

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2017

Thèse N° 145/17

# L'envahissement de la moelle osseuse dans les tumeurs solides malignes de l'enfant (A propos de 19 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/06/2017

PAR

Mlle. OUDRHIRI BENAADDACH SOUKAÏNA

Née le 23 Août 1988 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Tumeurs solides malignes - Enfant - Envahissement moelle osseuse

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Hématologie	
Mme. LAKHDAR IDRISSE MOUNIA.....	JUGES
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. BENMILOUD SARRA.....	
Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. TLAMÇANI IMANE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant d'Hématologie	

## LISTE DES ABREVIATIONS

BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CHU	: Centre hospitalo-universitaire
CN	: Crête neurale
HVA	: Acide homovanillique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
MIBG	: Méta Iodo Benzyl Guanidine
MYCN	: myc myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived
NB	: Neuroblastome
PET scan	: Positron emission tomography
Rb	: Rétinoblastome
RMS	: Rhabdomyosarcome
RMSA	: Rhabdomyosarcome Alvéolaire
RMSE	: Rhabdomyosarcome Embryonnaire
SNA	: Système nerveux autonome
SNS	: Système nerveux sympathique
SSR	: Survie sans récurrence
TDM	: Tomodensitométrie
TMM	: Tumeurs mésoenchymateuses malignes
UHOP	: Unité d'hémo-oncologie pédiatrique
VMA	: Acide vanillyl-mandélique

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Images de métastases médullaires d'un cancer solide.....	13
Figure 2 : Le syndrome de Hutchinson .....	14
Figure 3 : Echographie abdominale montrant des masses surrenaliennes bilatérales, d'échostructure hétérogène chez un enfant de 9 mois .....	15
Figure 4 : Images scannographiques cervicales montrant une masse latéro-cervicale gauche.....	15
Figure 5 : Biosynthèse et catabolisme des catécholamines .....	16
Figure 6 : Radiographie de la partie supérieure de l'humérus dans le Sarcome d'Ewing.....	22
Figure 7 : TDM thoracique mettant en évidence des métastases pulmonaire d'un sarcome d'Ewing .....	23
Figure 8: Premiers signes cliniques du rétinoblastome.....	28
Figure 9: Rétinoblastome vu au fond d'œil .....	29
Figure 10 : Echographie oculaire d'un rétinoblastome .....	30
Figure 11 : Image scannographique d'un rétinoblastome envahissant la glande lacrymale et le sinus maxillaire gauche.....	30
Figure 12 : Fréquence des sites primitifs des RMS .....	32
Figure 13 : Les nouveaux cas de tumeurs solides malignes et celles susceptibles d'envahir la moelle osseuse.....	46
Figure 14 : Graphique montrant la répartition en fonction du sexe .....	48
Figure 15 : Répartition des patients suivis pour neuroblastome selon le délai entre le début des symptômes et l'admission.....	49
Figure 16 : Répartition des patients suivis pour sarcome d'Ewing selon le délai diagnostique.....	50

Figure 17 : Répartition des patients ayant un rétinoblastome selon le délai entre le début des symptômes et l'admission.....	50
Figure 18 : Répartition des patients suivis pour rhabdomyosarcome selon le délai diagnostique.....	51
Figure 19 : Répartition des patients suivis pour neuroblastome selon les circonstances de découverte .....	52
Figure 20 : Répartition des patients suivis pour sarcome d'Ewing selon les circonstances de découverte .....	52
Figure 21 : Répartition des patients ayant un rétinoblastome selon les circonstances de découverte .....	53
Figure 22 : Répartition des patients ayant un rhabdomyosarcome selon les manifestations cliniques.....	53

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : La localisation des métastases du NB au diagnostic .....	14
Tableau II : Pourcentage des tumeurs ayant envahi la moelle osseuse par rapport à celles susceptibles de l'envahir.....	47
Tableau III : Le nombre et le sexe ration en fonction des tranches d'âge .....	47

## PLAN

Introduction .....	7
Rappel des principales tumeurs solides malignes de l'enfant susceptibles d'envahir la moelle osseuse .....	9
I. Le neuroblastome .....	10
1. Epidémiologie.....	10
2. Origine du neuroblastome .....	10
3. Présentation clinique .....	11
4. Facteurs de risque .....	11
5. Le diagnostic .....	12
6. Neuroblastomes familiaux et susceptibilité .....	17
II. Le sarcome d'Ewing.....	18
1. Épidémiologie du sarcome d'Ewing .....	19
2. Présentation clinique et radiologique .....	20
a. Localisation.....	20
b. Symptômes .....	20
c. Imagerie .....	21
3. Diagnostic positif .....	23
4. Facteurs pronostiques .....	24
a. Présence de métastases au diagnostic .....	24
b. Volume tumoral initial et topographie .....	25
c. Âge (> 15 ans).....	25
d. Type de translocation .....	25
e. Biologie moléculaire .....	25
f. Réponse à la chimiothérapie.....	26
III. Le rétinoblastome .....	27
1. Epidémiologie .....	27
2. Présentation clinique .....	28
3. Diagnostic .....	29
4. Pronostic .....	31
IV. Le rhabdomyosarcome .....	32

1. Définition et épidémiologie.....	32
2. Présentation clinique .....	32
3. Facteurs pronostiques .....	34
Mécanismes d'envahissement de la moelle osseuse en cas de tumeurs solides .....	37
Patients et méthodes .....	40
I. Patients. ....	41
1. Les critères d'inclusion. ....	41
2. Les critères d'exclusion. ....	41
II. Méthodes. ....	42
1. Source de collecte des données.....	42
2. Fiche d'exploitation. ....	42
3. Eléments diagnostiques. ....	42
4. Analyse statistique.....	43
Résultats .....	44
I. Aspects épidémiologiques.....	45
II. Caractéristiques sociodémographiques.....	46
1. Répartition par années.....	46
2. Selon le sexe et l'âge .....	47
3. Selon l'origine géographique .....	48
4. Antécédents .....	48
III. Aspects diagnostiques.....	49
1. Cliniques .....	49
2. Radiologiques .....	54
3. Biologiques.....	54
IV. Evolution .....	55
Discussion .....	56
Conclusion .....	64
Résumé .....	66
Bibliographie .....	71

# INTRODUCTION

Les cancers de l'enfant de moins de 15 ans représentent moins de 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes : on dénombre 10 à 15 nouveaux cas par an pour 100 000 enfants. C'est la deuxième cause de mortalité chez les enfants de 1 à 14 ans (20 % des décès), la première cause de mortalité étant imputée aux accidents [1].

Ils diffèrent des cancers de l'adulte par leur répartition histologique et par leur taux élevé de guérison, au prix d'éventuelles séquelles. Les leucémies aiguës et les cancers des organes lymphatiques représentent 40 % de ces maladies de l'enfance ; tandis que 60 % sont représentées par diverses variétés de tumeurs dites tumeurs solides [2].

Ces tumeurs solides de l'enfant sont caractérisées, en dehors de leur évolutivité, par un pouvoir métastatique notable notamment au niveau de la moelle osseuse.

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 19 dossiers colligés au laboratoire d'hématologie et à l'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) Hassan II de Fès (UHOPF) durant une période de 05 ans allant de Juin 2011 à Mai 2016.

Le but de notre travail est de décrire les cas d'envahissement médullaire des tumeurs solides malignes de l'enfant (moins de 15 ans) suivis à l'UHOPF (pendant une période de 05 ans). Cette étude porte sur :

- Les aspects épidémiologiques,
- L'apport de la biologie dans le bilan d'extension des tumeurs solides de l'enfant,
- La comparaison de nos données à celles de la littérature.

# Rappel des principales tumeurs solides malignes de l'enfant susceptibles d'envahir la moelle osseuse

## I. Le neuroblastome

Le neuroblastome représente 8 à 10 % des tumeurs pédiatriques, c'est la tumeur la plus commune dans le monde chez les nourrissons de moins de 1 an. C'est une tumeur maligne dérivée de la crête neurale, d'étiologie mal connue [3]. Cette tumeur a été décrite pour la première fois en 1864 par le médecin Allemand R. Virchow. Puis, F. Marchand fut le premier à décrire en 1891 ses caractéristiques histologiques. En 1910 J.H .Wright fut le premier à déterminer l'origine primitive de la tumeur et le premier à nommer cette pathologie « neuroblastome » [4,5].

### 1. Epidémiologie

Le neuroblastome (NB) est un cancer pédiatrique se développant à partir du système nerveux sympathique (SNS). Il s'agit de la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente chez l'enfant, elle représente 15% de la mortalité par cancer pédiatrique. Son incidence annuelle est de 1 pour 100.000 enfants. La plupart des tumeurs se développent avant l'âge de 5 ans, avec un âge médian au diagnostic de 18 mois [6].

### 2. Origine du neuroblastome

Les NB se développent à partir des neurones post-ganglionnaires du système nerveux sympathique périphérique et de la médullosurrénale. Ces structures sont spécifiées à partir de cellules de la crête neurale (CN) lors du développement embryonnaire.

### 3. Présentation clinique

Le NB est caractérisé par une grande variabilité clinique et évolutive. Alors que certaines tumeurs disséminent et conduisent au décès du patient malgré une chimiothérapie intensive, d'autres, initialement agressives, vont être capables de régresser spontanément ou de mûrir.

La présentation clinique au diagnostic est métastatique dans 60% des cas avec une dissémination au niveau des ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse, des os et du foie [7]. Dans 40% des cas il s'agit de formes dites localisées. Les tumeurs sont principalement abdominales (65%) ou thoraciques (20%). Des tumeurs primaires cervicales (5%), pelviennes (5%) ainsi qu'à d'autres localisations sont aussi observées [8].

### 4. Facteurs de risque

Certains facteurs de risques ont été historiquement utilisés dans la prise en charge des patients atteints de NB. Ils sont individuellement associés à un pronostic et correspondent à des critères cliniques ou génétiques :

□ L'âge du patient : les enfants atteints d'un NB avant l'âge de 18 mois ont un meilleur pronostic que ceux diagnostiqués après 18 mois.

□ Le stade d'extension tumoral : les patients présentant une tumeur localisée ont un meilleur pronostic que les patients métastatiques.

□ Les modifications génétiques tel que l'amplification du gène MYCN, la perte du 11q et la ploïdie (diploïdie ou tétraploïdie) qui sont des facteurs de mauvais pronostic.

## 5. Le diagnostic

Compte-tenu de leur tissu d'origine, les NB sont préférentiellement localisés le long de la colonne vertébrale. Les symptômes sont souvent liés au volume tumoral.

Les NB dits « en sablier » sont des cas particuliers, ces tumeurs progressent à travers la colonne vertébrale créant une compression de la moelle épinière qui peut entraîner une paralysie des membres inférieurs [8]. Cette présentation clinique est souvent associée à des troubles moteurs et à une incontinence.

Environ 60 % des enfants de plus de 1 an ont une forme d'emblée disséminée. L'extension métastatique se fait principalement vers la moelle osseuse, l'os, le foie et la peau. Les métastases pulmonaires ou cérébrales sont exceptionnelles (Tableau I).

La détection des métastases est essentielle. Leur présence conditionne le pronostic et leur évolution sous chimiothérapie est un élément fondamental pour les décisions thérapeutiques ultérieures.

Ainsi, la réalisation d'un myélogramme à la recherche de cellules extra-hématopoïétiques évoquant des métastases médullaires est indispensable. Une biopsie ostéo-médullaire est aussi réalisée dans le cadre du bilan d'extension (cf. figure 1, A et B).

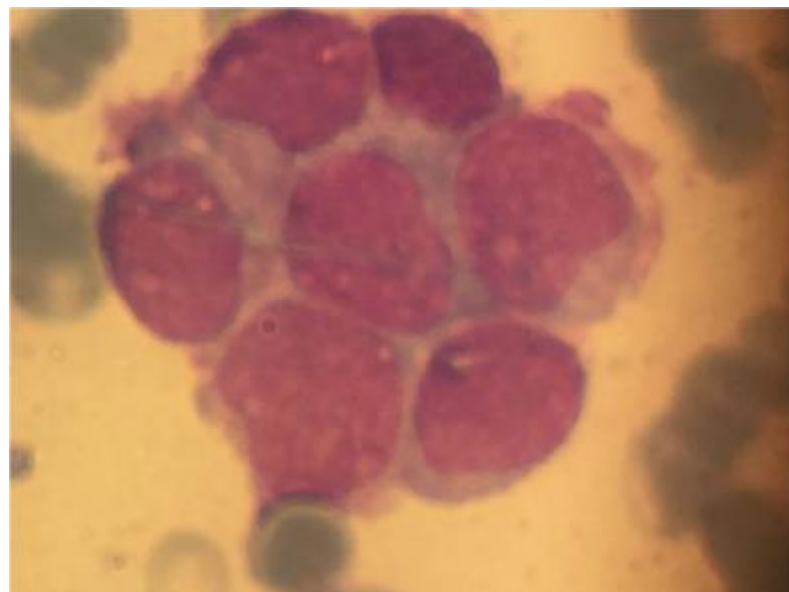
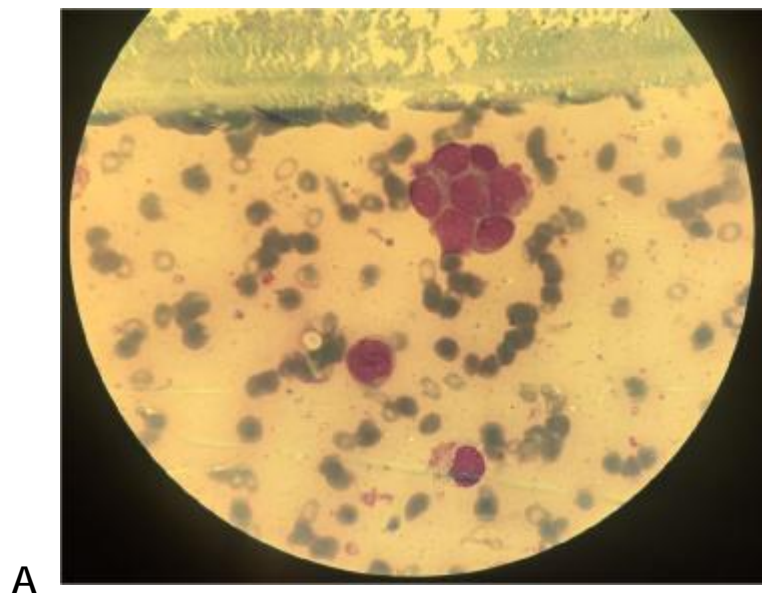


Figure 1 : Images de cellules disposées en amas syncytial faisant évoquer des métastases médullaires d'un cancer solide. A : Faible grossissement \*40 B : Fort grossissement \*100

Tableau I : La localisation des métastases au diagnostic

▼Localisation des métastases au diagnostic	▼% de patients concernés
Os et moelle osseuse	49
Moelle osseuse seule	20
Os seul	13
Ganglion à distance	28
Foie	22
Sous-cutanée	12
Plèvre	22
Poumons	1
Autres localisations	2

Source : Institut Gustave-Roussy, à partir de l'observation de 173 patients. Un même patient peut présenter plusieurs sites métastatiques.

