules en phase S .[125]

En novembre 1994, 869 patients dont 567 porteurs de rhabdomyosarcomes ont été traités selon ce protocole et les résultats montrent que :

- Les patients à pathologie de bon pronostic, s'ils sont bien sélectionnés, peuvent être traités avec succès avec seulement vincristine et actinomycine D ;

- Une augmentation de la dose intensité d'ifosfamide de 6 à 9 mg/m²/cure n'a pas d'impact probant sur le taux de réponses complètes, de survie sans événement ou de survie globale

- L'utilisation d'une chimiothérapie multimédicaments plus intensive (avec carboplastine, épirubicine, vincristine, ifosfamide, actinomycine D et etoposide) améliore les résultats des patients porteurs de tumeur de stade III de mauvais pronostic ;

- Les patients porteurs de RMS non alvéolaires qui rechutent localement après un premier traitement sans radiothérapie peuvent être traités à nouveau et avoir une seconde rémission durable.

Traitement suivant le stade clinique (annexe) et le groupe (annexe)			
étude	Critère de sélection	Le stade et le groupe	Traitement
Étude MMT 84			
84.1	Tumeur localisée, totalement excise	I, pT1, pT2	3 IVA6
84.2	Stade I ou II avec maladie résiduelle Microscopique	I, II, pT3a	6 IVA6
	Tumeur de stade II complètement Excisée	II pT2	6 IVA6
84.3	Stade I ou II avec tumeur résiduelle Macroscopique	I, II, pT3b	10 IVA6
Étude MMT 89			
89.1	Tumeur au stade I résection complète	I (pT1)	2 VA
89.2	Stade I avec maladie résiduelle	I (pT3ab)	4 IVA9
	Stade I avec T2 complètement réséqué	I (pT2)	4 IVA9
89.3	Tumeur au stade II	II	6 IVA9
89.5	Stade III (ganglions envahis)	III	3 IVA9//CEV/

Tableau 18:stratégie thérapeutique des RMS au sein du SIOP.

Protocole MMT 84 et MMT 85.

L'étude SIOP TMM95 a élaborée le protocole suivant :

REPARTITION SELON LES GROUPES	STRATEGIE THERAPEUTIQUE
Groupe 1 = bas risque : tumeur localisée stade T1 N0, résection microscopique complète Une seule structure ou organe pT1 A l'exception des tumeurs alvéolaires.	Chirurgie complète VCR-actino/VCR/VCR/VCR-actino X2
Groupe 2 = risque standard sites favorables (vagin+paratesticulaire) Stade I PT2 ou pT3a-b N0 Stade II pT2 ou pT3 a-b N0 A l'exception des tumeurs alvéolaires	3 IVA : RP > 50 % 3 IVA : RC stop non RC tt local + 3 IVA RP < 50 % CEV/IVE/CEV : RC idem x 2 non RC idem + tt local.
Groupe 3 = haut risque sites non favorables (tête et cou non paraméningés et paraméningés, vessie, prostate, membres et autres sites) Stade I pT2 ou pT3 a-b Stade II N0 ou stade II pT2 ou pT3 a-b Stade III Toutes les tumeurs alvéolaires, quel que soit le site* Toutes les tumeurs pT3c	Randomisation entre chimio initiale par 3 IVA ou IVA/CEV/IVE puis selon réponse poursuite ou changement de chimio ; tt local entre la 9e et la 18e semaine.
Groupe4 = tumeurs métastatiques	IVA/CEV/IVE suivi en cas de bonne réponse de mono chimiothérapie intensive successive avec réinjection de cellules souches. En cas de mauvaise réponse, essai de phase II

Tableau 19:stratégie thérapeutique dans les RMS au sein de la SIOP. Protocole MMT 95

Les études allemandes CWS (groupe d'étude allemand) et italiennes ICS (Italian Cooperative Study).

Les autres grands groupes européens (CWS et ICS) ont adopté globalement une stratégie proche de celle de la SIOP avec des modifications minimales. [126, 127]

Ces modifications sont en rapport avec la définition du moment optimal de réalisation du contrôle local qui est anticipée par rapport à celui du groupe SIOP. Les doses et les techniques de radiothérapie sont différentes de ceux de la SIOP.

L'étude allemande CWS 86 a traité 286 RMS (251 tumeurs localisées) avec 4 drogues [vincristine, doxorubicine, ifosfamide, actinomycine D (VAIA)], avec des durées variables de traitement allant de 16 à 40 semaines. L'utilisation de la radiothérapie locale était basée essentiellement sur le stade de la tumeur, le site primitif, la réponse à la chimiothérapie néo adjuvante et les résultats de chirurgie différée (bons répondeurs ont reçu 32 Gy et les mauvais répondeurs ont reçu 54.5 Gy avec des cures de radiothérapie accélérée hyperfractionnée). Les enfants de moins de 2 ans n'ont pas reçu de radiothérapie, et ceux entre 2 et 3 ans étaient étudiés cas par cas. Plus de la moitié avaient une tumeur irrésécable ou étaient métastatique au diagnostic. La SSR à 5ans de tous les patients était de 60% +/- 3% et pour ceux qui n'avaient pas de métastases elle était de 68%.

Comme pour la SIOP et IRSG, les résultats étaient étroitement liés au stade de la maladie au diagnostic, allant de 83% pour les patients stade I (n=46) à 67% pour les patients stade II (n=56) et à 63% pour les patients stade III (n=149). Le risque de récurrence locale était lié au manque d'administration de radiothérapie locale de consolidation aux patients avec limites d'exérèse positives ou un important résidu tumoral. Les patients qui avaient un RMS embryonnaire ont

noté des meilleurs résultats par rapport à ceux avec un RMS alvéolaire (67% +/- 4% versus 41% +/- 6%, $p = .01$), ainsi que pour les patients avec localisation génito-urinaire (excepté la région vessie prostate). Les autres facteurs pronostic sont plutôt liés au stade de la tumeur au diagnostic, ainsi, parmi tous les patients stade I, seul ceux avec une tumeur > 5cm ont un pronostic défavorable, tandis que pour les tumeurs stade III, le sexe féminin, taille tumorale > 5cm ; les RMS alvéolaires et tous les autres sites, à part les tumeurs génito-urinaire (non vessie non prostate), ont un mauvais pronostic.[128]

Les investigateurs de l'hôpital saint Jude ont rapportés un bon contrôle local pour 22 parmi 28 patients initialement stade III, traités avec des doses de radiothérapie inférieures aux doses standard. Ces patients ont reçu au préalable une chimiothérapie seule ($n=16$) ou avec chirurgie ($n=12$). Il y avait un 95 meilleur contrôle locale dans ce groupe que parmi les patients qui ont reçu >40Gy (15 de 17 versus 7 de 11, $p < 0.14$).

Ce premier résultat constitue une base pour plus d'évaluations concernant le rôle de la chirurgie différée dans la réduction du risque de récurrence locale (ainsi que la dose de radiothérapie) pour les patients qui présentaient une tumeur irrésécable au début. [129]

L'expérience menée par Fariba et al. de l'hôpital saint Jude, dans le but de traiter les patients qui présentaient un RMS de haut risque avec une polychimiothérapie intensive associant vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et etoposide (VACIE), a conclu au fait que la l'application de ce régime thérapeutique était liée en partie à la synchronisation d'une thérapie locale de contrôle. En plus du fait que cette thérapie intensive a été liée à une importante toxicité. [130]

3.5.La thérapie ciblée :

Les efforts récents employés dans la compréhension de la biologie du RMS ont conduit à la possibilité d'utilisation de la réponse spécifique anti tumorale et l'interruption de la voie de l'hormone de croissance (IGF) dans de nouvelles thérapeutiques.

La capacité que les protéines intracellulaires ont de se présenter comme peptides à la surface de la cellule par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), a fait penser à la possibilité que les protéines provenant des oncogènes mutants puissent être la cible des cellules cytotoxiques T (CTC).[131]

Par exemple, les investigateurs ont démontré que le peptide dérivant de la mutation p53 est spécifiquement reconnu par les cellules T cytotoxiques. [132]

Dans le même sens, les protéines de la translocation fusion spécifique peuvent potentiellement être la cible des cellules T cytotoxiques. Spécialement, la protéine de la fusion PAX-FKHR provenant de la translocation t (2 ; 13) (q35 ; q14) dans les RMS alvéolaires.

Une étude pilote ayant utilisée le peptide spécifique de la fusion PAX-FKHR pulsé dans des cellules dendritiques a récemment été achevée (C.Mackall et L.Helman, communication personnelle). La réussite de cette approche dépend de l'habileté que la cellule tumorale a pour présenter à sa surface le peptide de fusion lié au CMH. Si cela peut se produire, nombreuses approches peuvent être prise pour surmonter le déficit potentiel qui a permis aux cellules tumorales initialement d'échapper au contrôle des cellules immunitaires. [133]

Etant donné que la voie autocrine de l'hormone de croissance IGF II joue un rôle dans la croissance tumorale[49, 50], la rupture de cette voie offre une autre cible thérapeutique potentielle.

Des rapports récents ont proposé l'utilisation des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'hormone de croissance en association avec la chimiothérapie et que cette association puisse avoir un effet synergique.[134]

Une autre approche au traitement du RMS est l'utilisation des inhibiteurs angiogéniques.

