



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2017

THESE N°171

Etude du rhabdomyosarcome chez l'enfant dans le service d'oncologie et hématologie pédiatrique

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20/06/2017

PAR

Mlle. **Leila HABIBI**

Née le 15 Mars 1991 à Marrakech

Médecin interne du CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES :

Rhabdomyosarcome – Enfant – Localisation – Traitement – Survie

JURY

M. M. OULAD SIAD
Professeur de Chirurgie pédiatrique

Mme. J. EL HOUDZI
Professeur de pédiatrie

Mme. H. RAIS
Professeur d'Anatomie pathologique

Mme. K. FOURAJI
Professeur de Chirurgie pédiatrique

M. A. EL OMRANI
Professeur agrégé de Radiothérapie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدق الله العظيم

سورة العلق الآية 1-5



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.

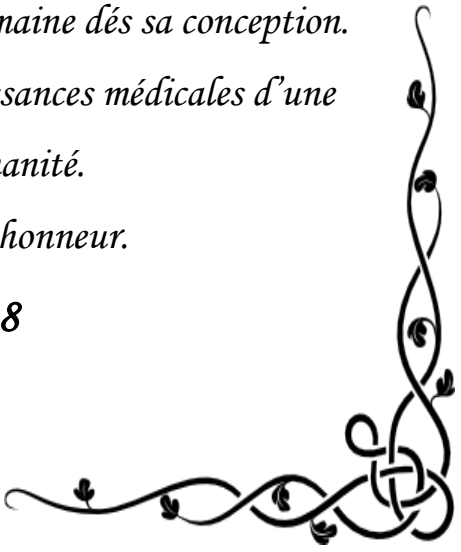
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune
considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon
patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une
façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES
PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologiebiologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie-vasculairepéripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique A	MAOULAININE Fadlmrabihrabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologiemédicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie

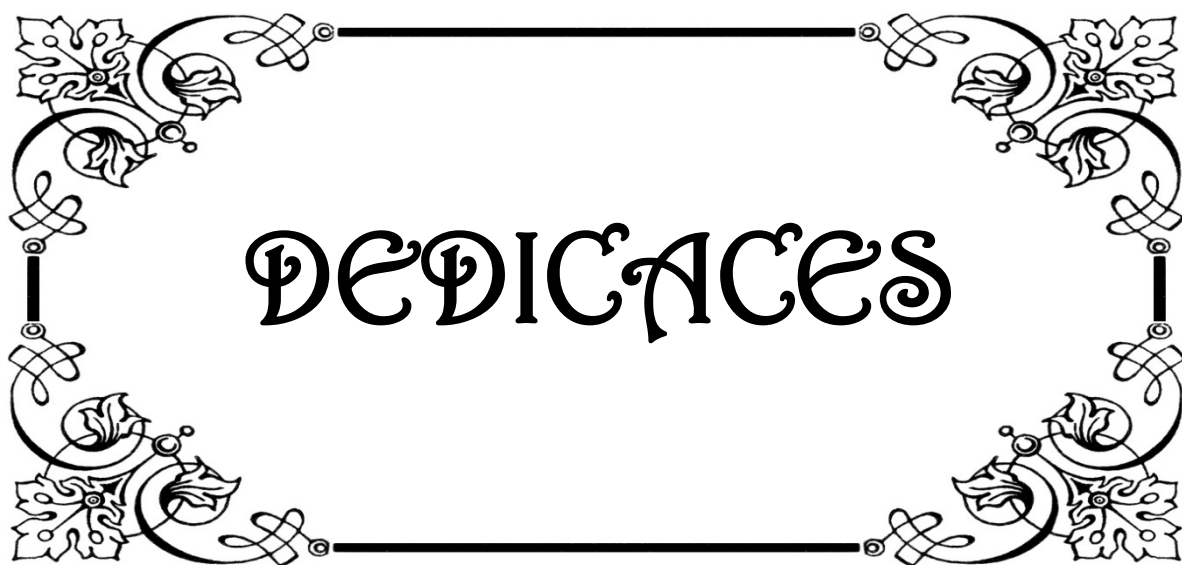
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirmaxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phthisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phthisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)

EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologiecytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo-phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



DEDICATIONS

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 Ma très chère et adorable mère RABIAA ELAMYN

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être. C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisé. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi. Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant le chemin de tes enfants.

A Mon chère père OMAR HABIBI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices consentis pour mon instruction et mon bien être. Tu as été pour moi durant toute ma vie le père exemplaire, l'ami et le conseiller. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère réaliser ce jour un de tes rêves et être digne de ton nom, ton éducation, ta confiance et des hautes valeurs que tu m'as inculqué. Que Dieu, tout puissant, te garde, te procure santé, bonheur et longue vie pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin...

A mes chère frères MOHAMMED, HAKIM, YASSINE, HICHAM, AHMED

*je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Je vous souhaite la réussite dans votre vie, et avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.
Merci pour votre présence toujours à mes côtés.*

A mes chères sœurs AMINA, OUAFIA

Je vous dédie ce travail, en guise de reconnaissance de votre amour, votre affection, votre tendresse, votre compréhension et votre générosité avec tous mes vœux de bonheur.

A la mémoire des mes grands parents

Que dieu, le tout puissant, vous accorde sa clémence et sa miséricorde

A ma chère famille

J'espère que vous serez fiers de moi.

A mes chères ami(e)s

Sara , Zineb, Ayda , Soumia, Merieme

Dounia , Nada , Ouidad , Ghizlane, Zainab,

Nous avons partagés tellement de moments ensemble, Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.

A la famille Amimmienne et à l'équipe de rhumatologie, l'équipe de néonatalogie et d'hématologie pédiatrique :

J'ai toujours senti que vous êtes ma deuxième famille que j'aime et je respecte. Je vous remercie pour tous ce que vous m'avez apportés. Avec tout mon respect et toute mon affection.

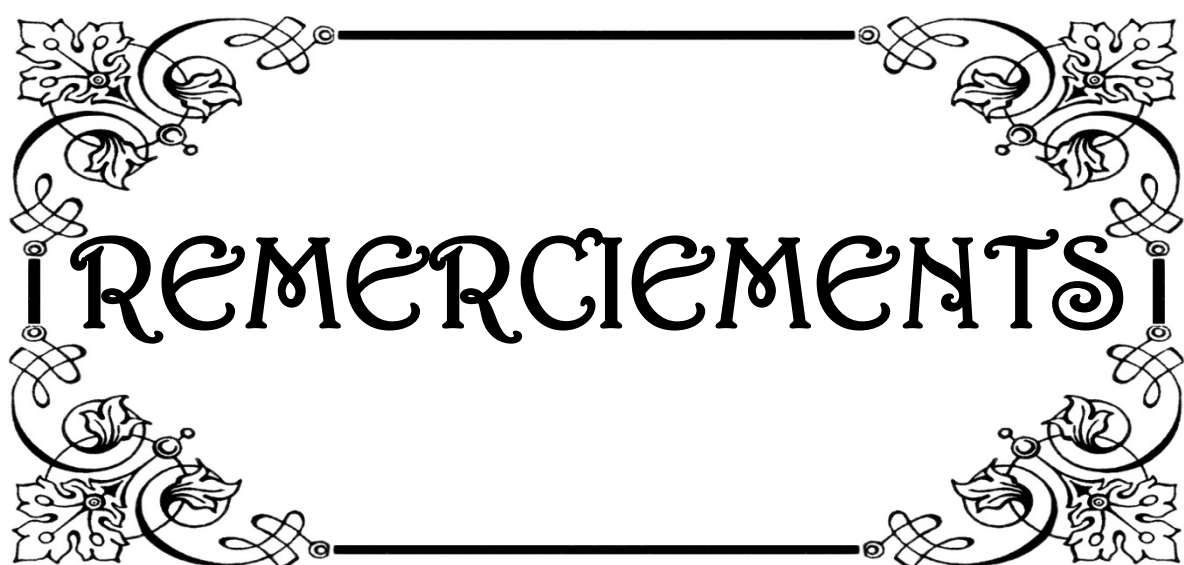
A mes maitres de l'école primaire OMAR IBN ELKHATTAB. A mes maitres du Collège ELQODS. A mes maitres du Lycée MOULAY ISMAIL. A mes maitres de la Faculté de Médecine Et de Pharmacie de Marrakech

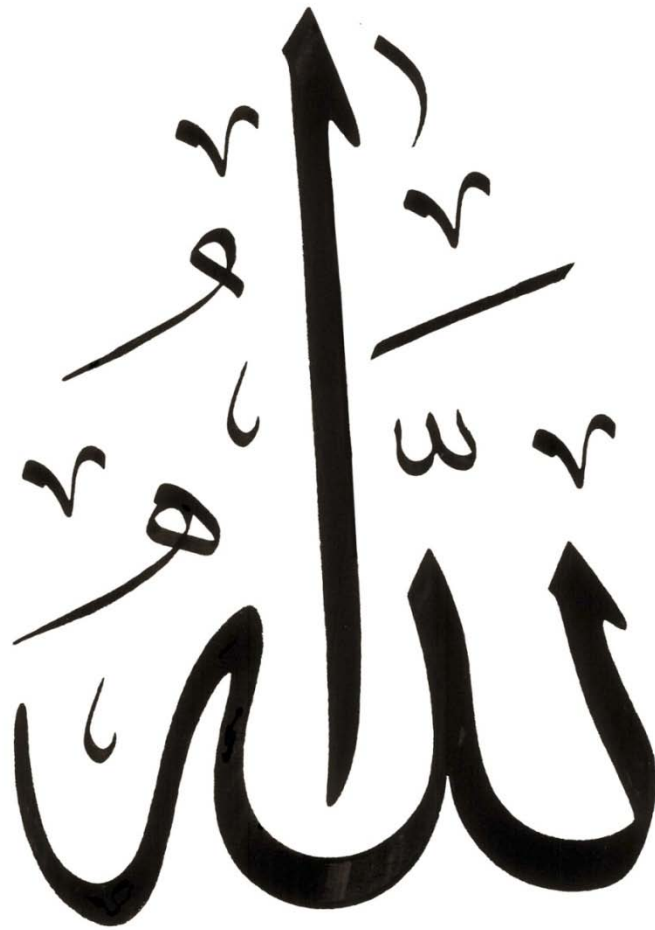
En témoignage de mes profonds respects . Ce travail est aussi le vôtre.