La présence d'hématomes orbitaires, défini comme le syndrome de Hutchinson, est un signe caractéristique de la présence de métastases [7] (cf. figure 2).



Figure 2 : Le syndrome de Hutchinson.

Les seuls symptômes cliniques ne permettent pas de poser le diagnostic du NB avec certitude. La confirmation diagnostique est basée sur l'étude anatomopathologique et le dosage des catécholamines urinaires.

L'imagerie médicale est utilisée afin de définir si le patient est opérable et de rechercher la présence d'éventuelles métastases. Différents types d'imageries peuvent être utilisées et peuvent s'avérer complémentaires : échographie scanner, IRM ou encore PET scan (figure 3) (figure 4).

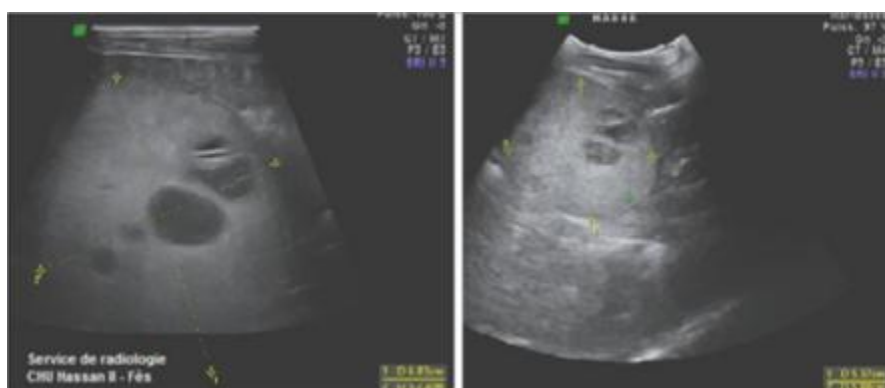


Figure 3 : Echographie abdominale montrant des masses surrénaliennes bilatérales, d'échostructure hétérogène chez un enfant de 9 mois.

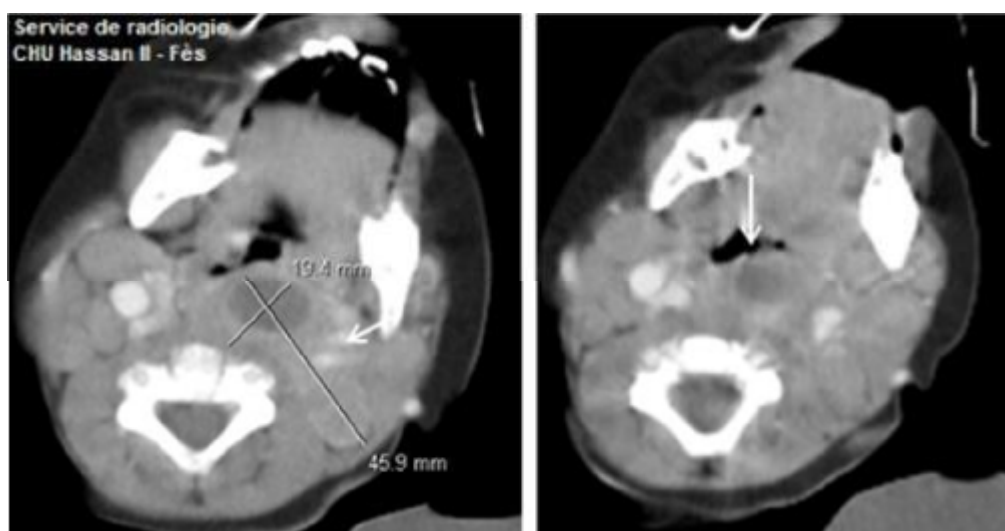


Figure 4 : Images scannographiques cervicales montrant une masse latéro-cervicale gauche

La scintigraphie utilisant la MIBG (Méta Iodo Benzyl Guanidine) radiomarquée est utilisée comme critère diagnostique grâce à sa forte sensibilité et spécificité [8]. Cette molécule a une structure proche de celle de la noradrénaline.

Le NB sécrète des catécholamines et plus particulièrement de la dopamine, ainsi que ses catabolites : l'acide homo-vanillique (HVA) et l'acide vanillyl-mandélique (VMA) (cf. figure 5). Ces molécules se retrouvent concentrées dans les urines, leur dosage est un critère diagnostique important et permet aussi de suivre l'évolution tumorale [9]. Cependant certains NB ne sécrétant pas de catécholamines, ne fixeront donc pas de MIBG et apparaîtront donc négatifs lors de la scintigraphie.

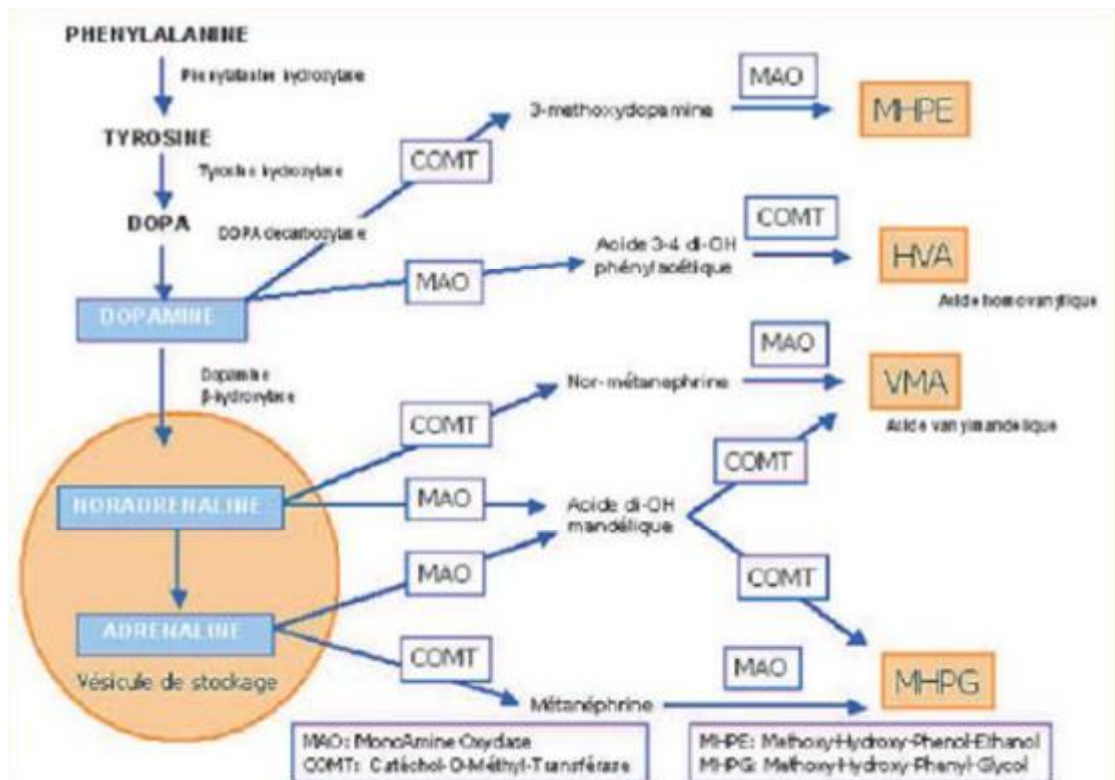


Figure 5 : Biosynthèse et catabolisme des catécholamines

## 6. Neuroblastomes familiaux et susceptibilité

La majeure partie des NB sont sporadiques, cependant il existe de rares formes familiales (environ 1% des cas). De transmission autosomique dominante et de pénétrance incomplète, elles sont le plus souvent multifocales et plus précoces que les formes sporadiques [10].

Il existe des formes syndromiques de NB, les tumeurs y sont associées à des pathologies telles que la maladie de Hirschprung, les syndromes d'Ondine, de Noonan, de Costello ou encore la neurofibromatose de type 1 [10]. Cette association concerne principalement les NB familiaux et n'est qu'occasionnelle en ce qui concerne les formes sporadiques.

## II. Le sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing est une tumeur osseuse ou extra-osseuse maligne primitive, il survient essentiellement chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Cette tumeur décrite initialement par le pathologiste américain James Ewing en 1921, siège préférentiellement au niveau des os plats en particulier le bassin mais peut aussi intéresser les os longs comme le fémur, le péroné ou le tibia. Sa localisation au niveau des os de la face, notamment des os maxillaire et mandibulaire, reste extrêmement rare.

Cliniquement, la douleur est très souvent le symptôme révélateur, accompagnée ou non d'une tuméfaction et justifie la prescription d'examens d'imageries médicales locorégionales (radiologie conventionnelle, IRM, scanner) complétée d'une biopsie afin d'orienter le diagnostic.

Les cellules tumorales du sarcome d'Ewing, originaires du tissu mésenchymateux sont de petite taille, rondes, indifférenciées et positives aux marqueurs membranaires CD99. Cependant cette description histologique n'est pas spécifique à la tumeur d'Ewing. Sa particularité réside dans sa signature moléculaire et dans la mise en évidence d'une anomalie cytogénétique : la translocation chromosomique réciproque t (11; 22) (q24; q12). Celle-ci induit la fusion de gènes spécifiques portés par les chromosomes 11 et 22, aboutissant ainsi à la formation d'un gène muté qui code pour une protéine anormale baptisée EWS/FLI-1. A l'heure actuelle, la mise en évidence de ce transcrite de fusion a une valeur diagnostique pour le sarcome d'Ewing.

Cette tumeur maligne présente un fort pouvoir invasif, en effet la découverte de métastases pulmonaires ou ostéo-médullaires au moment du diagnostic est fréquente et assombrit le pronostic.

En terme de stratégies thérapeutiques, la radiothérapie, initialement très prisée, fait place à l'association d'un traitement local et systémique de la tumeur, faisant appel respectivement à la chirurgie et à la chimiothérapie, sans oublier l'émergence de nouvelles thérapies ciblées qui accompagnent les récentes découvertes des mécanismes biomoléculaires de cette tumeur.

## 1. Épidémiologie

Le sarcome d'Ewing est en terme de fréquence, la seconde tumeur osseuse maligne de l'enfant après l'ostéosarcome. Ainsi il représente 5 à 15 % des tumeurs osseuses malignes primitives et 40 à 45 % des tumeurs osseuses malignes pédiatriques [11,12].

Il atteint préférentiellement l'enfant et l'adolescent. Il survient dans 80 % des cas au cours de la seconde décennie [13].

Le pic d'incidence se situe entre 5 et 9 ans pour les filles et entre 10 et 14 ans pour les garçons.

L'âge médian lors du diagnostic est de 10,5 ans [14].

La fréquence des métastases au diagnostic est élevée dans la tumeur d'Ewing (20 à 30 % des cas) [15]. Elles intéressent surtout les poumons, les os et la moelle osseuse dans des proportions semblables.

## 2. Présentation clinique et radiologique

### a. Localisation

La localisation du sarcome d'Ewing est majoritairement osseuse (80% des cas). La tumeur peut alors intéresser tous les os du squelette, et seront préférentiellement atteints les os plats comme le bassin (20%) et les os courts. Plus rarement, la tumeur siège au niveau des côtes et des vertèbres. Il existe des formes atypiques du sarcome d'Ewing, rencontrées dans 20% des cas. La localisation est alors extra-osseuse ; la tumeur se développe dans les parties molles sans aucune connexion squelettique.

### b. Symptômes

Il n'existe pas de symptôme spécifique à la tumeur d'Ewing. Les symptômes sont uniquement révélateurs et vont constituer un motif de consultation souvent tardif.

#### i. Douleurs

Chez l'enfant, douleur et pathologie cancéreuse sont indissociables. Quelque soit le type ou le stade d'évolution de la maladie cancéreuse, l'expérience douloureuse sera vécue par tous les enfants atteints de cancer.