On a démontré que des drogues comme la camptothecin (irinotecan) et topotecan ont une activité antiangiogénique significative dans le traitement du RMS, soulevant ainsi la possibilité de réaliser un effet inhibiteur « accidentel », en particulier avec l'administration de drogue prolongée dose-basse.[135]

3.6 Perspectives de la littérature

Les séries actuelles des épreuves du COG (children's Oncology group) ont atteint ou atteignent leur cibles. La prochaine épreuve à faible risque évaluera si la thérapie allégée peut maintenir d'excellents taux de traitement.

La planification pour des épreuves intermédiaires et à haut risque est en cours. De grands progrès ont été accomplis dans le traitement du rhabdomyosarcome et la plupart des patients avec des tumeurs non métastatiques sont maintenant guéris.

Ces progrès ont été en grande partie réalisés grâce à la fondation d'une base d'observations empiriques par les plus grandes études internationales, plutôt que par les résultats des études épidémiologiques et des laboratoires de biologie.

Bien que des indices importants ont été découvert concernant les anomalies moléculaires incriminées dans la pathogénie et le pronostic du RMS, le plateau a été atteint pour les patients présentant un RMS embryonnaire irrésécable et de site défavorable ou pour ceux avec un RMS alvéolaire de n'importe quel localisation. Des améliorations dans le contrôle local et à distance de la maladie sont nécessaires toujours pour ces groupes de patients.

Les rechutes locales et locorégionales continuent à représenter une proportion élevée non admissible de tous les échecs thérapeutiques

Des techniques nouvelles d'irradiation tel que l'IMRT, ou la curiethérapie peuvent améliorer le contrôle local.

De nouvelles modalités de traitement doivent être entreprises afin de diminuer les effets secondaires tardifs.

Comme de nouveaux agents à activité anti sarcomateuse deviennent disponibles, il est possible que la radiothérapie puisse être réduite encore plus .

Les futures études cliniques continueront à se concentrer sur des questions d « équivalences thérapeutiques » : c'est-à-dire, un traitement qui pourrait maintenir d'excellents résultats tout en réduisant les complications à court et à long terme de la thérapie.

Pour les patients avec des tumeurs à risque intermédiaire (RMS embryonnaire irrésécable à site défavorable et les RMS alvéolaires), les stratégies courantes de la COG (children's Oncology group) continueront probablement à évaluer l'efficacité d'ajouter la topoisomérase I en combinaison avec d'autres drogues actives, puisqu'ils ont démontré leur synergie d'action sur

des modèles pré cliniques de xenograft. Ces stratégies continueront aussi à évaluer le rôle d'une résection chirurgicale différée plus agressive pour les patients avec initialement des tumeurs irrésecables.

Des drogues utilisées individuellement ou en paires sont évaluées maintenant dans la fenêtre de la phase II avant l'introduction des thérapies standard pour les patients métastatiques. Cette approche s'est appliquée pour 107 les groupes à haut risque de l'IRS V, dans lesquels, l'activité de la basse-dose, le programme d'administration prolongée de l'irinotecan séparément ou en combinaison avec la vincristine, a été évalué. Bien que cette stratégie se soit avérée être utile pour l'identification de composés fortement actifs, l'addition d'agents supplémentaires avec des mécanismes d'action similaires, jusqu'ici n'a pas amélioré de manière significative les perspectives pour les patients métastatiques au diagnostic.[3]

Pour ces patients, on espère que l'efficacité prometteuse de certaines approches innovantes de « thérapie cellulaire » puisse ouvrir une nouvelle voir thérapeutique. [136]

4. EVOLUTION

Dans l'étude de l'IRS IV le taux de survie à 3 pour les patient ayant un rhabdomyosarcome non métastatique était de 86%.[11, 86]

Dans l'étude de 'IRS IV, sur les patients ayant un rhabdomyosarcome du périnée, le taux de survie à 5ans était estimé à 45% (IC à 95%,de33% à 57%) .[14]

Dans l'étude menée en Afrique du sud au sein de l'hôpital Red Cross, la survie globale était estimée à 65%.[13]

Dans l'étude du groupe allemand, le taux de survie à 5 ans était estimé à 60%.[12]

Dans l'étude de l'IRS I, le taux de survie à 1an et à 2 ans était estimé respectivement à 32% et e 17%. [15]

Dans notre série, le taux de survie à 2 ans et à 3 ans était estimé respectivement à 45% et à 35%.

Ce taux peut être expliqué par le fait que nous malades avaient un niveau socio-économique bas, consultent tardivement avec à l'examen des tumeurs localement avancées dont le petit axe mesure plus de 5 cm, lors de l'exploration chirurgicale les malades étaient classées surtout groupe III et II et la radiothérapie n'était pas toujours proposé chez ces malades avec un résidu microscopique ou macroscopique.

Les facteurs pronostiques des rhabdomyosarcomes, outre la localisation uro-génitale incluent de nombreuses variables dont notamment le stade tumoral au moment du diagnostic(stade) , le type histologique et les caractères histologiques qui lui sont liés, le groupe, le risque et également l'âge des patients.

De façon générale, la localisation uro-génitale est considérée comme une des localisations, a priori, de moindre gravité versus d'autres localisations comme la tête et le cou ou les localisations para-méningées

Dans l'étude du groupe allemand, le type histologique, l'âge, la classification TNM ,la taille de la tumeur, le stade et le groupe de risque étaient considéré comme des facteurs pronostiques .[12]

Dans les études de l'IRS IV Les facteurs qui ont influence le taux de survie sont : l'âge, la taille de la tumeur, le statut ganglionnaire, le stade et le groupe .[14]

Dans notre série les facteurs qui avaient une influence sur le taux de survie sont :

- **Le type histologique**
- **Le groupe**
- **Le risque**
- **Le protocole de chimiothérapie**
- **La radiothérapie**



Conclusion

V. CONCLUSION

Le Rhabdomyosarcome est une tumeur maligne du muscle strié. C'est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente.

La prise en charge de cette tumeur nécessite une collaboration multidisciplinaire bien conduite, et le pronostic est lié à plusieurs facteurs dont l'histologie, l'âge de l'enfant, l'absence de métastase au diagnostic, la forme clinique le stade et l'opérabilité de la tumeur (le groupe).

Au terme de notre travail ayant porté sur 21 cas de RMS uro-génital colligés au sein du service de chirurgie pédiatrique A et le service pédiatrique d'hématologie et oncologie de rabat sur une période de 5 ans, nous concluons à ce que :

- Conformément à la littérature l'âge médian des patients est de 5 ans.
- La pathogénie et les circonstances favorisantes sont mal connues. Cependant de nombreux travaux ont montré l'existence de translocations de gènes de plusieurs chromosomes impliqués dans la régulation, le contrôle et la différenciation cellulaire, en particulier le gène de p53.
- La majorité de nos malades avaient un niveau-socio-économique bas
- le délai diagnostic est de 2mois et demi, avec des extrêmes allant jusqu'à un an, ce qui est un retard diagnostic.
- Les symptômes sont en fonction de la forme clinique, le syndrome tumoral et les signes urinaires étaient présents chez la majorité des patients.

- Pour les formes vésicales et vésico-prostatiques, le moyen du diagnostic le plus utilisé était des biopsies par radiologie interventionnelle. Pour les formes para-testiculaires le diagnostic était porté sur les pièces d'orchidectomies.
- La forme vésico-prostatique était la plus fréquente, suivie de la forme paratesticulaire.
- seule la confirmation histologique permet le diagnostic de certitude, la forme embryonnaire était la plus fréquente.
- Les examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan d'extension et permettant la stadification de la tumeur sont dominés par l'échographie, la TDM locorégionale, une radiographie du thorax, une scintigraphie osseuse, un médullogramme et une biopsie ostéomédullaire. Au terme de ce bilan, il sera possible de classer la tumeur du patient pour lui proposer un traitement adapté et individualisé. La classification de la SIOP et/ou de l'IRS définit 4 stades et 4 groupes selon l'importance de l'extension tumorale locale, locorégionale voire métastatique et permet donc d'envisager un pronostic.
- La majorité des patients arrivent à un stade avancé de la maladie (38,1% stade 3 et 14,8% stade 4).
- Le traitement doit être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire avec une discussion dans le staff de RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire). Une chimiothérapie est indiquée dans tous les cas dès le diagnostic ; un meilleur taux de survie a été observé avec le

protocole IVA. Le traitement local repose sur une chirurgie, suivie ou non par une radiothérapie. Les formes alvéolaires nécessitent un traitement plus intensif que les formes embryonnaires.

- Le complément thérapeutique par radiothérapie est effectué uniquement chez 28,6% des patients, à noter que la survie globale chez ces malades était significativement meilleure.
- l'évolution a été marquée par la survenue d'une rechute locale dans 19%, d'une rechute métastatique dans 19%, ou d'une résistance au traitement avec une poursuite évolutive dans 38,1%. Et 24% seulement des patients étaient en rémission complète à la date des dernières nouvelles.
- La survie globale dans notre série était estimée à 24 mois.
- globalement les échecs thérapeutiques sont liés surtout aux rechutes qui posent le problème du contrôle local pour lequel une collaboration multidisciplinaire est primordiale, pour lesquels la stratégie actuelle préconisée est celle d'une prise en charge globale des patients incluant un soutien financier et moral, ainsi que le développement d'une stratégie de communication aussi bien avec le patient et sa famille qu'avec les membres de l'équipe médicale multidisciplinaire intervenant dans sa prise en charge.

Dans notre série les facteurs qui avaient une influence sur le taux de survie sont :

- Le type histologique
- Le groupe
- Le risque
- Le protocole de chimiothérapie
- La radiothérapie



Résumés

RESUME

TITRE : Le rhabdomyosarcome du sinus uro-génital chez le garçon : difficultés thérapeutiques.