A TOUS MES COLLEGUES

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A ceux et celles qui ont un jour contribué à notre éducation, à ceux que j'aurais involontairement omis de citer, ce n'est qu'un oubli. Merci d'accepter mes excuses et ce modeste travail que je vous dédie avec toute mon affection.





A Allah

*Créateur de la terre et des cieux, Tu as voulu
Et Tu as permis que ce jour arrive. Par Ta miséricorde,
Ta bonté et Ta grâce Tu m'as assisté tout au long de ma vie.
Je te prie d'accepter ce modeste travail en témoignage
De ma reconnaissance et de ma foi.*

A Notre maître et président de thèse : Professeur OULAD SIAD, chef du service chirurgie pédiatrique B Du CHU Mohammed VI de Marrakech

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de notre jury.

Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqué mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Votre enseignement restera pour nous un acquis de grande valeur.

Veillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A Mon maitre et Directrice de thèse :

Professeur de Pédiatrie à la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech. Madame Jamila ELHOUDZI

Pour tous les efforts inlassables, et toute la patience que vous avez déployée pour que ce travail soit élaboré.

Vos qualités scientifiques, pédagogiques et humaines, qui m'ont profondément émue, resteront pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession.

Ce fut pour moi, un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé ma thèse sous votre guidance et nul mot ne qualifie ma gratitude.

Je vous prie de bien vouloir trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mes sentiments les meilleurs.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

PROFESSEUR Hanane RAIS

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous remercions de votre Enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chère maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

PROFESSEUR Abdelhamid ELOMRANI

Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un honneur. Au cours de nos études, votre professionnalisme ainsi que votre gentillesse nous ont grandement impressionnés. Qu'il nous soit permis de vous présenter, par ce travail, le témoignage de notre respect

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

PROFESSEUR Karima FOURAJI

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

A DOCTEUR ELHAMDAOUI :

Docteur spécialiste en anatomopathologie

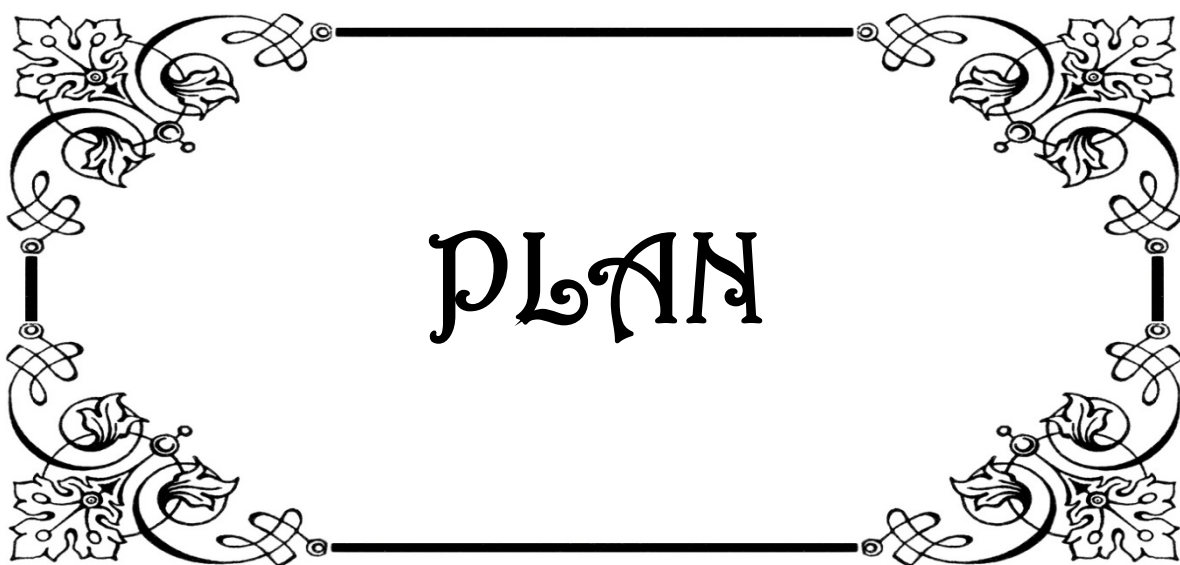
Nous vous remercions de nous avoir aidés pour élaborer ce travail, En témoignage de mes profonds respects. Ce travail est aussi le vôtre.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

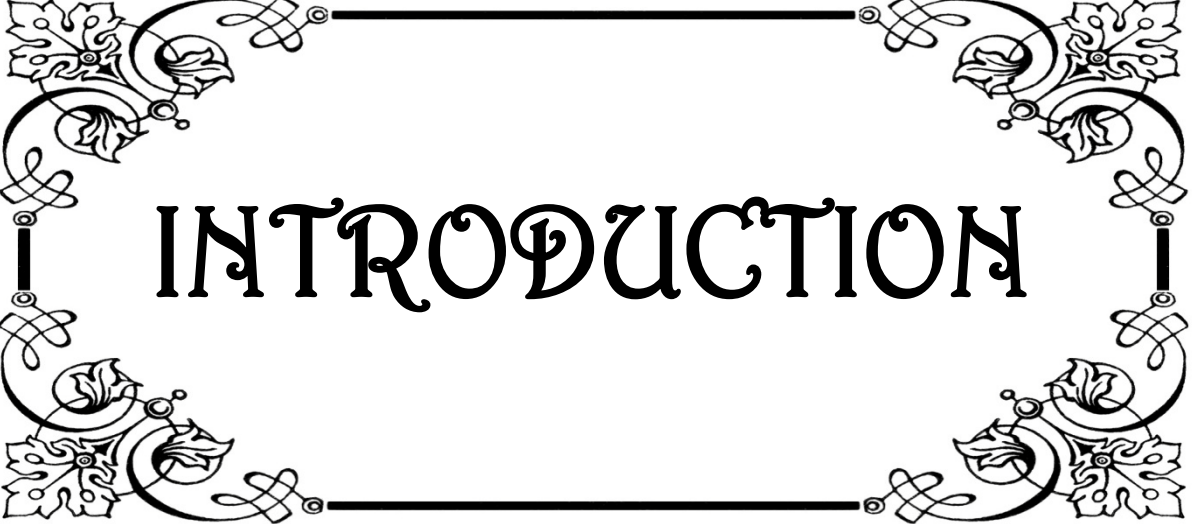
RMS	:	Rhabdomyosarcome
RMSA	:	Rhabdomyosarcome alvéolaire.
RMSE	:	Rhabdomyosarcome embryonnaire.
TMM	:	Tumeurs mésenchymateuses malignes
IRS	:	Intergroup Rhabdomyosarcoma study
SIOP	:	Société internationale d'oncologie pédiatrique.
SHOP	:	Service d'hématologie et oncologie pédiatrique
RC	:	Rémission complète.
SSE	:	Survie sans évènement
TDM	:	Tomodensitométrie
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique.
IHC	:	Immunohistochimie.
IGF	:	Insulin-like growth factor
LOH	:	Loss of heterozygoty.
IVA	:	Vincristine- actinomycine D-ifosfamide
V.A.C	:	Vincristine- actinomycine D-cyclophosphamide.
I.V.E	:	Ifosfamide- vincristine-etoposide
Adria	:	Adriamycine
C.E.V	:	Vincristine-épiadriamycine-carboplatine
PCR	:	Polymerase chaine reaction



INTRODUCTION	01
PATIENTS ET METHODES	06
I– Inclusion des patients	07
1– Les critères d’inclusion	07
2– Les critères d’exclusion	07
II– Paramètres étudiés	08
III– Analyse statistique	10
RESULTATS	11
I– Données épidémiologiques	12
1– Répartition par années	12
2– Répartition selon le mois d’admission	13
3– Répartition selon l’âge et le sexe	14
4– Répartition selon l’origine géographique	15
5– Le niveau socio-économique	16
II– Antécédents	16
III– Clinique	16
1– Le délai diagnostic	16
2– Symptômes révélateurs	17
IV–Types anatomopathologiques	18
V– La localisation des RMS	24
VI– La taille tumorale, l’atteinte ganglionnaire, et les métastases au moment du diagnostic	28
VII– Le stade IRSG	31
VIII– Traitement	31
1– Chimiothérapie	32
2– Chirurgie	35
3– Radiothérapie	38
IX– Evolution	40
1– A court terme	40
1-1 Complications de la radio-chimiothérapie	40
1-2 complications de la chirurgie	40
2– A long terme	41
X– Analyse de la survie et les facteurs pronostiques	44