Concernant les tumeurs osseuses de l'enfant, la douleur est souvent révélatrice et constitue le signe clinique principal. C'est un symptôme révélateur dans 95% des cas de tumeur d'Ewing [17].

Classiquement elle est, dans les stades initiaux, décrite comme intermittente, localisée ou projetée, d'intensité variable, améliorée par le repos et cédant aux antalgiques. Puis la douleur devient rapidement persistante et trouve son paroxysme la nuit ou durant les périodes de repos [13, 16].

Cependant la douleur peut rester très discrète et se traduire uniquement par une boiterie.

ii. Tuméfaction

La croissance tumorale peut éventuellement conduire à l'apparition d'une tuméfaction palpable à l'examen clinique. Elle signe une atteinte et une distension du périoste et témoigne de l'importance de l'envahissement des parties molles notamment lorsque la tumeur est localisée au niveau des os plats [18]. La masse tumorale peut donc rester indiscernable dans les stades initiaux du sarcome d'Ewing et dans les formes localisées au bassin, à la paroi thoracique ou au fémur [19].

c. Imagerie

L'imagerie occupe une place prépondérante dans le diagnostic, dans le bilan d'extension locorégionale et à distance, dans l'évaluation de la réponse aux traitements et dans le suivi.

Elle repose sur l'apport de la radiologie conventionnelle qui est l'examen de première intention, le bilan d'extension locorégional repose sur la TDM et l'IRM (cf. figure 6) [20-22].

Cependant la certitude diagnostique ne sera apportée que par la biopsie et l'analyse anatomopathologique et biomoléculaire de la lésion.



Figure 6 : Radiographie de la partie supérieure de l'humérus. Aspect de la réaction périostée perpendiculaire au grand axe de l'os.  
(Diagnostic : Sarcome d'Ewing)  
D'après MASCARD et coll 2012 [50]

La tumeur d'Ewing possède un fort pouvoir métastatique ; en effet dans 20 à 30 % des cas, la présence de métastases est confirmée au moment du diagnostic [22]. Ce qui explique pourquoi, lors de la découverte de la tumeur, le bilan d'extension locorégionale doit être complété par un bilan d'extension générale à la recherche de métastases éventuelles.

La tomodensitométrie thoracique est systématique puisque le poumon est le premier siège métastatique de la tumeur d'Ewing (cf. figure 7) [17].

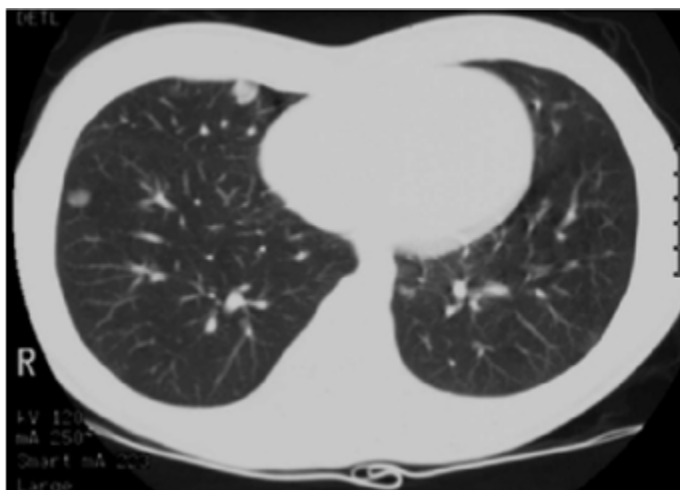


Figure 7 : TDM thoracique en coupe axiale avec injection de produit de contraste mettant en évidence plusieurs nodules au sein du parenchyme pulmonaire : métastases d'un sarcome d'Ewing.

D'après LEFLOT et coll 2005 [51]

La recherche systématique de l'extension à la moelle hématopoïétique, se fait par ponctions médullaires et biopsie au trocart. L'exploration nécessite selon les données de littérature: deux biopsies ostéomédullaires (BOM) (en dehors de la tumeur primitive) et dix myélogrammes.

La recherche de métastases osseuses passe par la réalisation d'une scintigraphie aux dérivés phosphatés marqués au technétium 99 ; à noter qu'à l'heure actuelle le PET-scan constitue le gold standard pour la recherche de métastases osseuses.

### 3. Diagnostic positif

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments apportés par :

- l'interrogatoire qui retrouve les circonstances de découverte, les modalités et date d'apparition des symptômes, l'âge du patient ;

- l'examen clinique qui renseigne sur la présence ou non de tuméfaction, de douleur ou d'autres symptômes ;
- l'imagerie qui évoque des arguments de bénignité ou de malignité ;
- la biopsie, constitue un examen capital car elle apporte le diagnostic définitif. Ni le type cellulaire, ni l'architecture ne sont donc spécifiques du sarcome d'Ewing et ne permettent d'établir le diagnostic positif. L'analyse immuno-histochimique permet d'écartier certains diagnostics différentiels et d'apporter des éléments positifs en faveur du diagnostic du sarcome d'Ewing ;
- la biologie moléculaire est un élément essentiel au diagnostic car elle va permettre de mettre en évidence une translocation chromosomique spécifique de la tumeur d'Ewing.

#### 4. Facteurs pronostiques

##### a. Présence de métastases au diagnostic

La présence de métastases au diagnostic est confirmée dans 20 à 30 % des cas de sarcome d'Ewing. Elle est considérée comme le premier facteur pronostique de la tumeur d'Ewing et comme le facteur le plus sombre. En effet, les patients atteints de formes localisées de la tumeur d'Ewing présentent un taux de survie sans récurrence (SSR) à cinq ans de 78 % alors que ce taux chute à 20 - 25 % dans les formes métastatiques [23, 24].

Le site des métastases influence aussi considérablement le taux de survie sans récurrence. La localisation métastatique pulmonaire n'a pas la même valeur pronostique que la localisation osseuse et/ou ostéoméduleuse. En effet, le pronostic est moins

sombre pour les métastases pulmonaires que pour les métastases osseuses et/ou ostéomédullaires [25].

b. Volume tumoral initial et topographie

Le volume tumoral a longtemps été considéré comme un facteur pronostic de la tumeur d'Ewing.

La localisation de la tumeur primitive semble être un facteur péjoratif, ainsi une tumeur localisée aux membres a un pronostic plus favorable qu'une tumeur localisée au squelette axial notamment la localisation au bassin [26].

c. Âge (> 15 ans)

L'âge au moment du diagnostic est un facteur pronostique controversé.

A noter que les patients âgés présentent plus fréquemment une forme métastatique [24].

d. Type de translocation

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

e. Biologie moléculaire

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

f. Réponse à la chimiothérapie

La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante de la tumeur a une forte valeur pronostique et constitue un facteur essentiel du pronostic pour les patients opérés après chimiothérapie néo-adjuvante [27].

### III. Le rétinoblastome

Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale survenant chez le nourrisson et le jeune enfant. Malgré sa rareté, c'est la tumeur oculaire maligne la plus fréquente chez l'enfant. Son incidence mondiale moyenne est de 1 cas pour 18.000 naissances et elle représente 30 % des tumeurs oculaires et 2 % des tumeurs malignes de l'enfant.

#### 1. Epidémiologie

Le rétinoblastome (Rb) est une tumeur maligne embryonnaire de l'enfant se développant à partir des cônes rétiniens [28, 29]. Son incidence est stable, de l'ordre de 1 cas pour 15.000 à 20.000 naissances. C'est la tumeur intraoculaire la plus fréquente de l'enfant.

La transmission du risque de développer un rétinoblastome se fait selon le mode autosomique dominant avec une pénétrance élevée : 90 % des patients porteurs d'une anomalie constitutionnelle du gène RB1 développent un rétinoblastome.

Il est unilatéral chez 60 % des patients, bilatéral chez les 40 % restant.

On appelle rétinoblastome « héréditaire » toute forme de rétinoblastome transmissible : tous les rétinoblastomes bilatéraux sont héréditaires, mais 10 à 15 % des unilatéraux le sont également. Parmi les formes héréditaires de rétinoblastome, on définit également les formes « familiales » par l'existence d'au moins 2 patients atteints dans une même famille, le plus souvent 1 parent et 1 enfant.

## 2. Présentation clinique

Une leucocorie ou un strabisme persistant (Figure 8) découverts chez le jeune enfant ou le nourrisson sont souvent les premiers signes du rétinoblastome. La leucocorie « œil de chat » correspond à la visualisation directe de la tumeur à travers l'aire pupillaire ; le strabisme quant à lui est lié à une tumeur recouvrant toute ou une partie de la macula entraînant une perte visuelle centrale de l'œil concerné. Un strabisme, même intermittent, ainsi qu'une leucocorie imposent une consultation urgente d'ophtalmologie avec examen du fond d'œil. Les autres circonstances de diagnostic sont rares (hypopion, hétérochromie irienne, glaucome, perte visuelle).

a) leucocorie



b) Strabisme



Figure 8: Premiers signes cliniques du rétinoblastome

D'après : Aerts, 2006 et Doz, 2006

### 3. Diagnostic

Le diagnostic repose essentiellement sur un examen du fond d'œil, sous anesthésie générale, en milieu spécialisé. La lésion apparaît en relief, blanche et hypervascularisée (Figure 9).



Figure 9: Rétinoblastome vu au fond d'œil

Le diagnostic est complété par une échographie oculaire qui permet de mesurer les dimensions tumorales et de confirmer le diagnostic de rétinoblastome ; on réalise aussi, toujours au moment du diagnostic, un bilan par imagerie orbitaire et cérébrale (cf. figure 10) .

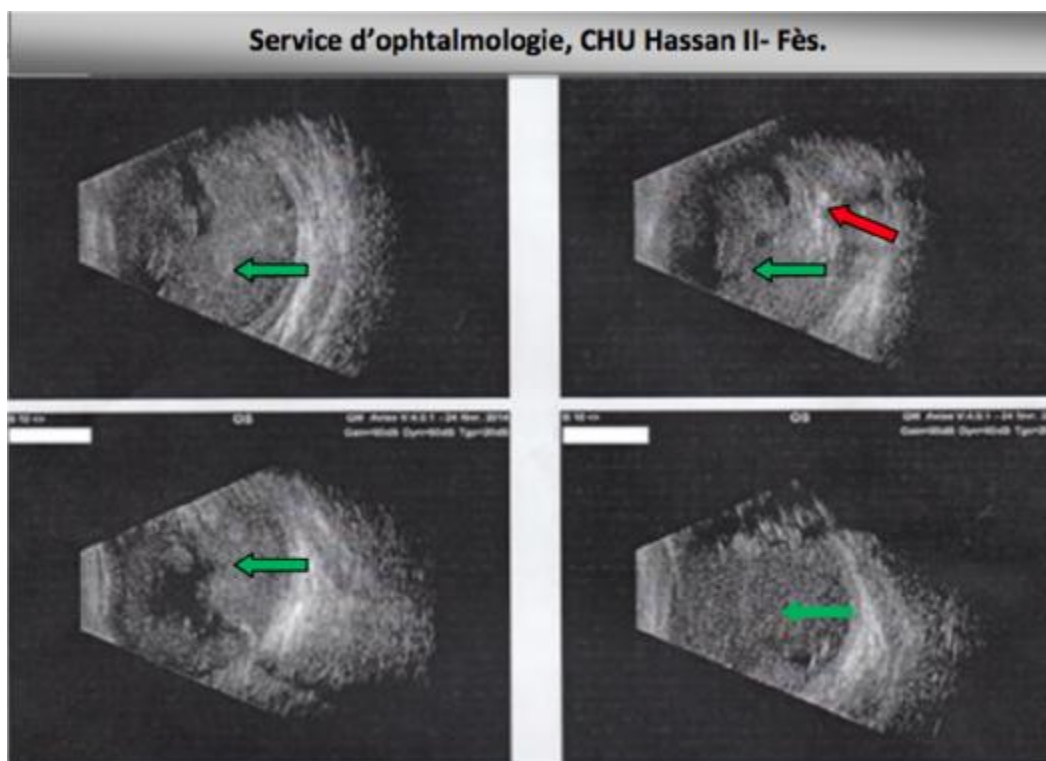


Figure 10 : Echographie oculaire d'un volumineux processus tumoral (flèche verte) avec des calcifications (flèche rouge)

En cas de difficulté diagnostique, la tomodensitométrie (TDM) peut être utile.

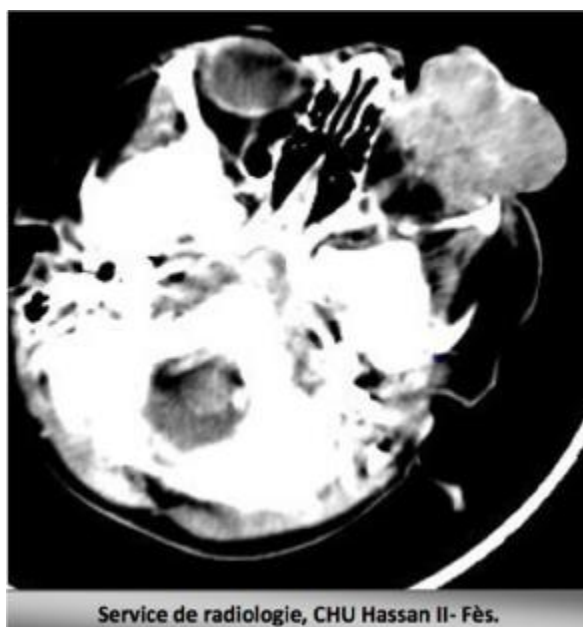


Figure 11 : Image scannographique d'un rétinoblastome envahissant la glande lacrymale et le sinus maxillaire gauche.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), quant à elle, est préférée pour le bilan d'extension, et contribue au diagnostic différentiel.