AUTEUR : AARAB jihan

Mots clés : rhabdomyosarcome, réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie.

Les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs malignes présentant une différenciation musculaire striée.

Ils représentent 8% de toutes les affections malignes pédiatriques. La localisation au niveau du tractus génito-urinaire représente 20 à 38% de toutes les

Localisations.

Les rhabdomyosarcomes uro-génitales surviennent essentiellement à l'âge de 5 ans.

A la lumière de notre étude, nous proposons de mieux connaître la stratégie thérapeutique dans la prise en charge de ces tumeurs et de rappeler les différents aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Sur le plan clinique, le rhabdomyosarcome est souvent révélé par des signes urinaires ou un syndrome tumoral.

Le diagnostic est assuré par un examen anatomopathologique et immunohistochimique de la biopsie ou de la pièce d'orchidectomie.

Les examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan d'extension et permettant la stadification de la tumeur sont dominés par l'échographie et la TDM locorégionale, mais l'IRM va nous permettre une meilleure description de la tumeur et de ses rapports avec les organes adjacents.

La stratégie thérapeutique doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire avec la présence d'un oncologue pédiatre, un chirurgien pédiatre et un radiothérapeute. Une chimiothérapie est indiquée dans tous les cas dès le diagnostic. Le traitement local repose sur une chirurgie, suivie ou non par une radiothérapie afin d'obtenir un meilleur control local.

Le diagnostic précoce et la prise en charge pluridisciplinaire ont permis d'améliorer significativement le pronostic.

ABSTRACT

TITLE: Rhabdomyosarcoma of the urogenital sinus in males: therapeutic challenges.

AUTHOR: AARAB jihan

Keywords: rhabdomyosarcoma, multidisciplinary meeting (RCP), chemotherapy, surgery, radiotherapy.

Rhabdomyosarcoma are malignant tumors with a striated muscle differentiation.

They represent all 8% pediatric malignancies. The location in the genitourinary tract is 20 to all 38% Locations.

Urogenital rhabdomyosarcoma occur mainly at the age of 5 years.

In light of our study, we propose to better know the therapeutic strategy in the management of these tumors and recall different epidemiological, histological, clinical, therapeutic and evolutionary.

Clinically, rhabdomyosarcoma is often revealed by urinary symptoms or a tumor syndrome.

The diagnosis is provided by a pathological and immunohistochemical examination of the biopsy or orchiectomy room.

Additional tests carried out as part of the expansion and allowing staging of the tumor assessment are dominated by ultrasound and CT locoregional, but MRI will allow us a better description of the tumor and its relationship with the organs adjacent.

The therapeutic strategy should be discussed in a multidisciplinary meeting with the presence of a pediatric oncologist, a pediatric surgeon and a radiation therapist. Chemotherapy is given in all cases at diagnosis. Local treatment is based on surgery, followed by radiation therapy or not to obtain a better local control.

Early diagnosis and multidisciplinary management have significantly improved prognosis.

ملخص

العنوان : الساركوما العضلية المخططة للجيب التناسلي البولي عند الذكور : التحديات العلاجية.

الكاتبة : أعراب جهان

كلمات البحث : الساركوما العضلية المخططة – اجتماع متعدد الاختصاصات – العلاج الكيميائي – الجراحة – العلاج الإشعاعي.

- الساركوما العضلية المخططة هي أورام خبيثة تتطور انطلاقاً من العضلات المخططة.
- إنها تمثل 8% من جميع الأورام الخبيثة للأطفال حدوثها في الجهاز التناسلي – البولي يتراوح ما بين 20% و 38%.
- الساركوما العضلية المخططة البولي التناسلي يحدث بشكل رئيسي في سن الخامسة.
- في ضوء دراستنا، نقترح معرفة أفضل استراتيجيات علاجية في تدبير هذه الأورام، ونذكر بالمعطيات الإحصائية، النسيجية، السريرية، والعلاجية والتطورية.
- يتم التشخيص السريري للساركوما العضلية المخططة من خلال الأعراض البولية أو متلازمة ورم. يتم التأكد عن طريق الدراسة النسيجية للخزعة أو استئصال الخصية.
- إجراء فحوصات إضافية لتقييم الورم وذلك بواسطة الموجات الفرق الصوتية والتصوير المقطعي الموضعي ولكن التصوير بالرنين المغناطيسي يسمح لنا وصفاً أفضل للورم، وعلاقته مع الأعضاء المجاورة.
- ينبغي مناقشة الاستراتيجيات العلاجية في اجتماع متعدد التخصصات مع وجود اختصاصي أورام الأطفال وجراح الأطفال والمعالج بالأشعة. يعطي العلاج الكيميائي في جميع الحالات عند التشخيص، ويستند العلاج المحلي على الجراحة يليها العلاج الإشعاعي للحصول على السيطرة المحلية على نحو أفضل.

التشخيص المبكر والتعاون متعدد الاختصاصات يحسنان بشكل واضح النتائج العلاجية.



Annexes

ANNEXE 1
LANSKY SCORE

Capable de supporter une activité normale, l'enfant ne nécessite pas de besoins spécifiques	
100	Activité normale et complète
90	Restriction mineure dans les activités intenses
80	Active mais il se fatigue plus rapidement
Restriction modérée	
70	Restriction plus importante, moins de temps perdu dans les jeux actifs
60	Apte dans 50% du temps, les jeux actives sont limités et supervisés
50	Une assistance est nécessaire pour les jeux actives ; apte dans las activités calmes
Restriction modérée a sévère	
40	Apte d'initier une activité calme et minime
30	Nécessite d'être assister dans les activités calmes
20	Dort dans la plupart du temps, Limiter à une activité passive, initié par autrui
10	Complètement dépendant, même pour les activités passives, ne sort pas du lit

ANNEXE 2

LA CLASSIFICATION TNM

T : Tumeur primitive

- T0 : Pas de tumeur
- T1 : Tumeur limitée à l'organe d'origine
- T2 : Tumeur intéressant un ou plus d'un organe ou tissu adjacent à la tumeur d'origine, ou intéressant plusieurs sites du même organe
- Tx : Les données sur la tumeur primitive ne sont pas disponibles

N : Ganglions à proximité de la tumeur

- N0 : Absence de ganglions à proximité de la tumeur
- N1 : Existence de ganglions à proximité de la tumeur
- Nx : Pas de données sur les ganglions à proximité de la tumeur

M : Métastases à distance

- M0 : Absence de métastases
- M1 : Existence de métastases
- Mx : Pas de données sur les métastases

ANNEXE 3

LE STADE SELON INTERGROUP RHABDOMYOSARCOMA STUDY GROUP (IRSG) (CLASSIFICATION PRÉ-CHIRURGICAL)

<u>stade</u>	<u>site</u>	<u>T</u>	<u>Taille*</u>	<u>N</u>	<u>métastase</u>
<u>1</u>	Orbite Tête et cou non para-méningé Génito-urinaire non vessie/prostate. Tractus biliaire	T1 ou T2	a ou b	N0 ou N1 ou Nx	M0
<u>2</u>	Extrémités Para-méningés Vessie et prostate autres	T1 Ou T2	a	N0 ou Nx	M0
<u>3</u>	Extrémité Para-méningés Vessie et prostate autres	T1 ou T2 T1 ou T2	a b	N1 N0 ou N1 ou Nx	M0 M0
<u>4</u>	tous	T1 ou T2	a ou b	N0 ou N1	M1

*taille : a=diamètre ≤ 5 cm, b= diamètre > 5 cm

M= métastase, M0= pas de métastase a distance, M1=présence de métastase

N=ganglions régionaux, N1=présence de ganglions régionaux, Nx=statut ganglionnaire non évalué, N0=pas de ganglions régionaux, T=invasion de la tumeur, T1=Tumeur limitée à l'organe d'origine, T2=extension et/ou fixation aux organes adjacents

ANNEXE 4

CLASSIFICATION DES RHABDOMYOSARCOMES SELON L'INTERGROUP RHABDOMYOSARCOMA STUDY (CLASSIFICATION POST-CHIRURGICAL)

Groupe I	• Tumeur localisée, ablation microscopique complète, confinée au muscle ou à l'organe d'origine sans envahissement ganglionnaire.
Groupe II	• ablation macroscopique totale mais persistance d'un tissu tumoral microscopique ; • maladie régionale (dépassant le muscle ou l'organe d'origine) mais complètement réséquée ou extension aux ganglions qui ont été complètement réséqués.
Groupe III	• Tumeur localisée, ablation microscopique complète, confinée au muscle ou à l'organe d'origine sans envahissement ganglionnaire.
Groupe IV	• métastases à distance au diagnostic.