1 – Survie globale et survie sans évènement	44
2 – Facteurs pronostiques	45
3 – Survie fonction du protocole MMT 2005 ou VAC/VAD	49
DISCUSSION	50
I – Epidémiologie générale	51
1 – Répartition ethnique et géographique	51
2 – Répartition selon l'âge et le sexe	53
II – Ethiopathgénie	56
III – Anatomopathologie	58
1 – RMS embryonnaire	60
2 – RMS alvéolaire	61
3 – Place de l'immunohistochimie	62
IV – La biologie moléculaire	66
1 – Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS embryonnaire	66
2 – Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMS alvéolaire	66
3 – Evènement favorisant la survie cellulaire	67
4 – Evènement favorisant la prolifération cellulaire	68
V – Diagnostic différentiel	69
V – Les localisations du RMS	70
1 – Les RMS de la tête et du cou	71
2 – La localisation génito-urinaire	72
3 – La localisation au niveau des membres	72
4 – Les localisations autres	72
VII – Stadification du RMS	75
VIII – Traitement	79
1 – Les moyens thérapeutiques utilisés	79
1-1 Chirurgie	79
1-2 Stade post chirurgical	84
1-3 Radiothérapie	86
1-4 Chimiothérapie	89
2 – Stratégies thérapeutiques	90
2-1 IRSG	90
2-2 SIOP	93
2-3 MMT 2005	97

3– Quelques stratégies particulières	100
IX– Les facteurs pronostiques	105
1– Site primitif	105
2– L'âge au diagnostic	107
3– Taille tumorale	109
4– Histologie	109
5– Extension à distance	110
X– Perspectives dans la littérature	111
CONCLUSION	114
RESUMES	117
ANNEXES	127
BIBLIOGRAPHIE	141



INTRODUCTION

Les tumeurs mésenchymateuses malignes (TMM) de l'enfant représentent 5 à 10% des tumeurs malignes de l'enfant. Elles constituent un groupe hétérogène de tumeurs de différenciations variées en fonction de leur tissu d'origine supposé. Elles incluent principalement les tumeurs d'origine musculaire, celles dérivés des tissus conjonctifs, vasculaires, nerveux ou adipeux.(1)

Le rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur mésenchymateuse la plus fréquente chez les enfants et les adolescents (60 à 70 % d'entre elles). Son incidence annuelle est de 4,3 par million chez les enfants de 0 à 14 ans, avec environ 350 nouveaux cas diagnostiqués aux seuls États-Unis, et il représente 5,8% de toutes les tumeurs solides malignes chez les enfants.(2,3,4)

Parmi les tumeurs solides extra-crânielles de l'enfant, le RMS est la troisième tumeur après le neuroblastome et le néphroblastome.

Développé à partir des cellules mésenchymateuses primitives engagées dans la différenciation musculaire striée le rhabdomyosarcome peut se développer n'importe où dans le corps, y compris dans des sites où il n'existe normalement pas de tissu musculaire strié. Les sites les plus fréquents sont la tête et le cou (40%) incluant les tumeurs de l'orbite et les tumeurs para-méningées, et les tumeurs non para-méningées, l'appareil génito-urinaire (20%), les membres (20%) et le tronc (10%).

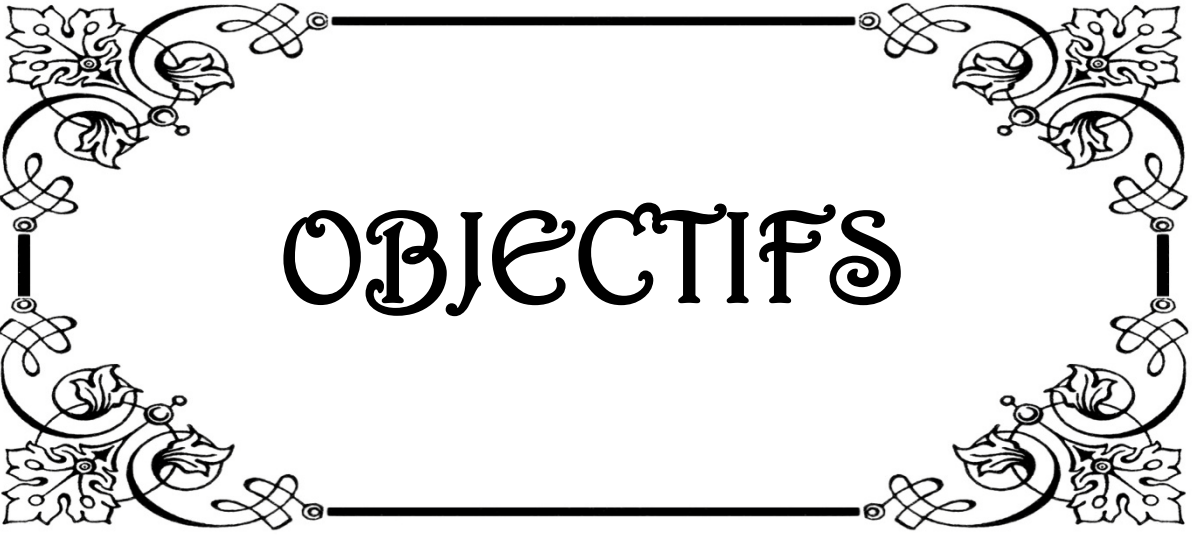
Le rhabdomyosarcome a un risque de rechute locale, d'extension locorégionale dans les ganglions et un risque plus limité de métastase.

On distingue deux formes histologiques principales : le type embryonnaire dont deux sous types de bon pronostic (le type botryoïde et à cellules fusiformes) et le type alvéolaire.

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

Les taux de survie sans progression ont été considérablement améliorés par le développement des protocoles thérapeutiques combinant des poly-chimiothérapies aux traitements locaux des sites tumoraux à savoir la chirurgie et la radiothérapie. Cependant, les lésions non ou insuffisamment traitées sont associées à un mauvais pronostic et un risque élevé de rechute.

Le pronostic du rhabdomyosarcome est lié à l'histologie, à l'absence de métastase au diagnostic, à l'âge de l'enfant, à la localisation, à la taille et à l'opérabilité de la tumeur.(1)



OBJECTIFS

Notre travail est une étude rétrospective à propos de 34 dossiers colligés au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du CHU de MARRAKECH durant une période de 05 ans (2011–2015).

Le but de notre travail :

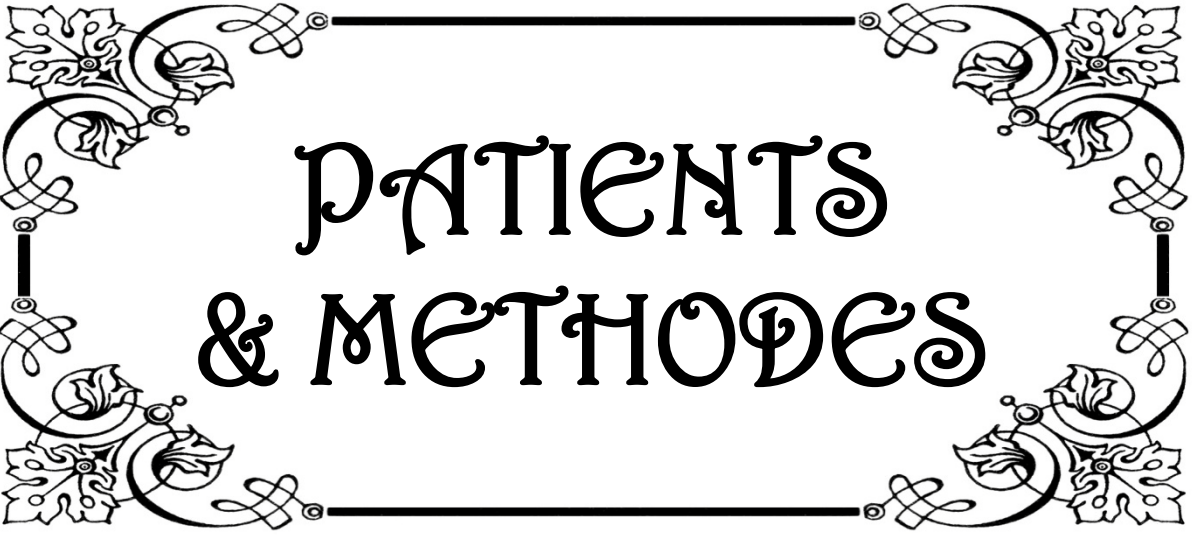
🚦 Objectif primaire :

Discuter les différents protocoles thérapeutiques et analyser les différents éléments pronostiques en termes de survie globale, survie sans progression et survie sans récurrence.

🚦 Objectifs secondaires :

Etudier les différents caractères clinico-démographiques :

1. Epidémiologiques.
2. Les différentes localisations.
3. Les différents types histologiques.
4. La prise en charge thérapeutique.
5. L'évolution à court et à long terme des patients.



PATIENTS & METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les cas de rhabdomyosarcome colligés au sein du service d'hématologie et d'oncologie (HOP) de MARRAKECH, sur une période de 05 ans s'étalant du Janvier 2011 à Décembre 2015.

I. Inclusion des patients:

1. Les critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude :

- Tous les enfants de moins de 15 ans.
- Suivis du Janvier 2011 à Décembre 2015.
- Au Service d'Hémo–Oncologie pédiatrique de Marrakech.
- Ayant une **confirmation histologique** d'un rhabdomyosarcome.

2. Les critères d'exclusion :

Les cas suivants ont été exclus de l'étude :

- Les TMM non RMS.
- Les tumeurs bénignes.
- Les autres Cancers.
- L'absence de preuve histologique.
- Les patients préalablement traités.
- Les dossiers incomplets ou inexploitable.

Ainsi 05 cas sont exclus de cette étude.