Cet examen ophtalmologique détermine l'atteinte bilatérale ou unilatérale des lésions tumorales, le nombre de tumeurs, leurs situations dans la rétine (pôle postérieur, antérieur de la rétine), leur taille, la présence d'un décollement séreux rétinien, d'une prolifération tumorale vitréenne, et la situation anatomique par rapport à la macula et au nerf optique.

En cas d'énucléation première, un examen histopathologique est réalisé, jugeant de l'envahissement tumoral intra et extra-oculaire et définissant des facteurs de risques histologiques.

#### 4. Pronostic :

Le pronostic du rétinoblastome est bon, plus de 95 % des enfants sont guéris dans les pays industrialisés. Mais environ 70% de mortalité est rapportée dans les pays en voie de développement alors qu'elle est comprise entre 5 et 10 % dans les pays d'Europe ou d'Amérique du Nord (Dimaras, 2012).

L'envahissement de la moelle osseuse est un élément de mauvais pronostic.

## IV. Le rhabdomyosarcome

Le rhabdomyosarcome est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente de l'enfant et de l'adolescent (60 à 70 % d'entre elles).

L'incidence annuelle des rhabdomyosarcomes chez l'enfant est de 4,3 cas pour 1 million d'enfants. Parmi les tumeurs solides extra-crâniennes de l'enfant, le RMS est la troisième tumeur après le neuroblastome et la tumeur de Wilms.

### 1. Définition et épidémiologie

Les rhabdomyosarcomes (RMS) représentent environ 5% des tumeurs solides de l'enfant.

Il a deux pics d'incidence : le premier, le plus important, chez les enfants avec un âge médian de 5,5 ans au diagnostic, le second chez l'adolescent. Une légère prédominance masculine (1,4 - 1,7 /1) est habituellement rapportée [30].

Développées à partir des cellules mésenchymateuses primitives engagées dans la différenciation musculaire striée, ces tumeurs peuvent survenir n'importe où dans le corps.

### 2. Présentation clinique

Le RMS se développe à partir d'une cellule mésenchymateuse, peut atteindre n'importe quelle partie de l'organisme et n'est pas forcément liée à la présence d'une structure musculaire striée même si histologiquement le rhabdomyoblaste rappelle celle-ci.

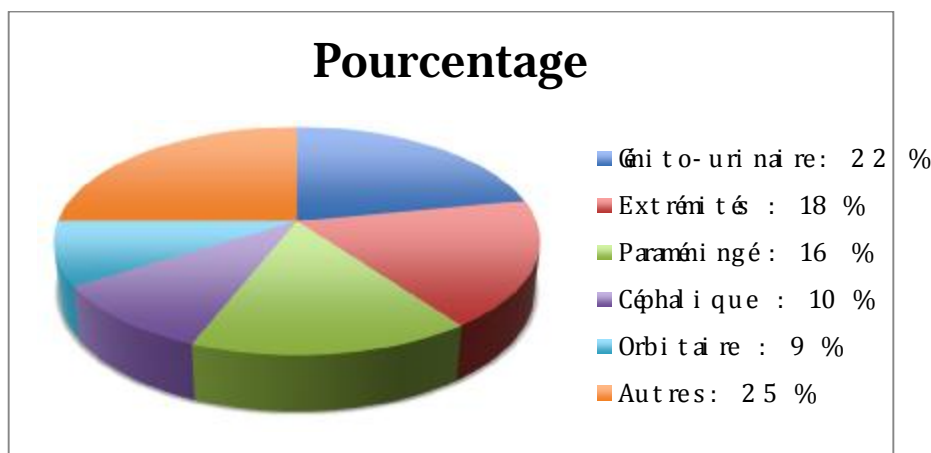


Figure 12 : fréquence des sites primitifs de RMS

a. Tête et cou (35 %)

Ces RMS présentent un faible taux de métastases ganglionnaires [31,32].

Le tableau clinique varie en fonction du siège de la tumeur ; il est fait d'exophtalmie, de diplopie et d'une baisse de l'acuité visuelle pour les tumeurs de l'orbite.

b. L'appareil génito-urinaire (22 %)

Les atteintes urinaires se manifestent par des troubles mictionnels, voir rectaux (épreintes, ténesme) en cas d'important volume tumoral.

Les atteintes génitales se présentent souvent par des métrorragies chez les filles et une masse palpable para testiculaire chez les garçons.

c. Les extrémités (18 %)

Ces tumeurs touchent préférentiellement les membres inférieurs, notamment en distal et se manifestent le plus fréquemment par l'apparition d'une masse [31-33]. Dans près de 15% des cas, ils présentent une extension ganglionnaire.

d. Le tronc

Localisation rare.

Ces tumeurs présentent une symptomatologie polymorphe du fait d'une taille souvent importante au diagnostic et de différents sites atteints [34, 35].

e. Localisations métastatiques

Au diagnostic, le risque métastatique est limité et représente environ 15 % de l'ensemble de la population. Dans l'étude IRS-IV, les sites métastatiques les plus fréquents au diagnostic étaient [36] :

- les poumons (39%),
- la moelle osseuse (32%),
- les ganglions lymphatiques (30%),
- les os (27%),
- le péritoine / ascite (16%),
- la plèvre (16%),
- les tissus mous (6%).

### 3. Facteurs pronostiques

a- Le site primitif

Les différentes localisations présentent de grandes disparités dans leur évolution et des pronostics différents aussi bien en termes de survie que de fonction.

Ainsi, les sites initiaux seront classés en deux catégories :

- Favorables (ex: atteintes de l'orbite, de la tête et du cou hors para-méningées, la région génito-urinaire hors la vessie et la prostate).
- Défavorables (ex: atteinte paraméningée, la vessie et prostate, les membres

et autres localisations).

b- Âge au diagnostic

Il existe une importante variabilité de l'âge médian au diagnostic selon les sites primitifs, ainsi à titre d'exemple, les RMS touchent des enfants de plus de 10 ans dans les atteintes testiculaires ou celles de la sphère ORL et de très jeunes enfants quand ils se développent au niveau de la sphère vésico-prostatique [37].

En ce qui concerne les RMS métastatiques, l'âge au diagnostic est un critère prédictif des plus importants en termes de survie avec un résultat plus péjoratif pour les enfants de plus de dix ans [36].

c- Taille tumorale

Il existe une baisse significative de la survie des enfants porteurs d'une tumeur dont la taille est supérieure à 5 cm [38].

d- Histologie

Plusieurs études permettent d'affirmer le caractère défavorable des RMSA sur les RMSE. Que ce soit pour les atteintes localisées ou les maladies métastatiques [36, 39]. Les RMSE botryoïde et à cellules fusiformes ont été identifiés comme de meilleur pronostique [40].

e- Extension à distance

Dans l'ensemble des études, la survie sans événement à 3 ans est fortement corrélée au statut métastatique, un taux de 30 % pour les stades métastatiques alors que les taux étaient aux alentours de 80 % pour les stades non métastatiques [36].

Le bilan pré-thérapeutique recommandé associe donc [41]:

- Imagerie du site initial par IRM et/ou TDM appréciant le volume tumoral, et l'extension locorégionales.
- Myélogramme et Biopsie ostéo-médullaire : 2 myélogrammes et 2 biopsies médullaires doivent être réalisés pour les patients avec une atteinte ganglionnaire locorégionale ou des métastases extra-médullaires. Seul un myélogramme est réalisé sinon.
- Imagerie élargie par TDM thoraco-abdomino-pelvienne et scintigraphie osseuse, établissant l'extension à distance.
- Analyse cytologique du LCR dans les atteintes para-méningées et/ou ascite et/ou épanchement pleural si présents au diagnostic.

#### 4. Pronostic

Le taux de survie des RMS a connu une amélioration importante au cours des 20 dernières années. Le risque principal est la récurrence après traitement.

Les atteintes métastatiques restent de très mauvais pronostic, leur taux de survie n'excédant pas 30 % [36].

# Mécanismes d'envahissement de la moelle osseuse en cas de tumeurs solides

L'envahissement métastatique d'un organe spécifique est influencé par des interactions entre les cellules tumorales circulantes et celles des organes cibles.

La moelle osseuse est l'un des organes impliqués dans les tumeurs solides malignes métastatiques de l'enfant, elle conditionne le pronostic ainsi que le traitement.

L'examen de la moelle osseuse est donc un outil important ayant une bonne sensibilité pour la détection des métastases médullaires, à noter que, parfois, ces métastases peuvent passer inaperçues lors de l'imagerie osseuse [42].

A la lumière de diverses études, les cellules provenant des tumeurs solides malignes disséminent par voie hématogène essentiellement, cette voie est considérée comme la principale cause de formation des métastases et de rechute de la maladie cancéreuse.

L'établissement de métastases au niveau de la moelle osseuse est le résultat d'une interaction étroite entre les cellules tumorales métastatiques et l'environnement médullaire [43]. Notre compréhension de ces interactions s'est considérablement améliorée au cours de la dernière décennie et des voies spécifiques responsables des métastases médullaires ont été identifiées.

Afin de former une métastase, les cellules tumorales doivent laisser leur environnement primaire et s'établir dans la moelle osseuse [44]. Ce processus à étapes multiples implique l'invasion du tissu environnant, la pénétration des vaisseaux sanguins (intravasation) et l'arrêt dans la cavité de la moelle osseuse. Les cellules tumorales utilisent des vaisseaux sanguins qui colonisent la tumeur primaire en raison de l'angiogenèse pour avoir accès à la circulation sanguine, et acquièrent un mouvement dépendant et indépendant de la protéase pour pénétrer les tissus [45]. Cependant, dans de nombreux cas, la présence de cellules tumorales circulantes dans le sang périphérique n'implique pas la présence de métastases et

l'envahissement d'un site à distance par ces cellules tumorales dépend habituellement de facteurs spécifiques à l'organe qui fournissent un environnement favorable.

La théorie des «semences et sols» a d'abord été proposée par Stephen Paget en 1889 et est maintenant soutenue par de nombreux modèles précliniques [46]. À cet égard, la moelle osseuse est un sol particulièrement fertile pour les cellules tumorales, car il s'agit d'un grand dépôt de facteurs de croissance immobilisés. Ainsi les cellules tumorales circulantes sont activement recrutées dans la moelle osseuse.

Les cellules cancéreuses qui expriment le récepteur des chimiokines CXCR4 sont spécifiquement attirées dans la moelle osseuse par un facteur stromal (SDF-1), une chimiokine CXC sécrétée par des cellules stromales de la moelle osseuse [47].

Les cellules de neuroblastome humain SH-SY5Y expriment le récepteur des chimiokines CXCR4 et des constituants dérivés de la SDF-1 recombinante humaine induisant la migration de ces cellules vers la moelle osseuse, ainsi que leur adhésion aux cellules stromales de cette dernière et leur prolifération [48]. Ces données suggèrent donc que la voie CXCR4 / SDF-1 joue un rôle important dans la transmission des cellules de neuroblastome à la moelle osseuse. Ce concept a été soutenu par l'observation récente que le CXCR4 est exprimé dans des échantillons primaires de neuroblastome et que des niveaux d'expression plus élevés sont en corrélation avec une maladie à stade élevé et la présence de métastases de la moelle osseuse [49].

# PATIENTS ET METHODES

## I. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'envahissement médullaire des tumeurs solides de l'enfant colligés au sein du laboratoire d'hématologie et de l'UHOP du CHU Hassan II de Fès.

### 1. Les critères d'inclusion.

Ont été inclus dans cette étude :

- Tous les enfants de moins de 15 ans chez qui le diagnostic d'une tumeur solide a été retenu.
- Suivis à l'UHOP de Juin 2011 à Mai 2016.

### 2. Les critères d'exclusion.

Les cas suivants ont été exclus de l'étude :

- Les lymphomes envahissant la moelle osseuse.
- Les tumeurs bénignes.
- Les autres cancers solides.
- L'absence de preuve histologique.
- Les patients diagnostiqués en dehors de la période d'étude
- Les patients perdus de vue.
- Les dossiers inexploitable.

## II. Méthodes

### 1. Source de collecte des données.

Nous avons utilisé comme support les données du registre du laboratoire d'hématologie ainsi que les dossiers des patients sous la forme papier et la forme informatisée.

### 2. Fiche d'exploitation.

Cette étude a été réalisée en s'aidant d'une fiche d'exploitation (annexe 1) comportant les données anamnestiques, les antécédents, la clinique, les résultats du bilan paraclinique, le bilan d'extension, et un dernier volet portant sur l'évolution des patients.

Pour chaque patient nous avons recueilli un certain nombre de données générales comme le nom et le prénom, le sexe, l'âge et l'origine géographique.

Ainsi que les antécédents et l'aspect clinique, le bilan d'extension réalisé et l'évolution globale.

### 3. Éléments diagnostiques.

Ont été traités les antécédents, surtout la notion de cancer dans la famille et l'existence d'une consanguinité des parents.

Concernant la clinique, nous avons analysé les symptômes révélateurs c'est-à-dire les manifestations cliniques qui ont mené le patient à consulter ainsi que le délai diagnostique.