ANNEXE 5

LE GROUPE DE RISQUE SELON L'INTERGROUP RHABDOMYOSARCOMA STUDY

Le groupe de risque	Description
Bas	RMS embryonnaire et • Stade 1 et groupe I-III Ou • Stade 2 ou 3 et groupe I ou II
Intermédiaire	• RMSE, stade 2 ou 3 et groupe III • RMSA localisé*
élevé	Stade 4, groupe IV
*stade 1,2 et 3, groupe I, II et III	

ANNEXE 6

LA FICHE D'EXPLOITATION

1. Nom et prénom :
2. Date de naissance
3. Age :
4. Origine géographique :
5. Ville de résidence :
6. Niveau socio économique : mutualiste ou indigent
7. Consanguinité :
8. cancer dans la famille :
9. motif de consultation :
10. Délai entre signes fonctionnels et la première consultation :
11. LANSKY score
12. Poids par dérivation standard:
13. Masse :
14. Adénopathie :
15. Toucher rectal
16. Anémie :
17. Fonction rénal :
18. B-HCG :
19. Alpa FP :
20. Globule blanc :
21. Plaquettes :
22. Date de diagnostique :

23. Date prise en charge en oncologie (CHOP)
24. Délai entre date du diagnostic et prise en charge au CHOP :
25. Moyen du diagnostic :
26. Type histologique :
27. Forme clinique :
28. Radio du thorax
29. Biopsie ostéoméddulaire
30. Medullogramme
31. Scintigraphie osseuse
32. Echographie abdominal et/ou TDM
33. Bilan d'extension :
34. TNM
35. Stade :
36. Le groupe de risque :
37. Chimiothérapie: néo-adjuvante /adjuvante/néo-adjuvante et adjuvante
38. But de la chimiothérapie :
39. Délai entre prise en charge au chop et la chimiothérapie :
40. Protocole :
41. Changement de protocole
42. changement après combien de cure :
43. Nombre de cure au total
44. Nombre de cure avant chirurgie
45. Nombre de cure après chirurgie
46. Intervalle entre cure:

- 47. incidents :
- 48. Control après 3 cures : 0= stationnaire /1 =régression >50%/ 2
=régression<50%/ 3 =progression
- 49. timing de la chirurgie :
- 50. geste chirurgical:
- 51. Groupe :
- 52. 2ème look :
- 53. Délai entre chirurgie et radiothérapie
- 54. Radiothérapie externe :
- 55. Curiethérapie :
- 56. Dose totale :
- 57. Etalement :
- 58. Evolution :
- 59. Délai entre fin du traitement et la rechute :
- 60. survie:

ANNEXE 7

FICHE TECHNIQUE :

-Conditions préalables au diagnostic

Il est indispensable pour le pathologiste d'être familiarisé avec ce type de tumeur, de travailler dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire et donc d'avoir des informations cliniques : renseignements sur l'âge et les antécédents du patient ainsi que sur l'aspect de la tumeur (siège, profondeur, taille et extension).

Dans la mesure du possible le geste doit être programmé et le pathologiste doit en être informé afin qu'il puisse prendre toutes les mesures nécessaires à la bonne prise en charge du prélèvement.

-Techniques et indications :

La cytoponction à l'aiguille fine peut être un examen de débrouillage au stade tout initial de la prise en charge du malade avec un délai de réponse très rapide (réponse en extemporané). Elle peut permettre d'orienter le diagnostic mais, en règle générale, une biopsie intra lésionnelle complémentaire est nécessaire pour un typage plus précis.

Dans une maladie d'emblé métastatique ou en cas de localisation difficilement accessible à la chirurgie, elle peut être une alternative à la biopsie. Elle peut permettre à elle seule d'authentifier la récurrence ou l'évolution métastatique d'une tumeur connue.

En cas de cytoponction ramenant du matériel cytologique, une partie du prélèvement doit être réservée à l'étude immunologique, voire à la biologie moléculaire. [31]

Aujourd'hui, les microbiopsies effectuées sous imagerie par le radiologue tendent à s'imposer. Elles sont réalisées avec une aiguille 14G, et le point de ponction doit être choisi en fonction du geste chirurgical ultérieur, car il devra être réséqué. [16]

Plusieurs passages permettent d'obtenir un matériel suffisant pour une étude histologique plus précise, en particulier architecturale, et immunomarquage plus faciles.

Les microbiopsies à l'aiguille présentent de nombreux avantages : elles sont bien tolérées, ne nécessitent qu'une anesthésie locale, se pratiquent en ambulatoire et ne donnent pas lieu à des suites opératoires à gérer.

Les renseignements qu'elles fournissent ne sont cependant pas toujours complets. Dans les deux cas, le pathologiste doit être familiarisé avec ce type de prélèvement et en connaître les limites.

- Traitement de la biopsie ou de la biopsie exérèse :

Il s'agit d'une biopsie exérèse, les limites sont encrées. En cas de biopsie, le fragment doit être de taille suffisante pour autoriser un partage pour différents types de traitement.

- Fixation standard : Si le formol n'est pas le fixateur habituel du pathologiste, il doit néanmoins fixer au minimum un fragment dans ce fixateur. C'est sur ces prélèvements fixés que sont réalisées les études microscopiques et

immuno histochimique sur coupe en paraffine, souvent suffisantes pour un diagnostic histologique précis. C'est l'examen prioritaire qui doit intéresser un fragment représentatif de la lésion.

- Congélation d'un fragment : L'étude des gènes ou de leur phénotype. Il s'agit de la deuxième priorité. Elle autorise secondairement des études en biologie moléculaire, en particulier de cytogénétique moléculaire, parfois indispensable à un diagnostic de certitude (recherche de transcrit de fusion spécifique d'une translocation). Elle peut également permettre l'étude de gènes comme le p53.

- Prélèvement d'un petit fragment de tissu frais dans un milieu de culture afin de permettre la réalisation d'un caryotype (fragment à adresser dans les vingt-quatre heures).

- Fixation dans un fixateur spécial (glutaraldéhyde) pour une étude en microscopie électronique.

- Réalisation d'empreintes sur lames. Toujours possibles à réaliser, elles peuvent, ultérieurement, faire l'objet d'une étude de ploïdie en analyse d'images ou d'une étude en hybridation in situ en fluorescence (FISH). Elles sont réalisées à partir du fragment destiné à être fixé qui sert ainsi de contrôle morphologique. La sélection de ces différents fragments ne peut être faite que sous contrôle du pathologiste qui doit apprécier si la qualité de la biopsie permet la réalisation de tous ces examens

ANNEXE 8

FICHE TECHNIQUE :

Méthodes d'étude en génétique des Rhabdomyosarcomes:

Il s'agit de l'étude du caryotype et de différentes techniques de biologie moléculaire actuellement les plus utilisées. Les techniques de biologie moléculaire reposent toutes sur la loi d'appariement spécifique des bases (adénosine–cytosine ; thymine–guanine). La plupart nécessitent un fragment tumoral congelé qu'il conviendra de prélever à la moindre suspicion clinique. Certaines des recherches d'anomalies génétiques sont réalisables sur tissus fixés et inclus en paraffine, dans ce cas, le formol est le fixateur qui permet l'obtention des meilleurs résultats.

1. CARYOTYPE :

Le caryotype est l'étude de la morphologie des chromosomes au moment de la métaphase. Cette technique nécessite un fragment de tumeur à l'état frais en milieu de culture afin d'obtenir des cellules tumorales en mitose. Les mitoses sont figées en métaphase à l'aide d'un poison du fuseau et les chromosomes colorés pour une étude microscopique. Cette technique permet de visualiser des anomalies chromosomiques de grande taille (translocation, perte ou gain de gros segments chromosomiques) mais ne permet pas l'étude d'anomalies plus fines (mutation) et ne permet pas forcément d'apprécier correctement des anomalies plus complexes (gains ou pertes multiples de matériel génétique)

2. HYBRIDATION FLUORESCENTE IN SITU (FISH) :

Cette technique utilise une sonde fluorescente constituée de la séquence complémentaire du segment d'ADN cellulaire à étudier. La séquence étudiée devient ainsi visualisable à l'aide d'un microscope à fluorescence. Cette technique peut être couplée à l'étude du caryotype ou être réalisée sur des coupes de prélèvements frais ou congelés mais aussi, de façon plus aléatoire, sur des prélèvements fixés et inclus en paraffine. On peut ainsi visualiser une amplification (multiplication des signaux) ou une délétion (perte d'un ou des deux signaux). L'utilisation simultanée de deux sondes marquées avec des fluorochrome différents permet de détecter des translocations sous la forme de rapprochements ou d'éloignements anormaux de régions chromosomiques.

3. PCR QUANTITATIVE :

Cette technique utilise un couple d'amorces (séquences d'ADN spécifiques d'une région du génome) et, par une séquence de dénaturations–élongations, amplifie le segment d'ADN compris entre ces deux amorces. En comparant le résultat à celui d'un gène témoin, il est possible d'évaluer le nombre de copies. Cette technique n'étudie que le segment d'ADN compris entre les amorces. Cette étude peut être réalisée sur de l'ADN obtenu à partir de fragments tumoraux congelés ou extrait de fragments fixés et inclus en paraffine. La PCR quantitative permet donc de détecter des amplifications ou des délétions. Cette technique permet aussi de détecter des translocations ; en effet, lorsque les amorces utilisées sont sur deux chromosomes différents, il n'est pas possible d'amplifier une séquence. En revanche, lorsqu'il existe une translocation, les deux amorces se retrouvent placées sur le même chromosome et la réaction de PCR donne un produit identifiable

4. HYBRIDATION GENOMIQUE COMPARATIVE (CGH) :

C'est une technique d'étude globale des gains et pertes de matériel génétique par une tumeur. L'ADN tumoral est marqué avec un fluorochrome et un ADN témoin normal est marqué avec un autre fluorochrome. Ces ADN sont hybridés sur des chromosomes métaphasiques normaux (ou une puce contenant de multiples fragments de chromosomes pour la CGH-array ou puce à ADN). L'hybridation compétitive des deux ADN va faire que celui présent de façon prédominante va s'hybrider de façon plus importante. L'étude du ratio de fluorescence le long des chromosomes permet ainsi de repérer les territoires amplifiés ou délétés. De l'ADN extrait d'un fragment tumoral congelé est nécessaire. C'est une technique qui permet une analyse globale du génome d'une tumeur sous la forme de gains et de pertes de matériel chromosomique. On ne peut pas, par cette méthode, étudier les translocations ou les mutations ponctuelles.