II. Paramètres étudiés:

Pour la réalisation de ce travail on s'est basé sur le registre du service HOP pour avoir le nombre total des patients présentant un rhabdomyosarcome au cours de la période analysé puis les données ont été recueillies à partir :

- Le registre hospitalier et de l'hôpital du jour du SHOP de CHU MOHAMMED VI de Marrakech.
- Les dossiers médicaux du SHOP de CHU Mohammed VI de Marrakech.
- Les registres des comptes rendus anatomo-pathologiques.
- Le système d'information « Hosix » pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles et anatomo-pathologiques réalisées.
- Contacter les parents des enfants inclus dans cette étude.

Pour cela une fiche d'exploitation a été remplie (fiche d'exploitation ; voir annexe). Cette dernière comporte les données anamnestiques, les antécédents, la clinique, les résultats du bilan para clinique, le bilan d'extension, la stratégie thérapeutique, et un dernier volet 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, l'origine géographique et le niveau socioéconomique. Concernant les antécédents nous avons précisé surtout la notion de cancer dans la famille et de syndromes génétiques familiaux et l'existence d'une consanguinité des parents.

Sur le plan clinique, nous avons analysé le délai de diagnostic c'est à dire le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation au service. Nous avons analysé aussi les symptômes révélateurs c'est-à-dire les premiers symptômes qui ont menés le patient à consulter. En ce qui concerne l'examen clinique, nous avons relevé l'état général du patient, les

données de l'examen de l'appareil concerné par la tumeur, les mensurations de la tumeur, son retentissement sur les fonctions des organes de voisinage et la présence de ganglions (leurs sites, leurs nombre, leurs mensurations, l'état inflammatoire..).

Le bilan para clinique a compris en fonction du site de la tumeur, une échographie et/ou une tomodensitométrie de l'organe atteint ainsi qu'une biopsie de la tumeur avec une étude anatomopathologique et immuno- histochimique. Le bilan d'extension a compris, en fonction du site une radiographie pulmonaire, une échographie abdominale, une scintigraphie osseuse, l'étude du LCR dans les formes para méningées et une BOMet le myélogramme (il y avait deux cas pour lesquels on a réalisé une BOM). La localisation exacte de la tumeur a été précisée, pour ainsi arriver à stadifier les tumeurs selon l'Inter groupe RhabdomyoSarcoma Study IRSS qui est la classification la plus utilisée (annexe). En ce qui concerne le traitement, nous avons précisé les trois volets :

1. Chimiothérapie : La date de début du traitement ainsi que le type de cure.
2. Laradiothérapie : Le ou les territoires irradiés et la dose administrée.
3. La chirurgie : La date et le type d'intervention

Le SHOP de MARRAKECH suit les recommandations de la SIOP et pendant la durée de l'étude, les patients ont été traités selon deux protocole : VAC/VAD Et le MMT2005

- Le choix est en fait aléatoire, en fonction de la disponibilité des places d'hospitalisation et de médicaments, mais généralement pour le groupe haut et très haut risque, nous utilisons le protocole MMT 2005 avec des cures IVADo.

Nous avons décrit dans le chapitre évolution trois paramètres :

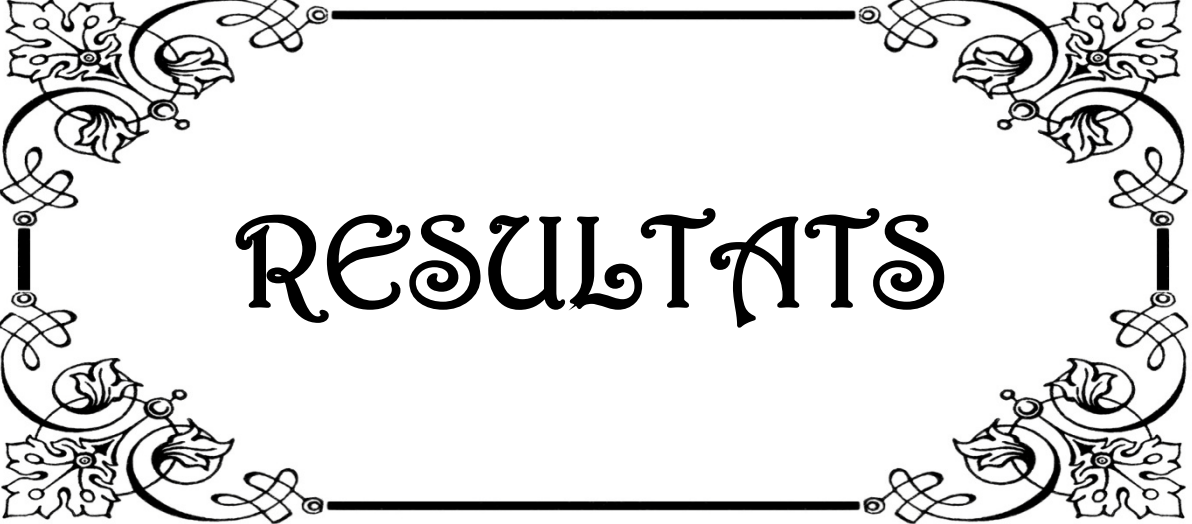
1. La réponse thérapeutique a été évaluée selon la méthode RECIST (annexe 2) :
2. L'évaluation de la survie a étudié dans cette série de cas, La survie sans évènement (EFS), et la survie globale.

- La survie sans évènement est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie à la date de l'évènement. On a considéré comme évènement, la survenue d'une progression sous traitement, une récurrence, la survenue de métastase.
 - La survie globale est définie par la durée s'étalant du diagnostic de la maladie jusqu'à la date des dernières nouvelles.
3. l'évaluation des facteurs pronostiques en termes de survie sans progression (SSP), la survie sans rechute locorégionale et la survie globale.

III. Analyse statistique :

Les variables quantitatives ont été analysées en s'aidant à des médianes et des extrêmes et les variables qualitatives ont été exprimés en effectifs et en pourcentage. Ces données ont été saisies et codées sur le logiciel MICROSOFT Excel 2010 et 2016. L'analyse des résultats a fait appel au même logiciel.

Nous avons calculé la survie globale, la survie sans évènement en utilisant les courbes de Kaplan Meier. Ces données ont été saisies et analysées sur le logiciel Sigma-plot 2011.



RESULTS

Nous avons exploité 39 dossiers sur une période de 06 ans s'étalant du Janvier 2011 à Décembre 2015, 34 dossiers ont été inclus dans cette étude, 03 dossiers ont été enregistrés par erreur comme rhabdomyosarcome, 02 dossiers étaient inexploitable car ils étaient incomplets.

	Types	Nombre
Tumeurs non rhabdomyosarcome	Sarcome à cellules claires, léiomyosarcome, fibromyosarcome	03
Dossiers incomplets		02

I. Données épidémiologiques :

1. Répartition par année :

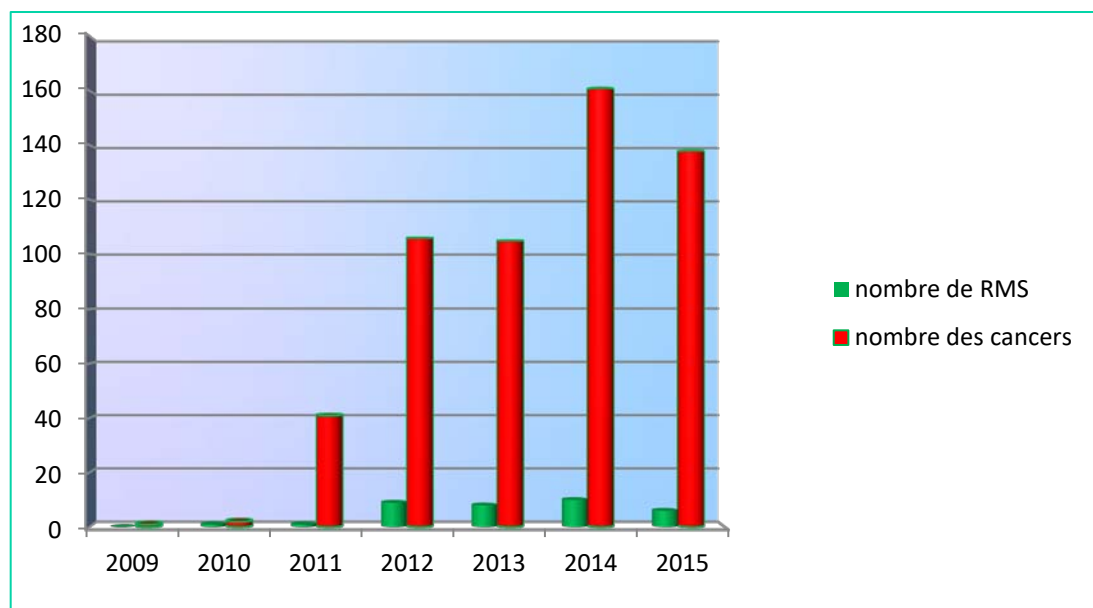


Figure 1 : Nouveaux cas d'oncologie et de RMS colligés entre 2011 et 2015

Tableau I : Pourcentage des nouveaux cas de RMS entre 2011 et 2015.