Pour le bilan d'extension, il a compris une échographie abdomino-pelvienne, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, une scintigraphie osseuse, un myélogramme et une BOM.

L'étude de la moelle osseuse a été faite par aspiration au niveau des deux crêtes iliaques, plus précisément au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure, sous sédation. Le myélogramme est acheminé au laboratoire central d'hématologie du CHU Hassan II, où les différentes lames sont colorées au May Grunwald Giemsa.

La lecture de toutes les lames a été faite par le cytologiste au microscope optique, en utilisant les objectifs \*10, \*20, \*40 et \*100, à la recherche de cellules extra-hématopoiétiques isolées ou disposées en amas syncytial ou en grappe de raisin.

#### 4. Analyse statistique.

Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel (Microsoft office Excel 2010), permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives des patients porteurs de cette tumeur.

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.

# RESULTATS

Nous avons exploité 25 dossiers sur une période de 05 ans allant de juin 2011 à mai 2016, 19 dossiers ont été inclus dans notre étude, 04 dossiers ont été enregistrés par erreur comme tumeur solide et 02 dossiers ont été inexploités puisqu'incomplets.

## I. Aspects épidémiologiques

Au cours de toute la période de notre étude, le pourcentage des tumeurs solides susceptibles d'envahir la moelle osseuse par rapport à l'ensemble des tumeurs solides malignes de l'enfant a été de 46,6 %.

L'envahissement médullaire a été rapporté dans 13,3 % des cas.

Concernant le neuroblastome, le pourcentage de métastases médullaires au cours de notre étude a été de 14 %.

Le sarcome d'Ewing a présenté un envahissement médullaire dans 13,3 % des cas.

Le rétinoblastome a présenté des métastases médullaires dans 10,3 % des cas.

Concernant le rhabdomyosarcome, l'envahissement de la moelle osseuse au cours de notre étude a été rapporté dans 15 % des cas.

## II. Caractéristiques sociodémographiques

### 1. Répartition par années

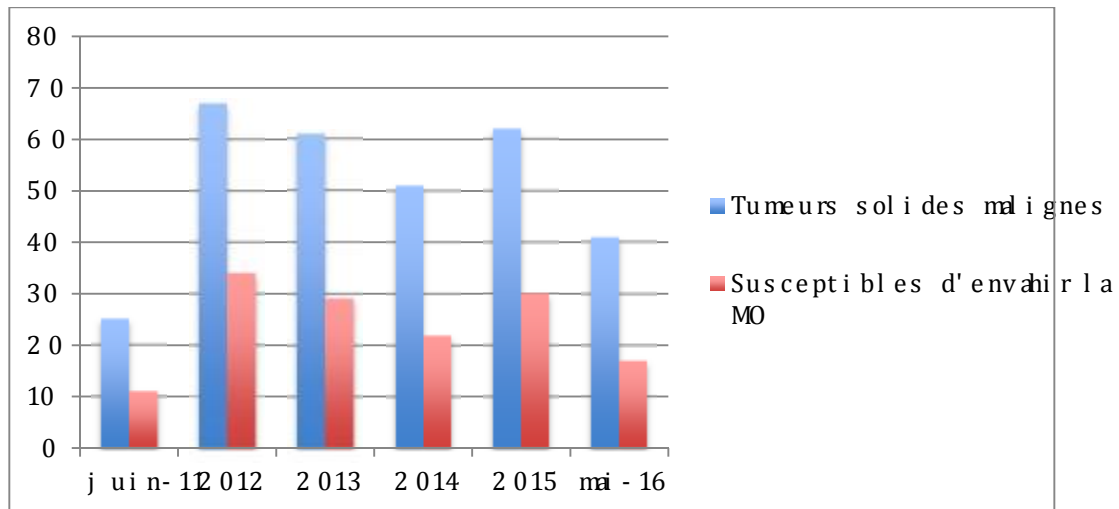


Figure 13 : Les nouveaux cas de tumeurs solides malignes et celles susceptibles d'envahir la moelle osseuse

Ce diagramme met en évidence les nouveaux cas des tumeurs solides malignes à l'UHOP et celles susceptibles d'envahir la moelle osseuse colligés entre juin 2011 et mai 2016.

Le pourcentage des cas de tumeurs solides malignes envahissant la moelle osseuse par rapport à celles susceptibles de l'envahir au service d'oncologie pédiatrique est en moyenne de 16,6 % avec des extrêmes allant de 8,8 % à 18,2 %.

Tableau II : Pourcentage des tumeurs ayant envahi la moelle osseuse par rapport à celles susceptibles de l'envahir

Année	Cas envahissant la MO	Pourcentage
Juin-2011	2	18,2 %
2012	3	8,8 %
2013	5	17,2 %
2014	3	13,6 %
2015	4	13,3 %
Mai-2016	2	11,8 %

## 2. Selon le sexe et l'âge

Sur les 19 patients étudiés, 7 enfants sont de sexe féminin et 12 de sexe masculin. Le sexe ratio est de 1,71 sauf entre 0 et 2 ans où le ratio est de 0,5 et entre 7 et 10 ans où il est de 1.

L'âge médian de nos patients est de 5 ans  $\frac{1}{2}$ , avec des extrêmes allant de 4 mois  $\frac{1}{2}$  à 14 ans.

Tableau III: Le nombre et le sexe ratio en fonction des tranches d'âge

Tranches d'âge	Nombre de tumeurs métastatiques	Sexe Ratio
0 – 2 ans	6	0,5
2 – 5 ans	6	5
5 – 7 ans	1	2
7 – 10 ans	2	1
10 – 15 ans	4	3

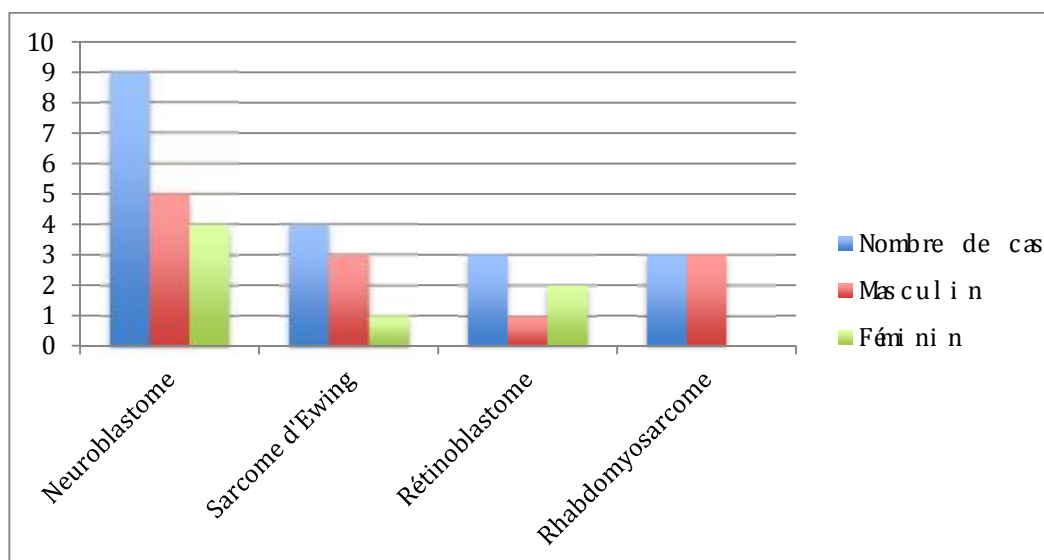


Figure 14 : Graphique montrant la répartition en fonction du sexe

### 3. Selon l'origine géographique

La répartition des patients selon leur origine géographique montre que la plupart des patients soit 52,6 % sont de la région de Fès-Meknès, suivi des régions de l'Oriental et de Drâa-Tafilalet avec 15,8 %, la région Tanger-Al Hoceima-Tétouan est en troisième position avec 10,5 % des patients et enfin la région de Béni Mellal-Khenifra avec 5,3 %.

### 4. Antécédents

Sur les 19 patients étudiés, 16 patients n'ont pas présenté d'antécédents pathologiques particuliers. Trois patients ont eu une notion de consanguinité des parents de 2ème degré, 2 de ces patients ont été suivis pour neuroblastome et un pour rétinoblastome.

### III. Aspects diagnostiques

#### 1. Clinique:

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec la tumeur solide et l'admission au service d'onco-pédiatrie a varié entre 20 jours et 6 mois en fonction de la tumeur solide maligne primitive.

- Concernant les cas de neuroblastome, le délai diagnostique a varié entre 20 jours et 3 mois avec une médiane d' 1 mois et ½.

Deux patients, soit 22,2 % des cas, ont consulté au cours du premier mois d'évolution ; 4 patients, soit 44,4 % des cas, après 1 mois d'évolution ; 2 patients, soit 22,2 % des cas, ont consulté à 2 mois d'évolution ; et 1 patient, soit 11,2 % des cas, a consulté à 3 mois (figure15).

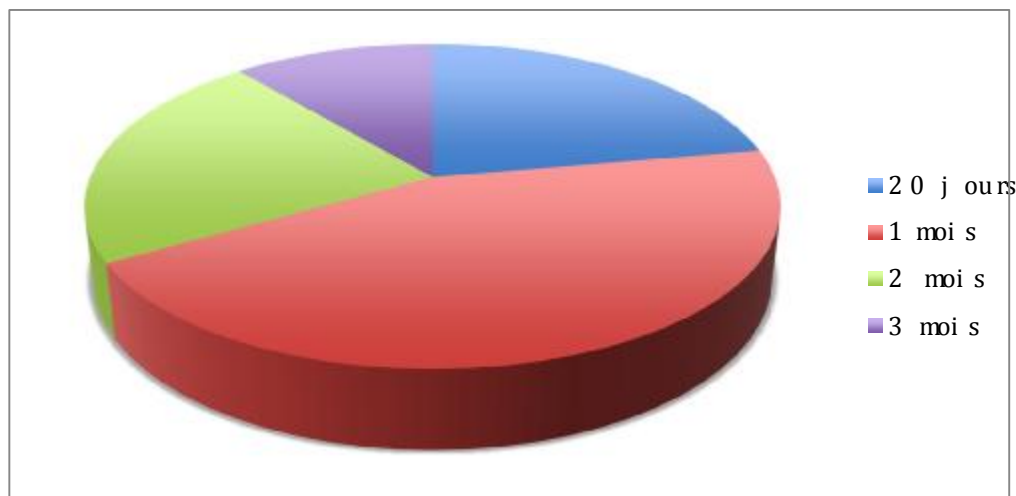


Figure 15 : Répartition des patients suivis pour neuroblastome selon le délai entre le début des symptômes et l'admission.

- Pour les sarcomes d'Ewing, la médiane du délai diagnostique a été de 3 mois ½ avec des extrêmes de 2 mois et 6 mois.

Deux patients, soit 50 % des cas, ont consulté après 2 mois d'évolution ; 1 patient, soit 25 %, à 4 mois et 1 autre à 6 mois (figure 16).

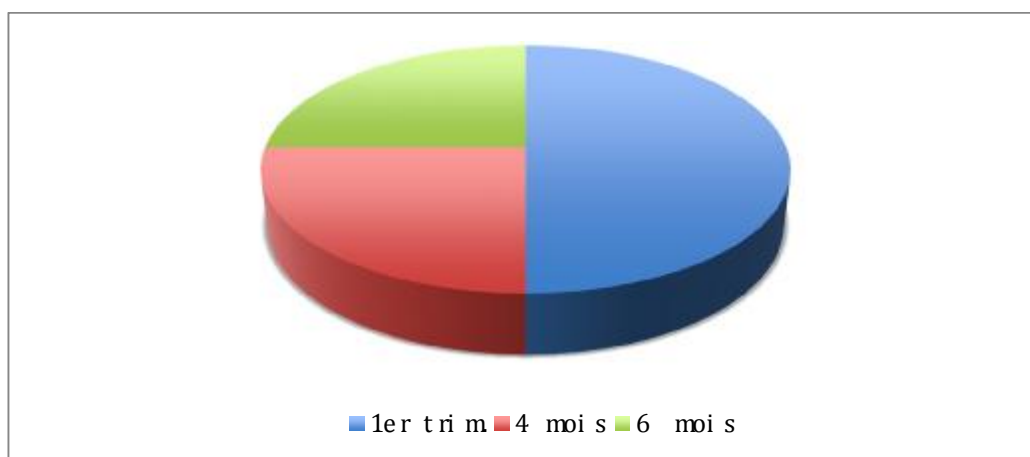


Figure 16 : Répartition des patients suivis pour sarcome d'Ewing selon le délai diagnostique.

- Pour les cas de rétinoblastomes, le délai de diagnostic a varié entre 1 mois et 2 mois avec une médiane d'un mois et 10 jours.

Deux patients, soit 67 % des cas, ont consulté au cours du premier mois d'évolution et 1 patient, soit 33 % des cas, a consulté après une période d'évolution de 2 mois (figure 17).



Figure 17 : Répartition des patients ayant un rétinoblastome selon le délai entre le début des symptômes et l'admission.

- Concernant les rhabdomyosarcomes, l'évolution avant diagnostic a varié entre 1 et 2 mois, avec une médiane d'un mois et 20 jours.

66,7 % des patients ont consulté à 2 mois et 33,3 % à 1 mois (figure18).