5. SEQUENÇAGE :

Cette technique permet d'étudier la séquence d'acide nucléique d'un gène et de la comparer à la séquence de référence. Elle nécessite de l'ADN tumoral extrait d'un fragment congelé ou d'un fragment fixé (tissus fixés en formol uniquement). Elle est utilisée afin de caractériser certaines mutations activatrices d'oncogènes ou inactivatrices d'antioncogènes susceptibles de prédire la réponse à certaines thérapeutiques spécifiques.

ANNEXE 9

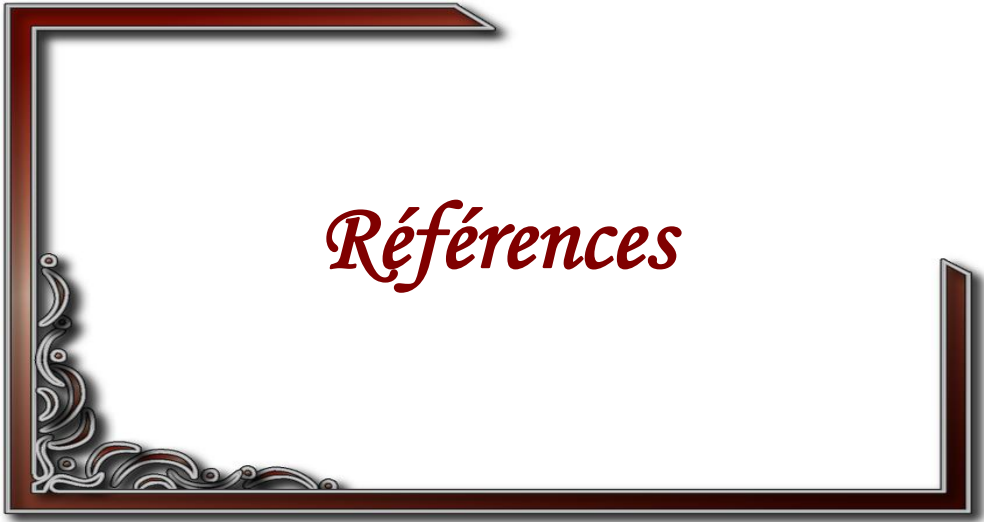
CLASSIFICATIONS DE LA SIOP

- Classification TNM de la SIOP

Classification TNM des rhabdomyosarcomes chez l'enfant	
Stade 1	- Tumeur localisée au tissu ou à l'organe primitif: T1 T1A= $T \leq 5$ cm T1B= $T > 5$ cm - Pas de preuve en faveur d'une diffusion ganglionnaire: N0
Stade 2	- Tumeur impliquant 1 ou plusieurs organes ou tissus contigus ou épanchement malin adjacent T II A= $T \leq 5$ cm TII B= $T > 5$ cm - Pas de preuve en faveur d'une diffusion ganglionnaire: N0 - Pas de preuve d'une métastase: M0
Stade 3	- Toute taille tumorale - Preuve d'une diffusion ganglionnaire: N1 - Pas de preuve d'une métastase: M0
Stade 4	- Tous T - Tout N - Métastases à distance

- Classification post chirurgicale de la SIOP

Stadification tumorale post chirurgicale	
pT1	Tumeur limitée à l'organe ou au tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie sans invasion confirmée histologiquement
pT2	Invasion tumorale dépassant l'organe ou le tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie saines, confirmées histologiquement.
pT3 pT3a pT3b	- Tumeur incomplètement réséquée. - Preuve d'une tumeur résiduelle en microscopie. - Preuve d'une tumeur résiduelle macroscopique ou biopsie seule.



Références

- [1] **D’Andon .A, H.O., Vassal. G., ed.** *Tumeurs méenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles*. Institut Gustave Roussy. 2003. 1-14.
- [2] **Steliarova-Foucher E, S.C., Kaatsch P, et al,** *Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project) An epidemiological study*. Lancet, 2004. **364**: p. 2097-2105.
- [3] **Pizzo, P.A., Poplack, David G.. ,** *Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma*. Principles & Practice of Pediatric Oncology. 5th Edition 2006 p. 971-996
- [4] **Weihkopf T, B.M., Dantonello T, 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*. Eur J Cancer, 2008. **44**: p. 432-440.
- [5] **Hsi-Yang.Wu , H.M.S.I., Richard B.Womer,** *Genitourinary rhabdomyosarcoma: Which treatment, how much, and when?* Journal of Pediatric Urology, 2009. **5**(6): p. 501-506.
- [6] **Lanzkowsky.P, M.B., Ch.B., Sc.D. and collaborators..** *Rhabdomyosarcoma and other soft tissu sarcomas*, ed. M.o.P.H.a.O.t. edition.

- [7] **Tarek Shouman, I.E.-K., Khalid Zaza, Mohamad Ezzat,** *Rhabdomyosarcoma in Childhood: A Retrospective Analysis of 190 Patients Treated at a Single Institution.* Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst., June 2005. **Vol. 17**(No. 2): p. 67-75.
- [8] **Hisham H., A.E.-A., EMMAD E. HABIB,** and collaborators, *Rhabdomyosarcoma : the Experience of the Pediatric Unit of Kasr El-Aini Center of Radiation Oncology and Nuclear Medicine (NEMROCK) (from january 1992 to 2001)* J.E Nat. Cancer Inst, 2006 March. **18**(1): p. 51-60.
- [9] **OLUWASOLA., B.J.B.A.O.,** *Childhood rhabdomyosarcoma in Ibadan, Nigeria:1984–2003.* Annals of Tropical Paediatrics, 2006. **26**: p. 349–355.
- [10] **Frederick B. Ruymann, M.D., Alfred C.Grovas, M.D.** , *Progress in the Diagnosis and Treatment of Rhabdomyosarcoma and Related Soft Tissue Sarcomas.* Cancer Investigation, 2000. **18**(3): p. 223-241.
- [11] **William M. Crist, J.R.A., Jane L. Meza, Christopher Fryer, R. Beverly Raney, Frederick B. Ruymann, John Breneman, Stephen J. Qualman, Eugene Wiener, Moody Wharam, Thom Lobe, Bruce Webber, Harold M. Maurer, Sarah S. Donaldson,** *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for Patients With Nonmetastatic Disease.* journal of Clinical Oncology 2001. **19**(12): p. 3091-3102.

- [12] **Tobias M. Dantonello, C.I.-V.**, Dieter Harms, Ivo Leuschner, Bernhard F. Schmidt, Manfred Herbst, Heribert Juergens, Hans-Gerhard Scheel-Walter, Stefan S. Bielack, Thomas Klingebiel, Roswitha Dickerhoff, Sylvia Kirsch, Ines Brecht, Rainer Schmelzle, Michael Greulich, Helmut Gadner, Jeanette Greiner, Ildiko Marky, Joern Treuner, and Ewa Koscielniak, *Cooperative Trial CWS-91 for Localized Soft Tissue Sarcoma in Children, Adolescents, and Young Adults*. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2009. **27**(9).
- [13] R. Wood, J.L., A. Davidson, A. Alexander, A. Numanoglu, A. Millar, *Genitourinary rhabdomyosarcoma: lessons from a developing-world series*. Journal of Pediatric Surgery 2012. **47**: p. 2083–2086.
- [14] **Martin L. Blakely, R.J.A., R. Beverly Raney, James R. Anderson, Eugene S. Wiener, David A. Rodeberg, Charles N. Paidas, Thom E. Lobe, William M. Crist**, *Prognostic factors and surgical treatment guidelines for children with rhabdomyosarcoma of the perineum or anus: A report of intergroup rhabdomyosarcoma studies I through IV, 1972 through 1997*. Journal of Pediatric Surgery, 2003. **38**(3): p. 347-353.
- [15] **Harold M. Maurer, M., Mohan Beltangady. Phd, T Edmund A. Gehan, Phd, T William Crist, Md**, Denman Hammond, Md, Daniel M. Hays, Md, Ruth Heyn, Md, Walter Lawrence, Md, William Newton, Md. Jorge Ortega, Md. Abdelsalam H. Ragab, Md, R. Beverly Raney, Md, Frederick B. Ruymann, Md, Edward Soule, Md, Melvin Tefft, Md, Bruce WeBBER, MD, MOODY WHARAM, MD, TERESA J. VIETTI, MD, *The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I : A Final Report*. Cancer, 1988. **61**(2): p. 209-220.