Années	Nombre de RMS	Nombre de cancers	Pourcentage
2011	1	41	2.43
2012	9	106	8.49
2013	8	105	7.61
2014	10	161	6.21
2015	6	138	4.34

La moyenne des nouveaux cas de RMS colligés entre 2011 et 2015 est de 4.13%, une médiane de 4.34% et des extrêmes allant de 2.43 à 8.49%

2. Répartition selon le mois d'admission :

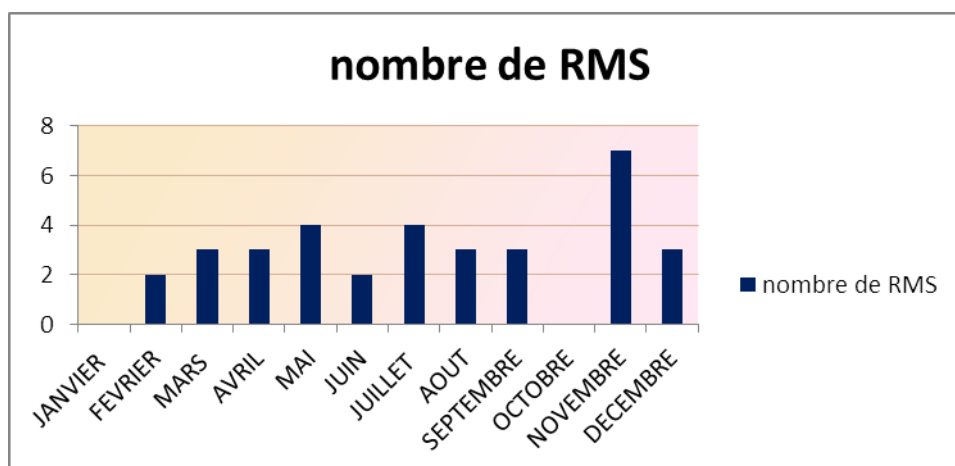


Figure 2 : Répartition des malades en fonction des mois d'admission.

- Les plus hausses admissions étaient enregistrées en période de l'automne.
- Pendant l'hiver le nombre des admissions était le plus bas.

3. Répartition selon l'âge et le sexe:

Sur les 34 patients étudiés, le sexe ratio était de 1.26, avec un total de 19 garçons (56%).

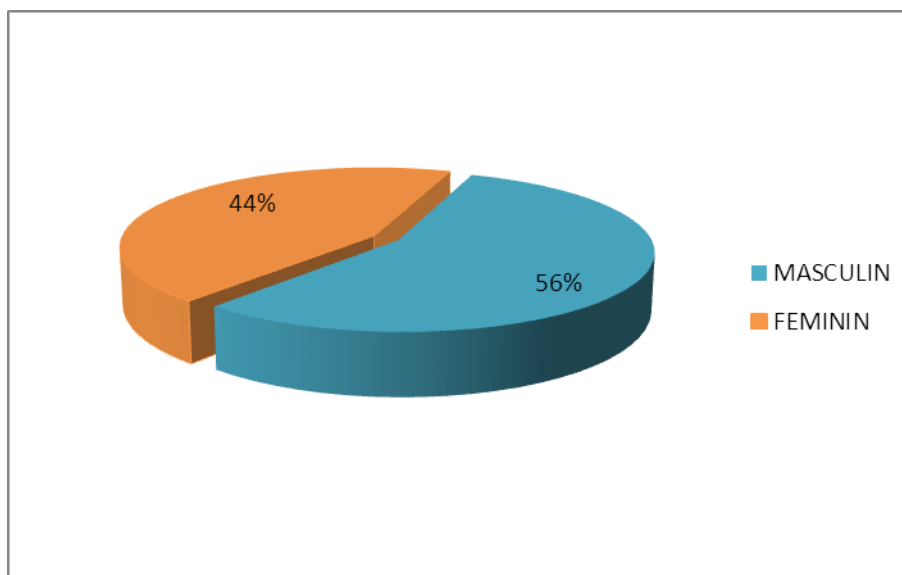


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

La médiane d'âge de nos patients était de 4 ans, une moyenne d'âge de 6 ans et 03mois et des extrêmes allant de 08mois à 12 ans. Les enfants de moins de six ans avaient représenté 70.58%.

Tableau II : Le nombre et le ratio M/F en fonction des tranches d'âge.

Tranches d'âge	Nombre	Sexe masculin	Sexe féminin	Sexe ratio
< 1an	2	2	0	
1 à 5ans	21	13	8	1.85
5 à 9ans	5	1	4	0.25
> 9ans	6	3	3	1

2 pics d'âge étaient notés, le premier entre 1 et 5 ans, et un deuxième moins important entre 9 et 15ans.

4. Répartition selon l'origine géographique :

Selon la nouvelle répartition territoriale, 21 patients venaient de la région Marrakech-Safi dont 12cas sont d'origine rurale, suivie par la région Souss-Massa avec 08 cas dont 03 cas sont d'origine rurale.

Tableau III : Répartition selon l'origine géographique

Origine géographique	Nombre
La région Marrakech-Safi	22 cas
La région Souss-Massa	08 cas
La région Draa-Tafilalt	02 cas
La région Guelmim-Ould Noun	01 cas

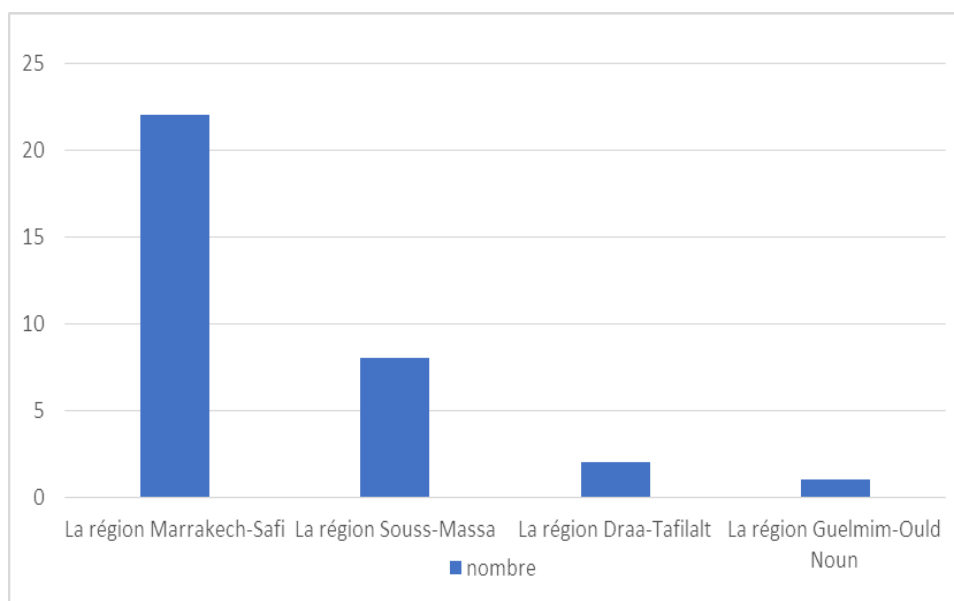


Figure 4: Répartition selon l'origine géographique

Tableau IV : Répartition selon l'origine rural ou urbain

Origine Géographique	Rurale	17
	Urbaine	17

5. Le niveau socio-économique :

Sur les 34 malades inclus dans l'étude, 79.41% des patients avaient un niveau socio-économique bas, 14.70% un niveau socio-économique moyen et 2.94% avaient un niveau élevé.

27 de nos malades ont la couverture RAMED et 05 sont mutualistes.

II. Antécédents:

Sur les 34 patients inclus, 27 malades n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers, 5 cas avaient une notion de consanguinité de premier degré des parents et un patient avait une notion de cancer dans la famille avec un cancer gastrique chez le père et un cancer du sein chez deux tantes et un cancer pulmonaire chez l'oncle.

III. La clinique :

1. Le délai de diagnostic :

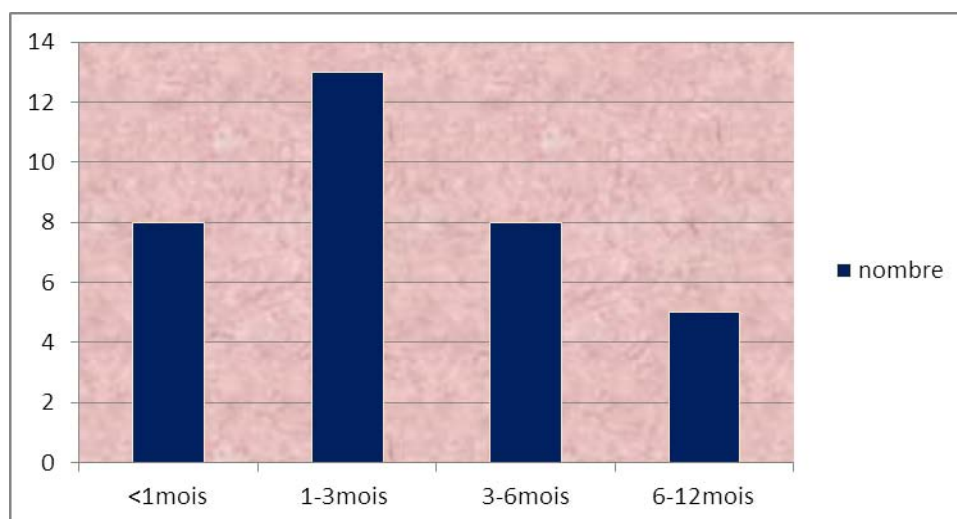


Figure 5 : Nombre de patients en fonction du délai diagnostic

- Le délai moyen de diagnostic était de 3.6 mois, avec des extrêmes entre 15 jours et 12mois.
- 38.23% des malades se sont présentés dans un délai de 1 à 3 mois.

2. Symptômes révélateurs :

- L'étude des signes cliniques révélateurs avec les données de l'examen clinique ont montré que les signes urinaires et digestifs venaient au premier plan, suivi par les signes ophtalmologiques et tête et cou.
- En troisième rang venaient les signes en rapport avec les parties molles
- Les signes génitaux et généraux occupaient la dernière place

Tableau V : Répartition des patients en fonction des symptômes révélateurs.