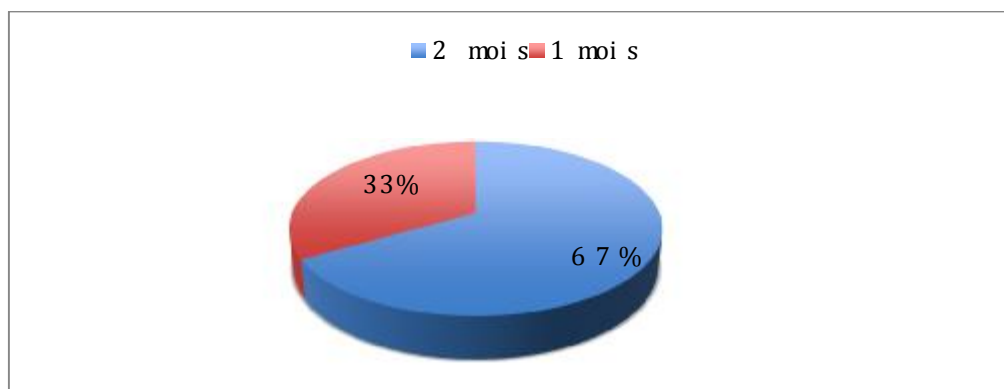


Figure 18 : Répartition des patients suivis pour rhabdomyosarcome selon le délai diagnostique

Les circonstances de découverte dans notre étude ont varié en fonction du type de la tumeur solide métastatique.

- Les circonstances de découverte du neuroblastome ont été dominées par l'installation d'une distension abdominale.

Deux patients ont consultés pour masse abdominale accompagnée d'une distension abdominale soit 22,3 % des cas.

Un patient a consulté pour douleurs abdominales (11,1 %). Un autre patient a présenté une tuméfaction latéro cervicale (11,1 %).

Un patient a consulté suite à une paraplégie des deux membres inférieurs (11,1 %).

Un enfant a présenté des douleurs osseuses avec altération de l'état général (11,1 %) et un autre des fractures pathologiques (11,1%).

Un patient a consulté pour boiterie du membre inférieure droit (11,1 %). Un autre s'est présenté en consultation pour pâleur cutanéomuqueuse et arthralgies (11,1 %).

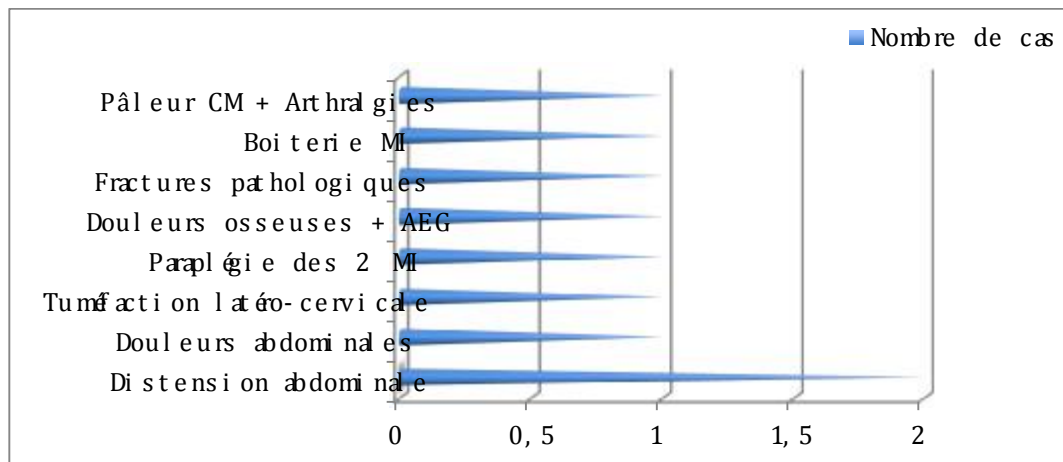


Figure 19 : Répartition des patients suivis pour neuroblastome selon les circonstances de découverte.

- Celles du sarcome d'Ewing ont été dominées par une tuméfaction isolée du membre inférieur.

Deux patients ont consulté pour tuméfaction isolée du membre inférieur (soit 50 % des cas).

Un patient a présenté une boiterie (25 %) et un autre une tuméfaction avec impotence fonctionnelle (25 %).

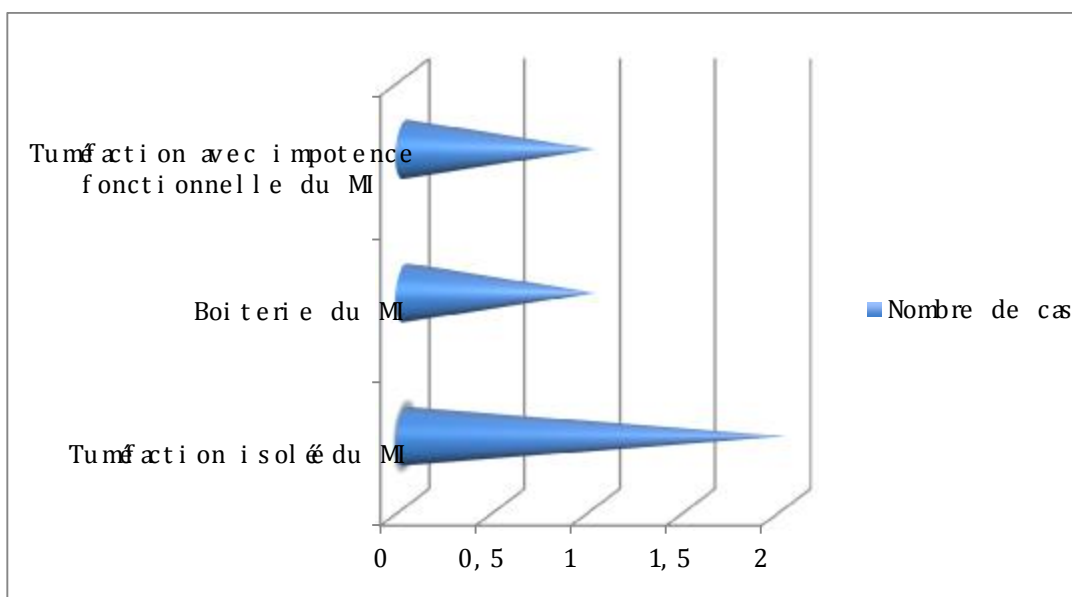


Figure 20 : Répartition des patients suivis pour sarcome d'Ewing selon les manifestations cliniques.

- Les circonstances de découverte du rétinoblastome, ont été marquées par la présence d'une leucocorie isolée dans 67 % des cas, et une fixité du regard dans 33 % des cas.

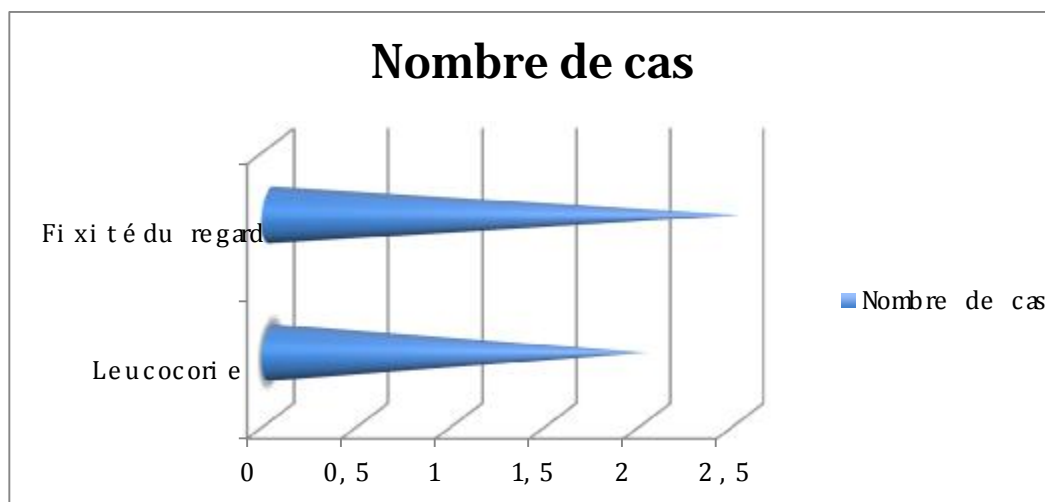


Figure 21 : Répartition des patients ayant un rétinoblastome selon les circonstances de découverte.

- Celles du rhabdomyosarcome, ont été dominées par la tuméfaction de la jambe dans 67 % des cas, une masse abdominale a été retrouvée dans 33 % des cas.

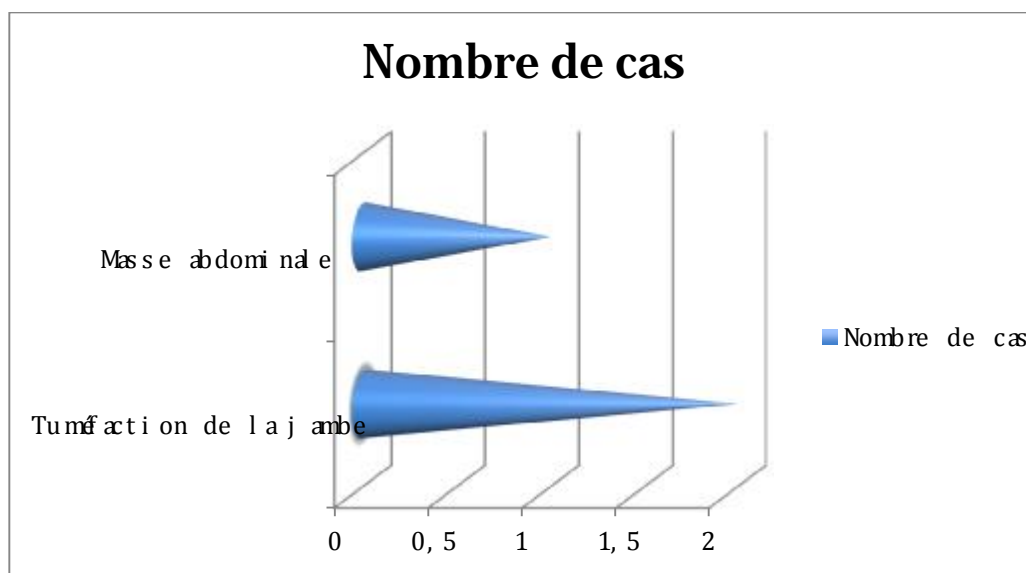


Figure 22 : Répartition des patients ayant un rhabdomyosarcome selon les manifestations cliniques.

Sur les 19 patients étudiés, 12 ont présenté un autre site métastatique autre que la moelle osseuse (soit 63,2% des patients).

Les métastases ont été essentiellement ganglionnaires (chez 6 patients soit 50 % des cas), hépatiques et osseuses (chez 4 patients soit 33,3 %) et orbitaires (chez 2 patients soit 16,7 %). Les autres sites métastatiques représentent 8,3 % des cas et sont le crâne, le cerveau, les poumons, la plèvre, le pancréas et les parties molles.

Les neuroblastomes ont été en tête des tumeurs envahissant d'autres organes avec un pourcentage de 66,7 % suivis des rhabdomyosarcomes avec 16,7 % puis les sarcomes d'Ewing et rétinoblastomes tous deux avec un taux de 8,3 %.

A noter que 66,7 % des patients présentent plus d'un site métastatique.

## 2. Radiologique

Tous les patients de notre étude ont bénéficié d'une imagerie à but diagnostique selon la tumeur solide primitive ainsi qu'un bilan d'extension fait d'une échographie abdomino-pelvienne, d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et d'une scintigraphie osseuse.

## 3. Biologique

Les patients suivis pour tumeur solide maligne à l'UHOP ont tous bénéficié d'un bilan biologique standard, d'un bilan de lyse tumoral et de dosages spécifiques selon la tumeur primitive.

L'ensemble des enfants de notre travail a bénéficié d'une ponction de la moelle osseuse à la recherche de cellules extra-hématopoïétiques soit 100 % des cas. Le myélogramme a un rôle essentiel dans la classification, le pronostic, la prise en charge et l'évaluation thérapeutique.

La biopsie ostéo-médullaire n'a été réalisée que dans 75 % des cas, et n'a montré d'infiltration médullaire que dans 31,6 % des cas.

#### IV. Evolution

Sur les 19 malades étudiés, 5 patients sont toujours sous chimiothérapie et 14 enfants ont eu un événement soit:

- ü Un décès au cours du traitement : 11 cas
- ü Une rechute ou une récurrence : 1 cas
- ü Une évolution métastatique sous chimiothérapie: 2 cas.

A la date des dernières nouvelles et sur les 19 malades étudiés :

- ü 57,9 % patients sont décédés
- ü 42,1 % des patients sont toujours en vie

# DISCUSSION

Les métastases des tumeurs solides malignes au niveau de la moelle osseuse sont rarement signalées et la plupart des données publiées proviennent d'études de cas individuels.

La détection des métastases de la moelle osseuse peut avoir un impact sur les décisions thérapeutiques et est habituellement associée à un mauvais pronostic.

Les principales tumeurs solides malignes de l'enfant susceptibles d'envahir la moelle osseuse sont représentées dans notre étude et dans la littérature par le neuroblastome, le sarcome d'Ewing, le rétinoblastome et le rhabdomyosarcome.

La fréquence de l'atteinte médullaire varie en fonction des pays et de la tumeur primitive.

Aux Etats-Unis, d'après l'étude de Jerry Z, l'atteinte de la moelle osseuse est présente dans 50 % des cas des neuroblastomes, dans 23 % des cas des rétinoblastomes et dans 20 % des cas des rhabdomyosarcomes. Aucun cas d'envahissement médullaire n'a été rapporté dans les sarcomes d'Ewing.