- [16] **Sommelet D, P.R., Brunat-Mentigny M, Farsi F et al. ,** *Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of rhabdomyosarcoma (RMS) and other soft tissue sarcoma in children. Federation of the French Cancer Centers. French Society of Pediatric Oncology. Bull Cancer* 1998. **85**: p. 1015-42.
- [17] **Diller L, S.E., Gottlieb A, et al. ,** *Germline p53 mutations are frequently detected in young children with rhabdomyosarcoma. ;. J Clin Invest* 1995. **95**: p. 1606–1611.
- [18] **Hartley AL, B.J., Blair V, et al. ,** *Patterns of cancer in the families of children with soft tissue sarcoma. Cancer,* 1993. **72**: p. 923–930.
- [19] **Ruymann FB, M.H., Ragab A, et al,** *Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. Med Pediatr Oncol,* 1988. **16**: p. 33-39.
- [20] **Sohel RA, W.S.R.-T.,** *Syndrome and nasopharyngeal rhabdomyosarcoma. . J Pediatr,* 1981. **99**: p. 1000,.
- [21] **Schweisguth O, G.-M.R., Lemerle J,** *Basal cell nevus syndrome; association with congenital rhabdomyosarcoma. Arch Fr Pediatr* 1968. **25**: p. 1083.
- [22] **Beddis IR, M.M., Bullimore J: .** *Case reports: nasopharyngeal rhabdomyosarcoma and Gorlin's naevoid basal cell carcinoma syndrome. Med Pediatr Oncol,* 1983. **11**: p. 178.
- [23] **Schweisguth O, P.J., Wamer RP, et al,** *Nonrandom chromosomal observations and clonal chromosomal evolution in acute leukemia*

- associated with Down's Syndrome. Cancer Genet Cytogenet* 1987. **28**: p. 155.
- [24] **McKee EA, B.J., Meadow AT, et al**, *Rhabdomyosarcoma complicating multiple neurofibromatosis. . J Pediatr*, 1978. **93**: p. 992.
- [25] **Huson SM, C.D.H.P.**, *A genetic study of Von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wales, 11. Guidelines for genetic counseling. . J Med Genet* 1989. **26**: p. 712.
- [26] **Steenman M, W.A., Mannens M. ;**, *Genetics of Beckwith-Wiedemann syndrome-associated tumors: Common genetic pathways. Genes Chromosomes Cancer*, 2000. **28**: p. 1–13.
- [27] **Hartley AL, B.J., Blari V, et al.**, *Foetal loss and infant deaths in families of children with soft-tissue sarcoma. Cancer Int J* 1994. **56**: p. 646–649.
- [28] **Gripp KW, S.C., Nicholson L, et al.**, *Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: Proposal for a tumor screening protocol. . Am J Med Genet*, 2002. **108**: p. 80–87.
- [29] **Sung L, A.J., Arndt C, et al. ,** *Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. J Pediatr* 2004. **144**: p. 666–668.
- [30] **Grufferman S, S.A., Ruymann FM, et al. ,** *Parents use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. . Cancer Causes Control*, 1993. **4**: p. 217–224.

- [31] **P. Philippe-Chomette , D.O., H. Brisse , Y. Aigrain , D. Berrebic,A.**
El Ghoneimi Rhabdomyosarcomes du sinus urogénital de l'enfant.
Annales d'urologie, 2006. **40**: p. 280–296.
- [32] **K. Scott Baker, J.R.A., Michael P. Link, Holcombe E. Grier, Stephen J. Qualman, Harold M. Maurer, John C. Breneman, Eugene S. Wiener, and William M. Crist,** *Benefit of Intensified Therapy for Patients With Local or Regional Embryonal Rhabdomyosarcoma: Results From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV.* *Journal of Clinical Oncology*18. © 2000 2000. **18**(12): p. 2427-2434.
- [33] **Anderson J, R.E., Link M, et al,** *Identification of a favorable subset of patients (F'TS) with metastatic (MET) rhabdomyosarcoma (RMS): a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG).* *Book of Abstracts.* . 3rd International Congress on Soft Tissue Sarcoma . 1997. **1**(77): p. Abstract 0-IV-1.
- [34] **F. Collin M., G.-M.M., Bui Nguyen Binh. ,** *Sarcomes des tissus mous : données anatomopathologiques actuelles.* *Cancer/radiothérapie.*, 2006 février-mars. **10**(1-2): p. 7-14.
- [35] **Raffaella A. Morotti, K.K.N., David M. Parham et al.,** *An Immunohistochemical Algorithm to Facilitate Diagnosis and Subtyping of Rhabdomyosarcoma: TheChildren's Oncology Group Experience.* *Am J Surg Pathol*, 2006. **30**: p. 962–968.

- [36] **Turc-Carel C, L.-N.S., Justrabo E, et al.;** , *Consistent chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma.* . Cancer Genet Cytogenet 1986. **19**: p. 361–362.
- [37] **Shapiro DN, S.J., Li B, et al.,** *Fusion of PAX3 to a member of the forkhead family of transcription factors in human alveolar rhabdomyosarcoma.* Cancer Res, 1993. **53**: p. 5108–5112.
- [38] **Davis RJ, D.C., Lovell MA, et al,** *Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13) (p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma.* Cancer Res 1994. **54**: p. 2869–2872.
- [39] **Khan J, B.M., Saal L, et al. ,** *cDNA microarrays detect activation of a myogenic transcription program by the PAX3-FKHR fusion oncogene.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**: p. 13264–13269.
- [40] **Ginsberg JP, D.R., Bennicelli JL, et al. ,** *Up-regulation of MET but not neural cell adhesion molecule expression by th PAX3-FKHR fusion protein in alveolar rhabdomyosarcoma.* . Cancer Res, 1998. **58**: p. 3542–3546.
- [41] **Gordon AT, B.C., Anderson J, et al. ;** , *A novel and consistent amplicon at 13q31 associated with alveolar rhabdomyosarcoma.* Genes Chromosomes Cancer, 2000. **28**: p. 220–226.
- [42] **Scrabble HJ, W.D., Lampkin BC, et al. ,** *Chromosomal localization of the human rhabdomyosarcoma locus by mitotic recombination mapping.* Nature, 1987. **329**: p. 645–647.

- [43] **Scrabble H, W.D., Shimada H, et al.** , *Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma.* . Genes Chromosomes Cancer, 1989. **1**: p. 23–25.
- [44] **Scrabble H, C.W., Ghavimi F, et al.** : , *A model for embryonal rhabdomyosarcoma tumorigenesis that involves genome imprinting.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**: p. 7480–7484.
- [45] **Rainier S, J.L., Dobry CJ, et al.** , *Relaxation of imprinted genes in human cancer.* Nature, 1993. **362**: p. 747–749.
- [46] **Ogawa O, E.M., Szeto J, et al.** ;:, *Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms'tumour.* Nature, 1993. **362**: p. 749–751.
- [47] **AP., F.,** *Genomic imprinting and gene activation in cancer.* Nat Genet 1993. **4**: p. 110–113.
- [48] **El-Badry OM, M.C., Kohn EC, et al,** *Insulin-like growth factor II acts as an autocrine growth and motility factor in human rhabdomyosarcoma tumors.* . Cell Growth Differ, 1990. **1**: p. 325–331.
- [49] **Kalebic T, T.M., Helman LJ.,** *In vivo treatment with antibody against IGF-1 receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down-regulates p34cdc-2.* Cancer Res 1994. **54**: p. 5531–5534.
- [50] **Zhan S, S.D., Helman LJ.** : , *Activation of an imprinted allele of the insulin-like growth factor II gene implicated in rhabdomyosarcoma.* J Clin Invest, 1994. **94**: p. 445–448.

- [51] **Felix CA, K.C., Mitsudomi T, et al.** , *Frequency and diversity of p53 mutations in childhood rhabdomyosarcoma.* . Cancer Res, 1992. **52**: p. 2243–2247.
- [52] **Stratton MR, M.S., Warren W, et al.** , *Mutation of the p53 gene in human soft tissue sarcomas: Association with abnormalities of the RB1 gene.* Oncogene, 1990. **5**: p. 1297–1301.
- [53] **Mulligan LM, M.G., Scrable HJ, Cavenee WK.** ;, *Mechanisms of p53 loss in human sarcomas.* Proc Natl Acad Sci U S A 1990. **87**: p.:5863–5867.
- [54] **Meddeb M, V.A., Danglot G, et al.** ; : . *MDM2 amplification in a primary alveolar rhabdomyosarcoma displaying a t(2;13) (q35;q14).* Cytogenet Cell Genet 1996. **73**: p. 325–330.
- [55] **Keleti J, Q.M., Abaza MM, et al.** , *The MDM2 oncoprotein is overexpressed in rhabdomyosarcoma cell lines and stabilizes wild-type p53 protein.* Am J Pathol 1996. **149**: p. 143–151.
- [56] **Fiddler TA, S.L., Tapscott SJ, et al.;** :. *Amplification of MDM2 inhibits MyoD-mediated myogenesis.* Mol Cell Biol, 1996. **16**: p. 5048–5057.
- [57] **Takahashi Y, O.Y., Kawaguchi K, et al.** ; , *Altered expression and molecular abnormalities of cell-cycle-regulatory proteins in rhabdomyosarcoma.* . Mod Pathol, 2004. **17**:: p. 660–669.
- [58] **Y. Gosiengfiao, J.R., D.** Walterhouse, *What is New in Rhabdomyosarcoma Management in Children?* Pediatric Drugs 2012. **14**: p. 389-400.

- [59] Stewart LH, L.T., Johnston SR. , *Thirty-year review of intrascrotal rhabdomyosarcoma.* . Bj J Urol, 1991. **68**: p. 418-20.
- [60] **B Radouane, J.E.F., S Chaouir, T Amil et al.,** *Rhabdomyosarcome paratésticulaire.* . J. Radiol, 2004 **85**: p. 779-81.
- [61] **KEVin R. Loughlin, M., Alan B. Retik, Md, Howard J. Weinstein, Md, Arnold H. Colodny, Md, Robert C. Shamberger, Md, Marcia Delorey, Rn, Nancy Tarbell, Md, J. Robert Cassady, Md, W. Hardy Hendren, Md,** *Genitourinary Rhabdomyosarcoma in Children.* Cancer 1989. **63**: p. 1600-1606.
- [62] **William Crist, E.A.G., Abdelsalam H. Ragab, Paul S. Dickman, Sarah S. Donaldson, Christopher Fryer, Denman Hammond, Daniel M. Hays, Janice Herrmann, Ruth Heyn, Pat Morris Jones, Walter Lawrence, William Newton, Jorge Ortega, R. Beverly Raney, Frederick B. Ruymann, Melvin Tefft, Bruce Webber,Eugene Wiener, Moody Wharam, Teresa J. Vietti, Harold M. Maurer,** *The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.* Journal Clinique Oncologie . 1995. **13**(3): p. 610-630.
- [63] **Jane L. Meza, J.A., Alberto S. Pappo, and William H. Meyer,** *Analysis of Prognostic Factors in Patients With Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma Treated on Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies III and IV: The Children's Oncology Group.* JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2006. **24**(24).