Signes révélateurs	Type de symptôme	Nombre de cas	Pourcentage
Signes tête –cou	Masse	04	4.81%
Signes ophtalmologiques	Exophtalmie +BAV +strabisme diminution de la mobilité oculaire	15	18.07%
Signes ORL	Epistaxis +obstruction nasale +rhinorrhée +tuméfaction palatine dysphonie	06	7.22%
Signes digestifs	Masse abdominopelvienne douleur abdominale constipation, vomissement dysphagie distension abdominale	25	30.12%
Signes urinaires	Dysurie, hématurie, BM, RAU Pollakiurie, impériosité mictionnelle	10	12.04%
Signes parties molles	Masse, douleur, boiterie	11	13.25%
Signes génitaux	Prolapsus génital, métrorragie	03	3.61%
Autres	AEG, fièvre	09	10.84%

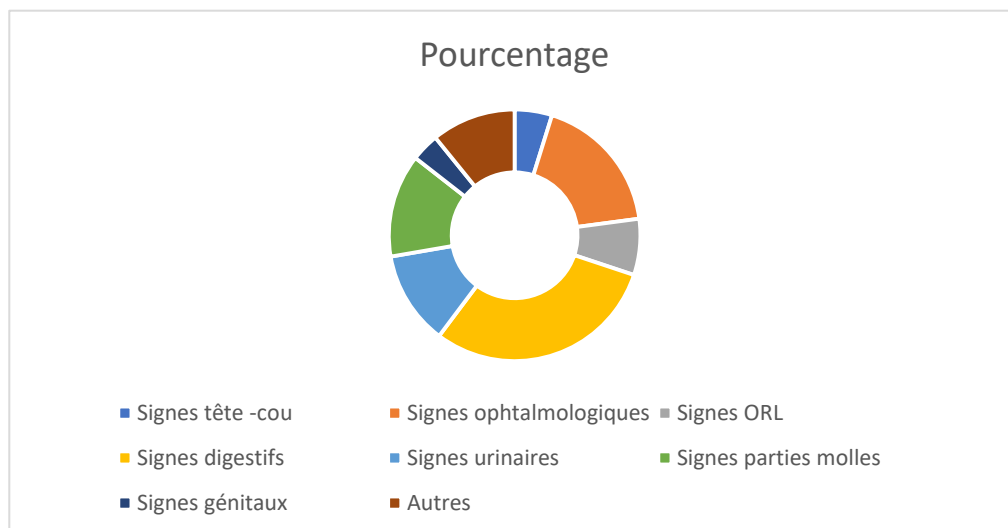


Figure6 : Répartition des patients en fonction des symptômes révélateurs.

IV. Les types anatomopathologiques :

Le rhabdomyosarcome embryonnaire avait représenté le type histologique le plus fréquent (66%) suivi par le type alvéolaire (20%) puis le botryoïde (14%).

Tableau VI : Répartition des patients en fonction du type histologique

Type histologique	Nombre
Embryonnaire	23
Alvéolaire	07
Botryoïde	04

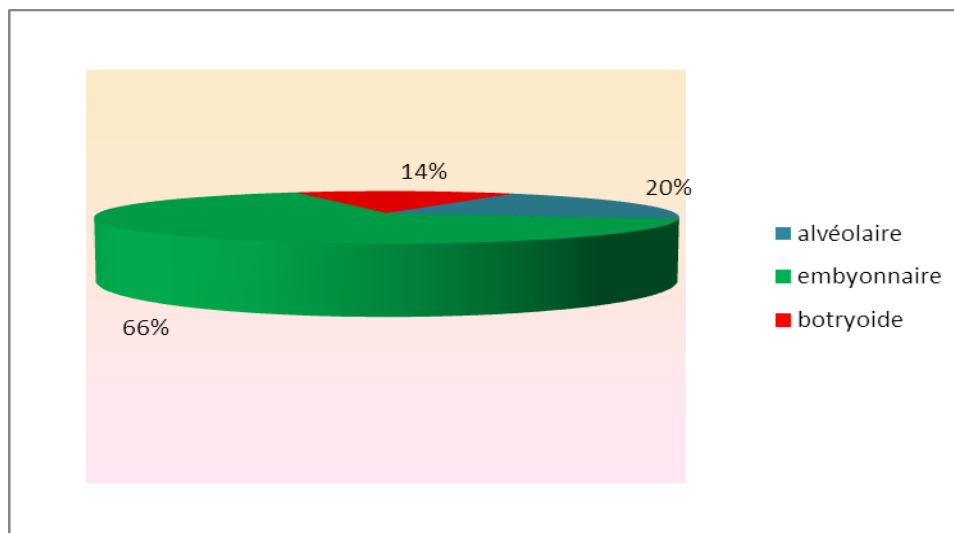
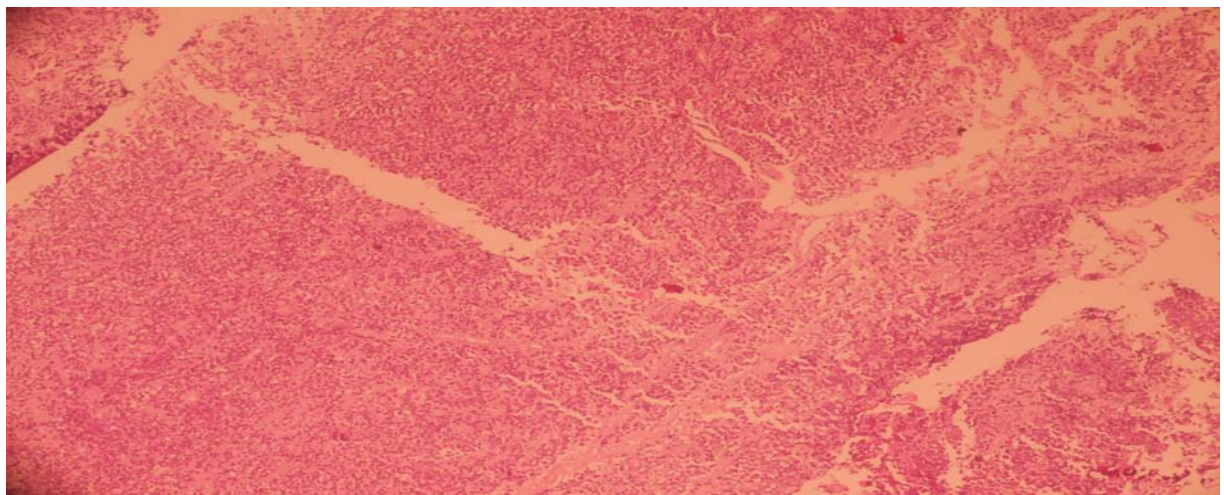


Figure 7 : Répartition des types anatomopathologiques des RMS

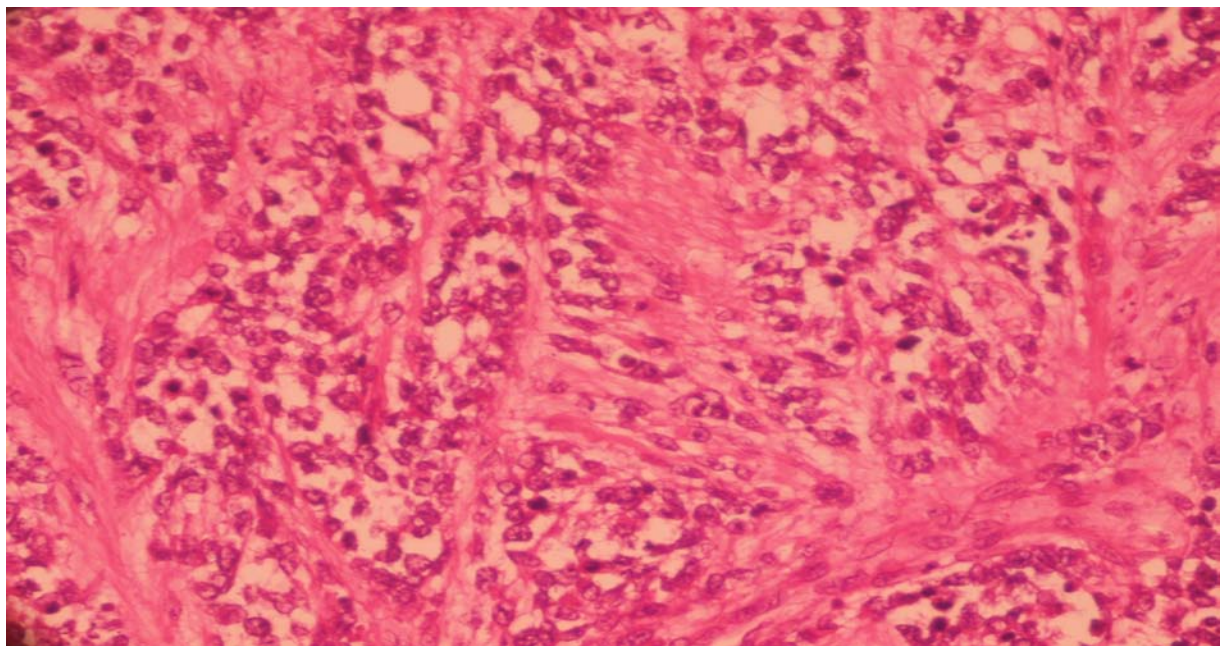
Tableau VII : L'âge médian et la localisation la + fréquente en fonction du type histologique.