En Inde, la présence de métastases médullaires toutes tumeurs confondues est de 27,3 % selon Mishra P, ce qui rejoint les résultats de différentes études indiennes, avec un taux de 40 % pour les neuroblastomes et les sarcomes d'Ewing concernant sa série [52].

Selon l'étude de Beena Brahmabhatt, l'envahissement de la moelle osseuse est retrouvé dans 40 % des cas chez les patients atteints de neuroblastome, dans 24 % des patients suivis pour rétinoblastome, dans 20 % des cas si sarcome d'Ewing et dans 7 % des cas au cours des rhabdomyosarcomes [53].

Dans notre étude, l'envahissement médullaire au cours des tumeurs solides malignes de l'enfant a été présent dans 13,3 % des cas ; et a varié en fonction de la tumeur primitive. Le rhabdomyosarcome a montré un fort pouvoir invasif avec 15 % des cas d'envahissement de la moelle osseuse, suivi par le neuroblastome avec un taux de 14 % de métastases médullaires et le sarcome d'Ewing avec un taux de 13,3 %. Le rétinoblastome vient en dernière position avec 9 % d'envahissement de la moelle

osseuse. Au Maroc, on ne dispose malheureusement pas d'un registre national des cancers pour plus d'analyse concernant ce sujet. Les taux de notre étude sont bas par rapport à ceux retrouvés dans les autres séries, ceci est probablement dû à la fréquence plus élevée des autres cancers de l'enfant.

L'âge du diagnostic varie selon plusieurs facteurs tels que les signes d'appel, la nature des manifestations cliniques et le type de tumeur solide. Dans les pays développés, le diagnostic des envahissements de la moelle osseuse se fait à un âge plus précoce par rapport aux pays en voie de développement, cela résulte de la précocité du diagnostic des tumeurs solides malignes. Nous citons l'exemple des études menées au Danemark par H. Schroeder et al, et en Turquie par G. Aydın et al, le diagnostic du neuroblastome, chez les enfants âgés moins de 12 mois, est posé à une fréquence de 32 % et de 21,8 % respectivement au moment du diagnostic [54,55]. Selon l'expérience du service d'onco-pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, l'âge de la majorité des patients au moment du diagnostic pour cette même tumeur se situe entre 1 et 4 ans (soit 39,6 %). Dans notre étude, l'âge médian de nos patients toutes tumeurs confondues est de 5 ans ½. Les métastases médullaires chez les patients des 2 tranches d'âge 0-2 ans et 2-5 ans ont représenté au total 63,2 % des cas.

La plupart des auteurs rapportent une prédominance masculine, avec un sex-ratio variant entre 1,1 et 1,5.

Il est de 1,2 aux Etats-Unis. Par ailleurs, en Inde, Beena Brahmabhatt dans son étude, a rapporté un sexe ratio de 1,3 [53]. Dans notre étude, la prédominance masculine est bien nette avec un sex-ratio H/F à 1.71, il s'agit de 12 garçons (soit 63,2 %) et 7 filles (soit 36,8 %). Ce qui rejoint les données de la littérature.

Dans notre expérience, la consanguinité est retrouvée chez 15,8 % de nos patients toutes tumeurs confondues, 66,7 % sont suivis pour neuroblastome et 33,3 % pour rétinoblastome. Selon la série de Abba Kaka.H.Y au Niger, la consanguinité a été retrouvée chez 79 % des patients suivis pour rétinoblastome.

Dans notre série, le délai diagnostique est de 2 mois en moyenne.

Ces résultats n'ont pas été comparés à ceux de la littérature par manque de données.

Les signes révélateurs varient selon la tumeur primitive, le caractère ubiquitaire de certaines tumeurs, les signes généraux ou ceux en rapport avec les métastases présentes d'emblée lors du diagnostic. Concernant le neuroblastome, les circonstances de découverte ont été dominées par l'installation d'une masse avec distension abdominale. La masse abdominale peut représenter la première manifestation clinique de la maladie. C'est un motif de consultation dans 55 à 97,8 % des cas selon les séries [56 - 60]. Dans notre étude, 22,3 % des cas ont présenté une masse abdominale avec distension. Les douleurs abdominales représentent un motif de consultation dans 15,2 à 52,2% des cas selon les séries [56, 58-61]. Dans notre étude, 11,1 % des cas ont consulté pour des douleurs abdominales. Ces taux sont plus bas que ceux de la littérature, ce qui est probablement dû à leur caractère non spécifique.

Pour le sarcome d'Ewing, une tuméfaction du membre peut révéler la tumeur dans 25 % des cas, du fait de son caractère agressif et de son évolution rapide quoique la douleur reste, selon différentes études, le symptôme révélateur habituel dans 70 % des cas [62 - 64].

Dans notre série, la tuméfaction du membre a été notée dans 50 % des cas. Le taux de notre travail est supérieur à celui retrouvé dans les différentes études, ce qui est probablement dû au retard diagnostique.

Les deux signes majeurs révélateurs du rétinoblastome, encore très souvent méconnus, sont la leucocorie et le strabisme. Généralement, la leucocorie est le signe révélateur de la tumeur dans plus de 60 % des cas [65].

Dans notre série, 67 % des cas de rétinoblastomes ont été révélés par une leucocorie. Ce taux est très proche des données des taux des autres séries.

Les circonstances de découverte du rhabdomyosarcome varient en fonction de sa localisation, la tuméfaction est en général le signe révélateur quand le rhabdomyosarcome siège au niveau des parties molles.

Dans notre étude, la tuméfaction de la jambe a permis le diagnostic dans 67 % des cas.

Le diagnostic des tumeurs solides malignes de l'enfant repose sur un faisceau d'arguments, essentiellement clinique, biologique, radiologique et anatomo-pathologique. Le rôle du médecin biologiste, en dehors des bilans sanguins, est la lecture attentionnée des lames du myélogramme, qui apporte un bénéfice considérable à la recherche des métastases médullaires, présentes sous forme de cellules n'appartenant à aucune lignée hématopoïétique, qu'elles soient isolées, disposées en amas ou en grappe de raisin et pouvant être considérées par erreur comme cellules immatures.

L'interprétation de l'aspiration de la moelle osseuse est plus sensible que la biopsie ostéo-médullaire selon plusieurs études y compris la nôtre.

Le pronostic des formes métastatiques varie selon les séries et les présentations histologiques.

Les résultats de l'étude polonaise de A. Kolda, ont montré un pronostic sombre avec un taux de 90 % de décès chez les patients avec présence de métastases médullaires lors du diagnostic malgré la chimiothérapie [66].

Dans notre série, 57,9 % patients sont décédés.

Limite de l'étude :

La réalisation de ce travail a été marquée par une contrainte de taille, à savoir le manque de données bibliographiques puisque le sujet, aussi important soit-il, est rarement traité.

## ANNEXE 1

Fiche d'exploitation des tumeurs solides malignes ayant envahies la moelle osseuse, suivies au sein de l'unité d'hématologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès.

### I. Identification :

- Nom..... Prénom..... IP:.....
- Date de naissance ..... Age au moment de diagnostique .....mois/ans
- Sexe : M  F
- Originaire de.....
- ATCDs pathologiques familiaux : Non  Oui  .....
- Consanguinité : Oui  Non

### II. Diagnostique clinique :

- Délai entre la date 1er symptôme et la consultation : .....mois .
- Circonstance de découverte :.....
- Tumeur solide maligne : Neuroblastome  Sarcome d'Ewing   
Rétinoblastome  Rhabdomyosarcome

### III. Bilan d'extension :

Myélogramme :

- infiltrée par .....

Biopsie ostéo-médullaire :

- Normal.....

- Infiltrée.....

Echographie abdomino-pelvienne :

.....

TDM Thoraco-abdomino-pelvienne :

.....

Scintigraphie osseuse :

.....

Autres

.....

## I. Evolution

Survenue d'événement et sa date :

- Rechute ou Récidive : Oui  Non

- Evolution métastatique sous chimiothérapie : Oui  Non

\_ Décès au cours du traitement: Oui  Non

- Rémission complète : Oui  Non

# CONCLUSION

A l'issue du présent travail, nous concluons que la recherche de l'envahissement de la moelle osseuse au cours des tumeurs solides malignes de l'enfant a un rôle important dans la classification de certaines tumeurs, leur pronostic, le bilan d'extension dont dépend l'attitude thérapeutique ainsi que l'évaluation de la réponse au traitement.

Notre étude a évalué le profil épidémiologique, clinique et pronostique des tumeurs solides malignes envahissant la moelle osseuse de l'enfant par rapport aux résultats des différentes séries internationales.

Notre analyse rapporte un envahissement médullaire dans 13.3% des cas toute tumeurs solides confondues, l'âge médian au diagnostic est de 5 ans et demi. Les manifestations cliniques initiales varient selon la tumeur primitive. Le médecin biologiste joue un rôle capital dans la prise en charge thérapeutique de ces patients et leur évaluation après traitement.

Elle a aussi déploré un taux élevé de décès en rapport essentiellement avec le retard de consultation et le retard de prise en charge, ceci souligne le rôle important du diagnostic précoce et de la collaboration interdisciplinaire.

Enfin, il serait fortement recommandé d'améliorer le diagnostic précoce avant la survenue de métastases médullaires par la collaboration multidisciplinaire visant à augmenter le taux de guérison des patients atteints de tumeurs solides malignes métastatiques au niveau de la moelle osseuse et de prévenir la progression sous chimiothérapie.

Il serait également important d'instaurer un registre national des tumeurs solides malignes de l'enfant dans le but d'établir un circuit bien codifié pour raccourcir le délai de prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique.

Nous espérons qu'à l'avenir nos patients pourront bénéficier de techniques thérapeutiques modernes afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces enfants.

# RESUME

## RESUME

Les tumeurs solides de l'enfant sont caractérisées, en dehors de leur évolutivité, par un pouvoir métastatique notable notamment au niveau de la moelle osseuse.

Cette étude porte sur une série de 19 cas de tumeurs solides chez l'enfant avec envahissement médullaire. A la lumière de cette étude nous avons analysé les différents aspects d'envahissement médullaire au cours du diagnostic initial de tumeurs solides malignes.

Ce travail est une étude rétrospective s'étalant sur une période de cinq ans allant de juin 2011 jusqu'à mai 2016. Il s'agit de 19 cas de tumeurs solides malignes avec envahissement médullaire diagnostiqués au service d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès.

Notre étude aura pour objectif :

- D'étudier l'apport de la biologie dans le bilan d'extension des tumeurs solides de l'enfant.
- De comparer nos données au sein du service du CHU Hassan II de Fès avec celles de la littérature.

Matériels et méthodes :

Nous rapportons l'expérience du service de biologie du CHU HASSAN II de Fès dans l'étude de l'envahissement de la moelle osseuse dans les tumeurs solides malignes de l'enfant et ce à travers l'analyse d'une série rétrospective durant la période Juin 2011 - Mai 2016.

Résultats :

L'étude de la moelle osseuse dans les tumeurs solides malignes de l'enfant conditionne l'attitude thérapeutique et l'évaluation de la réponse au traitement.

La présence de métastases médullaires assombrit le pronostic de ces tumeurs.

Le rôle du laboratoire de biologie, en dehors des bilans standards, est capital pour la recherche de cellules extra-hématopoïétiques faisant évoquer des métastases médullaires.

## مطى

تملأ و ر ام طلبة عنلطفل ب الإضافة إلى تطورها ، من خلال قوائم كبرى في خدمة في  
نذ العظام .

تر كوه نذر اسعة ليل لسلة من 19 ح الال و ر ام طلبة لدى لأط فبلشمار كخذ العظام . في  
ضوءه نذر اسعة نذ ليل مذت فجو انبؤ و رطذاع خلال التشخيص لأولي ملأ و ر ام طلبة .  
هذ العمل هو ر اسعة عادية لى مدققة رة خمس سنو ت من يونيو 2011 إلى ماي 2016 . تم  
الكشف عن 19 ح الال و ر ام طلبة ليشمار كخذاع قسهم رطان لأط ف للمستشفى الجمعي الحسن  
الثاني فاس .

وتهظ لدراسة إلى :

دراسة مساهمة طبلاً حياء في كشف تفشي لأ و ر ام طلبة لدى لأط فال .

مقارنات ليد ان لتلدين ل اخل لمستشفى لى جمعي حسان الثاني فاس مع تلك في الكتب .

المواد الطرق :

نفيد كقمة ربة قسمة لطلأ حياء في المستشفى لى جمعي حسان الثاني فاس في راسة عو ونذاع  
العظام لدى لأط فال لذيبنعانون ملأ و ر ام طلبة لبلخبيبة أنه من خلال ذليلأ ثر رجعي خلال لافق يونيو

2011 - ماي 2016 .

النتائج :

دراسة العظام قلي و ر ام طلبة لبلخبيبة عنلأط فال تحلمو قللا علاجي تقييلا لستج ابلة علاج .  
وجو و رطذالع العظام ايظ لم تشخيصه لأه و ر ام .

دو هذتبرع لأل حياء خارج المنزلية ومليمة وحدة ، لم ريد الغ لأهمية لبحث عن لخلايا المكونة

ل لدراسة لولج ك ر الانب ثت في لى عا لوفق ري .

## ABSTRACT

The solid tumors of the child are characterized, apart from their evolution, by a notable metastatic power, notably in the bone marrow.