- [64] **Pappo AS, S.D., Crist WM, et al.**, *Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma* Journal Clinique Oncologie, 1995. **13**: p. 2123-2139.
- [65] **Klingebl T, P.U., Hess CF, et al.**, *Treatment of children with relapsed soft tissue sarcoma: report of the German CESS/CWS REZ 91 trial*. Med Pediatr Oncol, 1998. **30**: p. 269-75.
- [66] **Saylors RL, S.C., Zamboni WC.** , *Phase I study of topotecan in combination with cyclophosphamide in pediatric patients with malignant solid tumors: a pediatric oncology group study.* . J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 945-52.
- [67] **Ewa Koscielniak, M.D., Herbert Jurgens, M.D.,f Kurt Winkler, M.D.,Dieter Burger, M.D., Manfred Herbst, M.D., Martin Keim, B.Sc., Gudrun Bernkard, Pk.D., Iorn Treuner, M.D,** *Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Childhood and Adolescence : A Report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study*. Cancer, 1992. **70**(10): p. 2557-2567.
- [68] **Gamba PG, C.G., Katende M, Carli M, Sotti G, Guglielmi M.3,** *Paratesticular rhabdomyosarcoma 5RMS) and paraaortic lymphadenectomy*. Eur J Pediatr Surg;, 1994. **4**(3): p. 158-160.
- [69] **Carli M, C.R., Oberlin O, Stevens M, Masiero L, Frascella E, Koscielniak E, Treuner J, Pinkerton CR.,** *High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic ;rhabdomyosarcoma"*. J Clin Oncol, 1999. **17**(9): p. 2796-2803.

- [70] **MD, S.S.D.,** *The Value of Adjuvant Chemotherapy in the Management of Sarcomas in Children.* CANCER, 1985. **55**(9): p. 2184-2197,.
- [71] **Crist W, A.J., Maurer H, et al:** , *Preliminary results for patients with local/regional tumors treated on the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV (1991-97).* Proc Am Soc Clin Oncol 1999 **18**(555).
- [72] **Stewart RJ, M.H., Oberlin O, Rey A, Bouvet N, Spicer RD, et al.,** *Treatment of children with nonmetastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: results of the malignant mesenchymal tumor studies (MMT 84 and MMT 89) of the international society of pediatric oncology.* J Clin Oncol, 2003. **21**: p. 793–8.
- [73] **R.P.A.S.K.M.,** *Rhabdomyosarcoma Evidence-based Pediatric Oncology* 978-1-4051-42687, ed. S. Edition. 2007, ISBN.
- [74] **Grovas AG. Ruymann FB, G.L.e.a.,** *Improved survival in advanced or metastatic sarcomas using a four drug, double alkalator combination of vincristine. ifosfamide, carboplatin and etoposide (VICE).* Book of Abstracts, 3rd International Congress on Soft Tissue Sarcoma (Abstract 0-WCT-2) & Program/Proceedings American Society of Clinical Oncology S26a. 1997 (Abstract 1893). 1997. **1**(93).
- [75] **Ladenstein R. Hartmann O, P.C.,** *The role of megatherapy with autologous bone marrow rescue in solid tumours of childhood.* Ann Oncol 1993. **4**: p. S45-S58.
- [76] **CR, A.A.P.,** *Autologous stem cell transplantation in solid tumours of childhood.* Ann Med, 1996. **28**: p. 159- 164.

- [77] **Orkaynak MF, M.K.C.M., et al.:** *Double-alkylator nontotal- body irradiation regimen with autologous hematopoietic stem-cell transplantation in pediatric solid tumors.* . J Clin Oncol 1998. **16** p. 937-944, .
- [78] **Weaver CH, B.W., Appelbaum FR, et al.:** *Phase I study of high-dose busulfan, melphalan and thiotepa with autologous stem cell support in patients with refractory malignancies.* Bone Marrow Transplant, 1994. **14**: p. 813-819, .
- [79] **Houghton JA, C.R., Lutz PJ, et al. :** *Melphalan: a potential new agent in the treatment of childhood rhabdomyosarcoma.* Cancer Treat Reports , 1985. **69**: p. 91-96.
- [80] **al., P.R.P.T.B.E.e.,** *Autologous bone marrow transplantation in paediatric solid tumours.* Clin Haematol IS, 1986.: p. 187-203.
- [81] **al, P.C.G.-L.J.B.A.e.,** *Rapid VAC high dose melphalan regimen. a novel chemotherapy approach in childhood soft tissue sarcomas.* . Br J Cancer, 1991. **64**: p. 381-385. .
- [82] **Giovanni Cecchetto, G.B., Federica De Corti, Patrizia Dall'Igna et al. ,** *Biopsy or Debulking Surgery as Initial Surgery for Locally Advanced Rhabdomyosarcomas in Children? The Experience of the Italian Cooperative Group Studies.* Cancer, 2007. **110**: p. 2561–7.
- [83] **Silvan AM, G.M., Lopez AM, Cuevas GP, Gutierrez JA,Iriondo JM, et al.** *Med, Organ-preserving management of rhabdomyosarcoma of the prostate and bladder in children.* Pediatr Oncol 1993. **29**: p. 573–5.

- [84] **Hays DM, L.J.W., Crist WM, Wiener E, Raney Jr. RB, Ragab A, et al.** ;25:719–23., *Partial cystectomy in the management of rhabdomyosarcoma of the bladder: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.* J Pediatr Surg, 1990.
- [85] **Hays DM, R.R., Wharam MD, Wiener E, Lobe TE, Andrassy RJ, et al.** , *Children with vesical rhabdomyosarcoma (RMS) treated by partial cystectomy with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee.* J Pediatr Hematol Oncol 1995. **17**: p. 46–52.
- [86] **Heyn R, N.W., Raney RB, et al** *Preservation of the bladder in patients with rhabdomyosarcoma.* J Clin Oncol, 1997. **15**(1): p. 69-75.
- [87] **Olive D, F.F., Zucker JM, Voute P, Brunat-Mentigny M, Otten J, et al.** , *Para-aortic lymphadenectomy is not necessary in the treatment of localised paratesticular rhabdomyosarcoma.* Cancer 1984. **54**: p. 1283–7.
- [88] **Wiener ES, A.J., Ojimba JI, Lobe TE, Paidas C, Andrassy RJ, et al.,** *Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma.* Semin Pediatr Surg, 2001. **10**: p. 146–52.
- [89] **Dall'Igna P, B.G., Ferrari A, Treuner J, Carli M, Zanetti I, et al.** , *Primary transscrotal excision for paratesticular RMS. Is hemiscrotoectomy really mandatory? .* Cancer, 2003. **97**: p. 1981–4.

- [90] **Fournier G, D.D., Mangin P**, *Tumeurs du cordon spermatique*. EMC , Urologie, 1992. ; **18**(652-A-10).
- [91] **Frank H, N.M.**, *Atlas d'anatomie humaine*. 1997. : .Maloine, Novartis, .
- [92] **Benchekroun A., A.A., Soumana A., Farih H., Beiahnech Z., Marzouk M., Faik M.:**, *Rhabdomyosarcome paratesticulaire : à propos d'un cas*. Ann. Urol., 1998, . **32**(2): p. 107-110.
- [93] **Kattan J., C.S., Terrier Lacombe M.J., Theodore C., DROZJ.P.:**, *Paratesticular rhabdomyosarcoma in adult patients : sixteen-year experience at Institute Gustave-Roussy*. Ann. Oncol, 1993. **4**(10): p. 871-875.
- [94] **ROBERT A., D.T.**, *Le rhabdomyosarcome paratesticulaire à propos d'un cas*. . 2000.
- [95] **Kesler KA, D.J.**, *Combined urologic and thoracic approaches for advanced or disseminated testis cancer*. am j uro, 1999. **7**: p. 79-94.
- [96] **Sotti G, S.G., Frezza G, et al**, *Local tumor control in childhood rhabdomyosarcoma: analysis of RMS79 and RMS88 Italian Cooperative Studies particularly concerning radiation therapy*. Book of Abstracts, 3rd International Congress on Soft Tissue Sarcoma 1997 **153**(Abstract 0-RA-4)).
- [97] **WOLDEN SL, A.J., CRIST WM et al.**, *Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III*. J Clin Oncol., 1999. **17**: p. 3468-3475.