Type histologique	Age médian	Ratio M/F	Localisation
Embryonnaire	4 ans	1.2	Tête-cou
Alvéolaire	5 ans	6	Tête-cou
Botryoïde	5 ans	0.25	Génito-urinaire

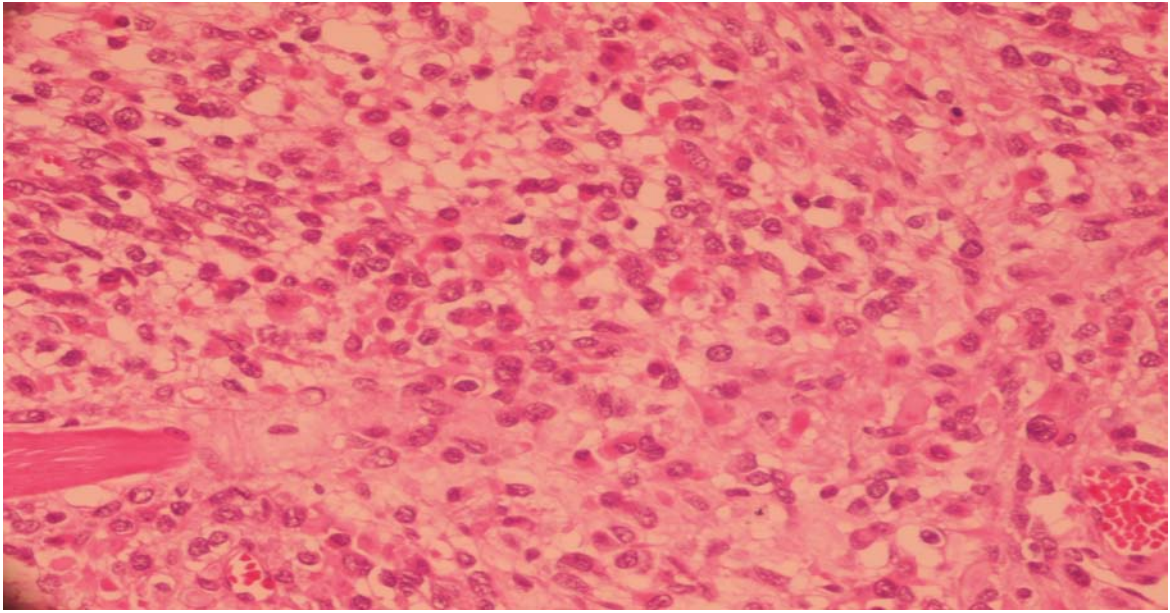
- L'âge médian dans les formes embryonnaires était de 04 ans avec un ratio M/F à 1.2 et une localisation fréquente au niveau de la tête et du cou.
- Pour le RMS alvéolaire, l'âge médian était de 05ans, le sexe ratio était de 6 et une localisation préférentielle au niveau de la tête –cou.
- Le RMS botryoïde était plus fréquent chez la fille avec comme localisation fréquente génito-urinaire.



RMS EMBRYONNAIRE GROSSISSEMENT *10(42)



RMS alvéolaire



Rhabdomyoblastes

L'étude immuno-histochimique a été réalisée chez tous les patients. Le panel des marqueurs utilisés comprenait : les AC anti desmine ; anti myogénine ; anti muscle lisse, anti cytokératine et autres. Les anticorps les plus utilisés étaient : AC anti desmine et anti myogénine et l'actine musculaire lisse

Tableau VIII: Répartition des patients en fonction des résultats immunohistochimiques

Marqueurs tumoraux	Positifs	Négatifs
Myogénine	34	0
Desmine	33	1
Actine musculaire lisse	25	1
Protéine S100	0	10
CD45PL	0	13
CD99	0	13
CD34	0	1
CD117	0	1
Pancytokératine	1	3
Vimentine	2	0
Synaptophysine	0	2
Chromogranine A	0	2
EMA	0	2
Ki67	3(70%,30%,50%)	
	0	0

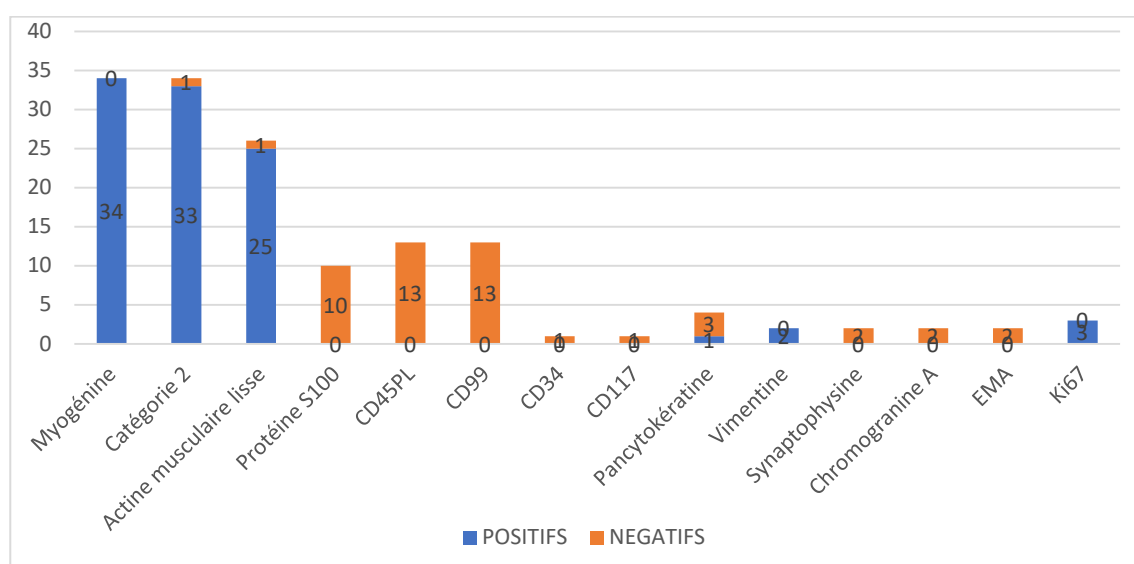
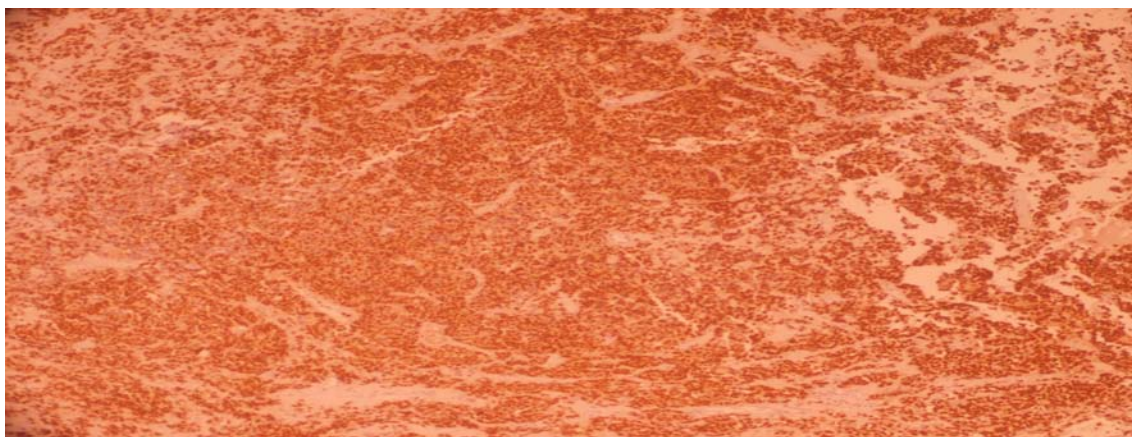
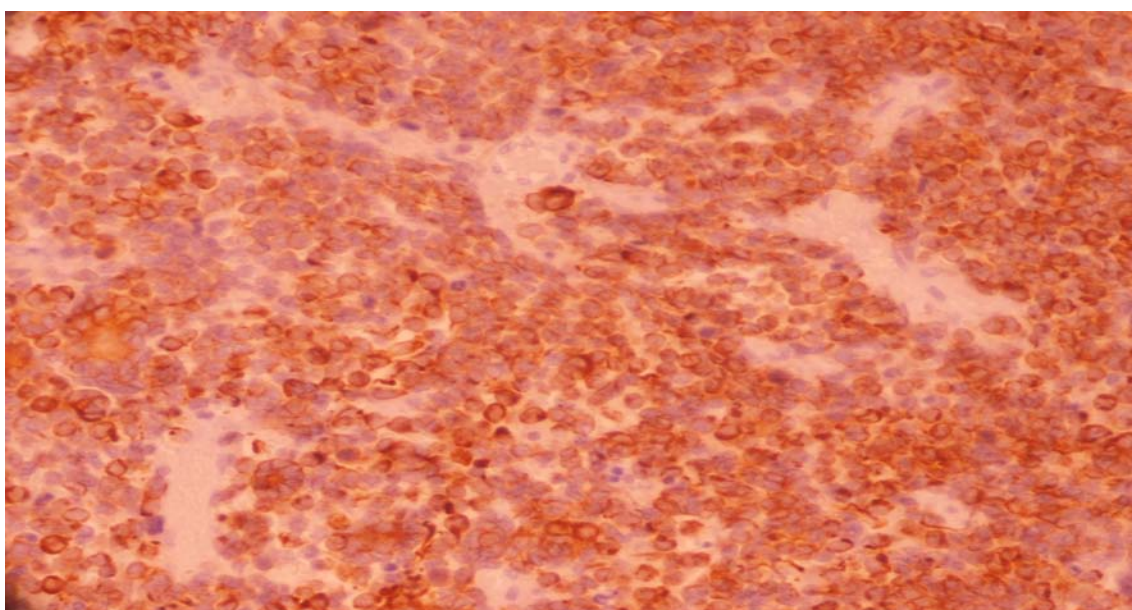


Figure 8 : Répartition en fonction de l'immunohistochimie



Anticorps antimyogénine avec un marquage nucléaire



Anticorps antidesmine avec un marquage cytoplasmique

V. La localisation des rhabdomyosarcomes :

Parmi toutes les localisations, celle au niveau de la tête et du cou avait représenté 44.11% des localisations, suivie par le tractus uro-génital avec les "autres localisations" qui représentaient 23.52% des cas. La localisation au niveau des membres venait en dernière position (8.82%).