This study examined a series of 19 cases of children's solid tumors with bone marrow involvement. In the light of this study, we analyzed the different aspects of bone marrow invasion during the initial diagnosis of solid tumors.

This study is a retrospective study covering a five-year period from June 2011 to May 2016. There are 19 cases of solid tumors with medullary invasion diagnosed in the pediatric oncology department of the teaching hospital Hassan II -Fez.

Our work will aim to:

- To study the contribution of biology to the extension report of children's solid tumors.
- To compare our data within the service of the teaching hospital Hassan II of Fez with those of the literature.

Materials and methods :

We report the experience of the biology department of the Hassan II Hospital of Fez in the study of the bone marrow's invasion in the child's malignant solid tumors and this through the analysis of a retrospective series during the period June 2011 - May 2016.

Results:

The study of the bone marrow in the malignant solid tumors of the child conditions the therapeutic attitude and the evaluation of the response to the treatment. The presence of medullary metastases darkens the prognosis of these tumors. The role of the laboratory of biology, apart from the standard balances, is essential for the search for extra-hematopoietic cells evoking medullary metastases.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Institut National de la Statistique et des Études Économiques (Insee) – Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc).  
Principales causes de décès des jeunes et des enfants en 2009.
2. Lanzkowsky.P, M.B.,Ch.B., Sc.D. and collaborators. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas. Manual of Pediatric Hematology and Oncology third edition : 527-553
3. Desandes E, Clavel J, Bergeret C et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatric blood & cancer* 2004; 43(7):749-757.
4. Virchow R. Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. In. Die Krankhaften Geschwulste. Vol 2. 1864-65.
5. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med.* 1910; 12:556–61.
6. Brodeur, G.M. (2003). Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 3, 203–216. ; Maris, J.M., Hogarty, M.D., Bagatell, R., and Cohn, S.L. (2007). Neuroblastoma. *Lancet* 369, 2106– 2120.
7. D'Andon, A., Pein, F., Valteau-Couanet, D., and Hartmann, O. (2004). Le neuroblastome.
8. Maris, J.M., Hogarty, M.D., Bagatell, R., and Cohn, S.L. (2007). Neuroblastoma. *Lancet* 369, 2106– 2120.
9. Marín-Valencia, I., Serrano, M., Ormazabal, A., Pérez-Dueñas, B., García-Cazorla, A., Campistol, J., and Artuch, R. (2008). Biochemical diagnosis of dopaminergic disturbances in paediatric patients: analysis of cerebrospinal fluid homovanillic acid and other biogenic amines. *Clin. Biochem.* 41, 1306– 1315

10. Maris, J.M., Kyemba, S.M., Rebeck, T.R., White, P.S., Sulman, E.P., Jensen, S.J., Allen, C., Biegel, J.A., and Brodeur, G.M. (1997). Molecular genetic analysis of familial neuroblastoma. *Eur J Cancer* 33, 1923–1928.
11. MASCARD E., GUINEBRETIERE JM. Sarcome d'Ewing. *Encycl. Méd. Chir. Appareil locomoteur*, 2001 ; 14-756 : 1-13.
12. SCHLEIERMACHER G. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized Ewing tumor. *J. Clin. Oncol.* 2003 ; 21 : 85-91.
13. MAREC-BERARD P., DELAFOSSE C., FOUSSAT C. Douleurs et tumeurs osseuses malignes de l'enfant et de l'adolescent. *Arch. Pédiatr.* 2005 ; 12 : 191-198
14. INFANTE-COSSIO P., GUTIERREZ-PERREZ J.L., GARCIA-PERLA A. Primary Ewing's Sarcoma of the Maxilla and Zygoma: Report of a Case. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009 ; 63 : 1539-1542
15. BOLLINI G., JOUVE J.-L., LEGRE R., et al Résection carcinologique. Règles et principes : 77-89 In : SALES DE GAUZY J., DARODES Ph., CAHUZAC J.-Ph., LEBARBIER P. Les tumeurs malignes de l'enfant. Tumeurs osseuses malignes. Tumeurs des tissus mous malignes et agressives. Ed : Sauramps médical 2004
16. MASCARD E., GASPAR N., GUINEBRETIERE JM. Sarcome d'Ewing. *Encycl. Méd. Chir. Appareil locomoteur*, 2012 ; 7 (4) : 1-13
17. TAYLOR M., GUILLON M., CHAMPION V. et al La tumeur d'Ewing. *Arch. Pédiatr.* 2005 ; 12 : 1383-1391
18. ESMO Bone sarcomas : ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.* 2012 ; 23 : 100-109
19. BERNSTEIN M., KOVAR H., PAULUSSEN M. et al Ewing's sarcoma family of tumors : current management. *Oncologist* 2006 ; 11 : 503-519

20. LEFLOT L., DUCOU LE POINTE H., LENOIR M., et al Bonnes pratiques en imagerie dans les tumeurs osseuses. *Encycl. Méd. Chir., Rhumatologie Orthopédie* 2, 2005 ; 59-79
21. BAUNIN C., RUBI H., SALES DE GAUZY J. Sarcome d'Ewing. *Encycl. Méd. Chir., Radiodiagnostic – Neuroradiologie – Appareil locomoteur* 2001 ; 31-520 A-50 : 9p
22. BRUGIERES L., OBERLIN O., MASCARD E et al Tumeurs osseuses primitives malignes ; 23 : 243-263 In : KALIFA C., OBERLIN O., PEIN F., HARTMANN O., LEMERLE J. *Cancers de l'enfant*. Ed : Médecine-Sciences Flammarion. Collection Pédiatrie. 2008
23. LADENSTEIN R., PÖTSCHGER U., LE DELEY M.C. et al Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma : results of the Euro-EWING 99 trial. *J. Clin. Oncol.* 2010 ; 28 (20) : 3284-3291
24. RUBIE H. Tumeurs osseuses malignes : prise en charge globale : 61-67 In : SALES DE GAUZY J., DARODES Ph., CAHUZAC J.-Ph., LEBARBIER P. *Les tumeurs malignes de l'enfant. Tumeurs osseuses malignes. Tumeurs des tissus mous malignes et agressives*. Ed : Sauramps médical 2004
25. COTTERILL S.J., AHRENS S., PAULUSSEN M. et al Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2000 ; 18 : 3108-3114
26. PAULUSSEN M., AHRENS S., DUNST J. et al Localized Ewing tumor of bone : Final results of the cooperative Ewing sarcoma study CESS 86. *J. Clin. Oncol.* 2001 ; 19 : 1818-1829
27. FERRARI S. Nonmetastatic Ewing family tumors : high-dose chemotherapy with stem cell rescue in poor responder patients. Results of the Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group III protocol. *Ann. Oncol.* 2011 ; 22 : 1221-1227
28. Aerts, I., L. Lumbroso-Le Rouic, M. Gauthier-Villars, H. Brisse, et al. (2006). "Retinoblastoma." *Orphanet J Rare Dis*: 31.

29. Bader, J. L., R. W. Miller, A. T. Meadows, L. E. Zimmerman, et al. (1980). "Trilateral retinoblastoma." *Lancet* (8194): 582-583.
30. Kalifa C, Oberlin O, Pein F, Hartmann O, Lemerle J.(2008) *Cancers de l'enfant*. Paris, France: Flammarion Médecine-Sciences
31. Lawrence W Jr, Hays D, Heyn R, et al. Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer* 1987;60:910-5.
32. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma: results of an international workshop. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:533-40.
33. Heyn R, Beltangady M, Hays D, et al. Results of intensive therapy in children with localized alveolar extremity rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1989;7: 2007
34. Hays DM, Donaldson SS, Shimada H, et al. Primary and metastatic rhabdomyosarcoma in the breast: neoplasms of adolescent females: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:181-9
35. Ortega JA, Wharam M, Gehan EA, et al. Clinical features and results of therapy for children with paraspinal soft tissue sarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol* 1991; 9:796-801
36. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003; 21:78-84.
37. Martelli H, Oberlin O, Rey A, et al. Conservative treatment for girls with non metastatic rhabdomyosarcoma of the genital tract: a report from the study committee of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:2117-22.

38. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, et al. Children's Oncology Group. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20; 24(24):3844-51
39. Andrassy RJ, Corpron CA, Hays D, et al. (1996) Extremity sarcomas: an analysis of prognostic factors from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III. *J Pediatr Surg* 31: 191-6
40. Qualman SJ, Coffin CM, Newton WA, et al. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study: update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol*. 1998 Nov-Dec; 1(6):550- 61.
41. Paulino AC, Okcu MF. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2008 Jan- Feb; 32(1):7-34. Review.
42. Yuka Y, Yoshihiro N, Koiku Y, Katashi S, Motoomi O. Comparing whole body FDG-PET and bone scan to detect bone metastasis in malignant tumor patients. *International Congress Series* 2004; 1264: 239-242.
43. G.D. Roodman, Mechanisms of bone metastasis, *N. Engl. J. Med*. 350 (2004) 1655-1664.
44. K. Yoshino, M. Tanabe, N. Ohnuma, H. Takahashi, Histo- pathologic analysis of bone marrow and bone metastasis in murine neuroblastoma, *Clin. Exp. Metastasis* 14 (1996) 459- 465.
45. K. Wolf, I. Mazo, H. Leung, K. Engelke, U.H. von Andrian, E.I. Deryugina, et al, Compensation mechanism in tumor cell migration: mesenchymal-amoeboid transition after blocking of pericellular proteolysis, *J. Cell. Biol*. 160 (2003) 267-277.
46. I.J. Fidler, Seed and soil revisited: contribution of the organ microenvironment to cancer metastasis, *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. 10 (2001) 257-258.

47. A. Ben Baruch, Host microenvironment in breast cancer development: inflammatory cells, cytokines and chemokines in breast cancer progression: reciprocal tumor-microenvironment interactions, *Breast Cancer Res.* 5 (2003) 31–36.
48. H. Geminder, O. Sagi-Assif, L. Goldberg, T. Meshel, G. Rechavi, I.P. Witz, et al., A possible role for CXCR4 and its ligand, the CXC chemokine stromal cell-derived factor-1, in the development of bone marrow metastases in neuroblastoma, *J. Immunol.* 167 (2001) 4747–4757.
49. H.V. Russell, J. Hicks, M.F. Okcu, J.G. Nuchtern, CXCR4 expression in neuroblastoma primary tumors is associated with clinical presentation of bone and bone marrow metastases, *J. Pediatr. Surg.* 39 (2004) 1506–1511
50. MASCARD E., GASPAR N., GUINEBRETIERE JM. Sarcome d'Ewing. *Encycl. Méd. Chir. Appareil locomoteur*, 2012 ; 7 (4) : 1-13
51. LEFLOT L., DUCOU LE POINTE H., LENOIR M., et al. Bonnes pratiques en imagerie dans les tumeurs osseuses. *Encycl. Méd. Chir., Rhumatologie Orthopédie* 2, 2005 ; 59-79
52. Mehdi SR, Bhatt MLB. Metastasis of solid tumors in bone marrow: A study from Northern India. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2011;27:93-5.
53. Dr. Beena Brahmhatt\*, Dr .Biren Parikh\*, Dr. Manoj Shah\* Bone Marrow involvement by Metastatic solid Tumors. *GUJARAT MEDICAL JOURNAL / AUGUST-2014* Vol. 69 No. 2
54. Schroeder H, Wachter J, Larsson H, et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: a population-based study. *British journal of cancer*: 2009; 100(5): 853-857.
55. Aydın G., Kutluk MT, Büyükpamukçu M et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2009; 31(7): 471-480.

56. Al-Tonbary Y., Hassan T, Mansour A, et al Clinico-epidemiology of neuroblastoma in north east Egypt: A 5-year multicenter study. *Oncology letters* 2015; 10(2): 1054-1062.
57. Al-Mulhim I. Neuroblastoma in children: A 10-year experience in Saudi Arabia. *Journal of tropical pediatrics*, 1998; 44(2): 77-80.
58. Keikhaei B, Pedram M, Popak B, et al. Signs and symptoms of Neuroblastoma. *Journal of Medicine and Medical Science* 2012; 3(4): 243-246.
59. Aldaqal SM, & Turki AM. Clinico-pathological patterns of a rare presentation of abdominal neuroblastoma in children. *African Journal of Paediatric Surgery* 2013; 10(2) : 100.
60. S. ECHERKI. La prise en charge du neuroblastome médian chez l'enfant (à propos de 22 cas) (Doctoral dissertation), 2014.
61. Piette C, Dresse MF, Forget P, et al. (2005). Les neuroblastomes de l'enfant. A propos de 23 cas. *Revue Médicale de Liège*, 60(3).
62. Horowitz ME, Malawer MM, Woo SY, Hicks MJ. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone an soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In : *Pediatric oncology*. Philadelphia : Lippincott- Raven, 1997 : 831-863
63. Huvos AG. Ewing's sarcoma. In : Huvos AG ed. *Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis*. Philadelphia : WB Saunders, 1991 : 523-552
64. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am* 2000 ; 82 : 667-674
65. Grossniklaus HE. Retinoblastoma. Fifty years of progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture *American Journal of Ophthalmology*, Volume 158, Issue 5, November 2014, Pages 875-891.

66. A. Kołda, N. Panasiuk, W. Ostrowska, G. Helbig, A. Kopińska, R. Wichary, J. Pająk, S. Kyrzch-Krzemień. Metastasis of solid tumors to bone marrow