- [98] **Pappo, A.**, *RHABDOYOSARCOMA Paediatric Bone and Soft Tissue Sarcomas*- 13 978-3-540-40843-7. 2006, ISBN: Springer.
- [99] **Schmidt BF, H.M., Potter R, et al:** , *The role of radiotherapy in the treatment of childhood soft tissue sarcomas: experience of the German Cooperative Soft tissue Sarcoma Study (CWS) Group.*. Book of Abstracts, 3rd International Congress on Soft Tissue Sarcoma, 1997. **1**: p. 49-51.
- [100] **BECCIA D.J., K.R.J., OLSSON C.A.**, *Clinical management of non testicular intrascrotal tumours.* . J. Urol., , 1976 **116**: p. 476-479.
- [101] **andA.J.CelesteMyostatin:, F.S.W.**, *a modulator of skeletal-muscle stem cells* BiochemicalSocietyTransactions 2005. **Volume33**(part6).
- [102] **BIGNON Y.J., D.J., FERRIERE J.P., LEGROS M., CHOLLET P.:**, *Place actuelle de la chimiothérapie oncostatique face aux tumeurs testiculaires malignes.* . Ann. Urol., 1987. ,**21**(5): p. 307-315.
- [103] **Donaldson SS, m.J., Breneman JC, Crist WM, Laurie F, Oualman SJ, Wharam M.,** *Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. " Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma – a report from the IRSG".* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001. **51**(3:): p. 718-728.
- [104] **Scaradavou, k., Heller,G.,Sklar,C.A. etal.** , *Second malignant neoplasms in long-term survivors of child hood rhabdomyosarcoma.* Cancer 1995. **76**:: p. 1860–1867.

- [105] Heyn, R., Raney,R.B.,Jr.,Hays,D.M. et al., *Late effects of therapy in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee.* J.Clin. Oncol 1992; . **10**:: p. 614–623.
- [106] Sala., N.G.L.A.G.E., *Magnetic resonance imaging of vaginal and vulval pathology.* Eur Radiol 2008. **18**: p. 1269–1280.
- [107] Magné N, O.O., Martelli H, et al., *Vulval and vaginal rhabdomyosarcoma in children:the Institut Gustave Roussy brachytherapy experience with a particular attention on long term outcome.* Int J Gynecol Cancer ; 16(suppl 3): 610 (abstr 38).), 2006.
- [108] J., F.F.C.D.C.J.G.A.L., *Embryonal rhabdomyosarcoma of the vagina in children: Conservative treatment with curietherapy and chemotherapy.* ;. Eirr J C'uncw 1979.
- [109] B., M.A.G.D.D.S.P., *The use ofinterstitial therapy in pediatric malignancies.* Front Radio/ Tliu Otic, 1978. **12**: p. 91-100.
- [110] MICHALSKI JM, M.J.B.J.e.a., *Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localised parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhahdomyosarcoma Study Group trials Il through IV.* Ini J Radiat Oncol Biol Phys,. 2004. **59**: p. 1027-1 0314.

- [111] **MISER JS, K.T., Ta[CHIE TJ et al.,** *Ifosfamide with mesna oroprotection and etoposide : an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumours of children and young adults.* J Clin Oncol, , 1987,. **5**: p. 1191-1198.
- [112] **RANEY R.B. Jr, T.M.L.W.J., RAGAB A.H., SOULE E.H.,BEITANGADY M., GEHAN E.A.:** *Paratesticular sarcoma in childhood and adolescence: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II, 1973-1983.* Cancer, 1987, . **60**(9): p. 2337-2343.
- [113] **REGINE W.F., F.J., BOWMAN L., PAPPO A., COFFEY D., KUNLE.:** *Evaluation of local control with selective use of low-dose irradiation following induction/preoperative chemotherapy for locally advanced rhabdomyosarcoma.* Intl J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1993. **27**: p. 131.
- [114] **HAMILTON C.R., P.R., HORWICH A.:** *The management of paratesticular rhabdomyosarcoma.* Clin. Radiol., 1990. **40**(3): p. 314-317.
- [115] **Maurer HM, M.T., Donaldson M, Fernandez C, Gehan EA et al. ,** *The intergroup rhabdomyosarcoma study :a priminary report.* Cancer, 1977. **40**: p.:2015-26.
- [116] **Maurer HM, B.M., Gehan EA et al .** *The intergroup rhabdomyosarcoma study –I : a final report* Cancer, 1988. **61** p. 209-20.

- [117] **Spunt SL, S.L., Ruymann FB, et al.**, *Cyclophosphamide dose intensification during induction therapy for intermediate-risk pediatric rhabdomyosarcoma is feasible but does not improve outcome: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group*. Clin Cancer Res, 2004. **10**: p. 6072–6079.
- [118] **Sandler E, L.E., Ruymann F, et al.**, *Efficacy of ifosfamide and doxorubicin given as a phase II —window— in children with newly diagnosed metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*. Med Pediatr Oncol, 2001. **37**: p. 442–448.
- [119] **Breitfeld PP, L.E., Beverly RR, et al.**, *Ifosfamide and etoposide are superior to vincristine and melphalan for pediatric metastatic rhabdomyosarcoma when administered with irradiation and combination chemotherapy: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group*. Am J Pediatr Hematol Oncol, 2001. **23**: p. 225–233.
- [120] **Flamant F, R.C., Voute PA, Otten J.** . *Primary tretment of rhabdomyosarcoma in children : trial of the international society of pediatric oncology (SIOP) preliminary results*. Radiotherapy ad oncolog, 1985. **3**: p. 227-36.

- [121] **Oberlin O, R.C., Torbey PH, Voute P et al.,** *Effectiveness of the SIOP conservative approach for the treatment of localised rhabdomyosarcomas. [Abstract]* Med Pediatr Oncol, 1994. **23**(171 (0-7)).
- [122] **Otten J, F.F., Rodry C, Brunat-Mentigny M et al. ,** *Treatment of rhabdomyosarcoma and other malignant mesenchymal tumors of childhood with ifosfamide+vincristine+dactinomycin (IVA) as front-line therapy (a SIOP study).* . Cancer Chemother Pharmacol, 1989. **24**(suppl.1)): p. S30.
- [123] **Rousseau P, F.F., Quintana E et al,** *Primary chemotherapy in rhabdomyosarcomas and other malignant mesenchymal tumors of the orbit : results of the international society of pediatric oncology MMT 84 study.* . J Clin Oncol, 1994. **12**: p. 516-21.
- [124] **Michael C.G. Stevens, A.R., Nathalie Bouvet et al. ,** *Treatment of Nonmetastatic Rhabdomyosarcoma in Childhood and Adolescence: Third Study of the International Society of Paediatric Oncology-SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89.* J Clin Oncol 2005. **23**: p. 2618-2628.
- [125] **Pappo AS, C.W., Kuttlesch J et al. ,** *Tumor-cell DNA content predicts outcome in children and adolescents with clinical group III embryonal rhabdomyosarcoma. The intergroup rhabdomyosarcoma study committee of the children's cancer group and the pediatric oncology group.* J Clin Oncol, 1994 feb. **12** (2).

- [126] **Carli M, G.M., Sotti G, Cechetto G, Ninfo V. ..** *Soft tissue sarcoma. In : plowman PN, Pinketton CR, eds. Paediatric oncology-clinical practice and controversies.* Chapman & Hall Medical p. 291-35.
- [127] **Koscielniak E, T.J., Jugens H et al. ,** *treatment of soft tissue sarcomas in childhood and adolescence ; results of the CWS-81 multicenter therapy study.* Klin padiatr, 1991. **203**: p. 211-9.
- [128] **Koscielniak E, H.D., Henze G, et al..** *Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: A final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86.* J Clin Oncol 1999. **17**: p. 3706–3719.
- [129] **Regine WF, F.J., Kumar P, et al.,** *Local tumor control in rhabdomyosarcoma following low-dose irradiation: Comparison of Group II and select Group III patients.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995. **31**: p. 485–491.
- [130] **Fariba Navid, V.M.S., Catherine A. Billupsel al** *Concomitant Administration of Vincristine, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, and Etoposide for High-Risk Sarcomas The St. Jude Children's Research Hospital Experience* Cancer, 2006. **106**: p. 1846–56.
- [131] **I, B.G.,** *The CTLs's kiss of death.* Cel. 1995. **81**: p. 9–12.

- [132] **Wiedenfeld EA, F.-V.M., Berzofsky JA, et al.** , *Evidence for selection against human lung cancers bearing p53 missense mutations which occur within the HLA A*0201 peptide consensus motif.* : . Cancer Res, 1994. ;**54**: p. 1175–1177.
- [133] **Guinan EC, G.J., Boussiotis VA, et al.** , *Pivotal role of the B7:CD28 pathway in transplantation tolerance and tumor immunity.* ;. Blood, 1994. **84**: p. 3261–3282.
- [134] **Baselga J, N.L., Masui H, et al.** , *Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies.* . J Natl Cancer Inst 1993. **85**: p. 1327-1333.
- [135] **Kerbel RS, V.-P.A., Klement G, Rak J. _**, *Accidental‘ anti-angiogenic drugs: Anti-oncogene directed signal transduction inhibitors and conventional chemotherapeutic agents as examples.* . Eur J Cancer;., 2000. **36**: p. 1248–1257.
- [136] **J. Kanold, P.H., PH. Tappin et al.** , *La thérapie cellulaire dans le traitement du cancer de l'enfant.* . Arch. Pédiat, , 2004 février. **11((2))**: p. 130-143.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأبأن أأمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرع في جأعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- وأبأن أأعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في.

السااركوما العضلية المخططة عند الذكور: التحديات العلاجية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: جهان أعراب

المزودة في: 15 فبراير 1988 بتطوان

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنبيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السااركوما العضلية المخططة – اجتماع متعددة الاختصاصات –
الجراحة – العلاج الكيميائي – العلاج الإشعاعي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: نور الدين بنجعفر

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: رشيد أولحيان

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة: مريا كبابري

أستاذة في طب الأطفال