Au niveau de la localisation tête et cou, l'orbite avait représenté 23.52% suivie par la localisation para méningée (14.7%) puis la localisation non para méningée.

Pour la localisation génito-urinaire, la localisation vésicale avait représenté 17.64%.

Tableau 9 : Répartition des malades en fonction de la localisation du RMS.

Sphère et organe		Nombre		Pourcentage	
Tête-cou	Orbite	15	08	44.11%	23.52%
	Para méningée		05		14.70%
	Non para méningée		02		5.88%
Génito-urinaire	Vessie	08	06	23.52%	17.64%
	Non vessie		02		5.88%
Membres		03		8.82%	
Autres	Retro péritoine	08	02	23.52	5.88%
	Iléo psoas		01		2.94%
	Pancréatique		01		2.94%
	Abdominal		02		5.88%
	Périnéale		02		5.88%

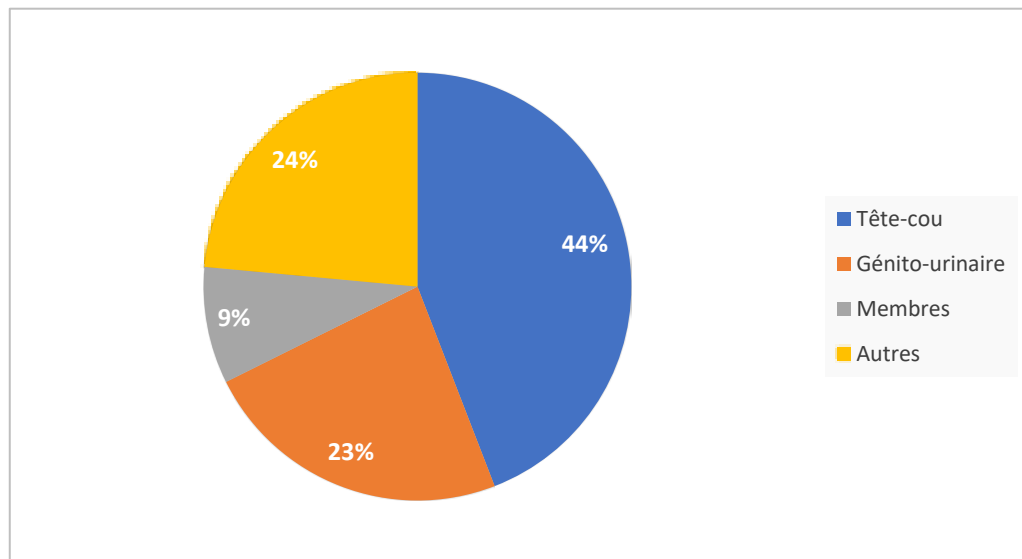


Figure9 : Répartition fonction de la localisation



Figure 10 : Rhabdomyosarcome du deltoïde gauche avec adénopathie axillaire chez un nourrisson de 1 an



Figure 11 : Evolution défavorable sous chimiothérapie

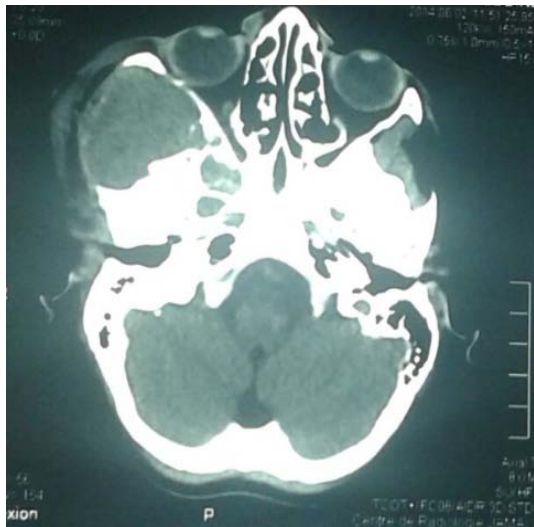


Figure 12 : RMS pré temporel chez un enfant de 8 ans



**Figure13 : Bonne réponse sous chimiothérapie
avec une réponse estimée à 50%**



Figure 14 : RMS orbitaire droit chez un enfant de 04 ans



Figure15 : RC sous chimiothérapie

Le tableau 9 montre que l'âge médian diffère en fonction de la localisation mais reste autour de 3.5 ans.

Le sexe ratio est de 1.14 pour la localisation tête et cou, de 0.6 pour la localisation génito-urinaire.

Tableau X : L'âge médian et le sexe ratio des patients en fonction de la localisation du RMS.

Localisation		Age médian		Sexe ratio	
Tête-cou	Orbite	5ans	5.5ans	8/7	4/4
	Para méningée		04ans		2/3
	Non para méningée		6.5ans		2/0
Génito-urinaire	Vessie-prostate	3.5ans	3.5ans	3/5	3/3
	Vaginale		4.5ans		0/2
Membres		18mois		½	
Autres		3ans		7/1	

Tableau XI : Relation entre type histologique et localisation

Type histologique	Sites						P value
	Tête-cou para méningée	Tête-cou non para méningée	Orbite	Génito-urinaire	Membres	Autres	
Embryonnaire	03 (60%)	01 (50%)	07 (87.5%)	04 (50%)	02 (66.6%)	05 (62.5%)	0.25
Alvéolaire	02 (40%)	01 (50)	01 (12.5%)	00	01 (33.33%)	02 (25%)	
Botryoïde	00	00	00	04 (50%)	00	01 (12.5%)	

Selon le tableau 10, il n'y a pas de relation statistique significative entre le type histologique et le site tumoral initial.

VI. Taille tumorale, atteinte ganglionnaire et métastases au moment du diagnostic :

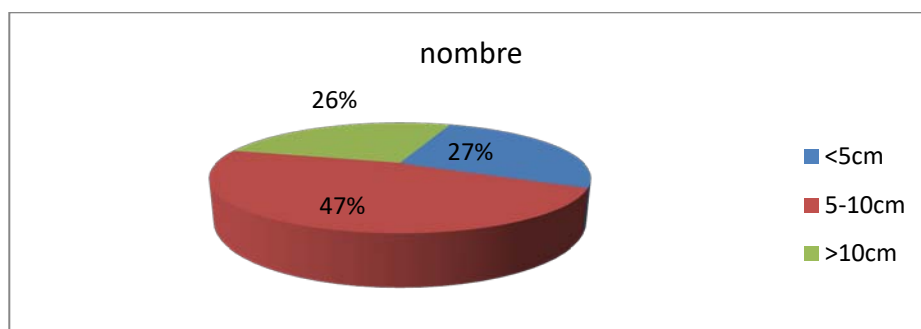


Figure16 : Répartition des patients fonction de la taille tumorale.

Selon la figure, la proportion de la taille tumorale entre 5–10cm avait représenté 47% des malades étudiés soit 16 cas, suivie par la taille tumorale < à 5 cm qui représentait 27% des cas soit 09 cas et en dernier venait la taille tumorale > à 10cm.

Tableau XII : Répartition des malades en fonction de l'atteinte ganglionnaire locorégionale.

Atteinte ganglionnaire locorégionale	Nombre de cas	Pourcentage
Présente	10	29%
Absente	24	71%

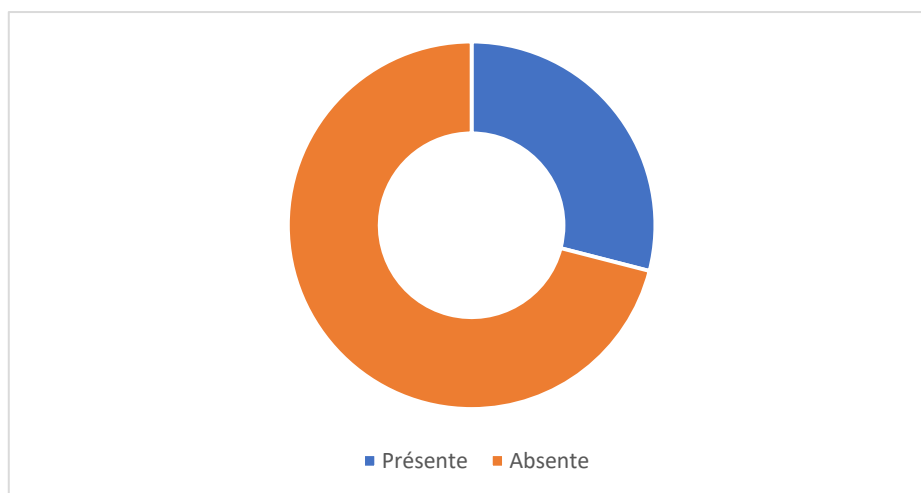


Figure17 : Répartition fonction de l'atteinte ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire était présente dans 29% des patients inclus soit 10 cas.

Tableau XIII : Répartition des malades en fonction de la présence de métastase au moment du diagnostic.

Métastases au moment du diagnostic	Nombre des cas	Pourcentage
Présente	18	53%
Absente	16	47%

Tableau XIV : Répartition des patients métastatiques en fonction des types de métastases.

Types de métastase	Nombre
Ganglionnaire	10
Pulmonaire	03
Osseuse	06
Péritonéale	03
Hépatique	02
Cérébrale	01
Moelle osseuse	00

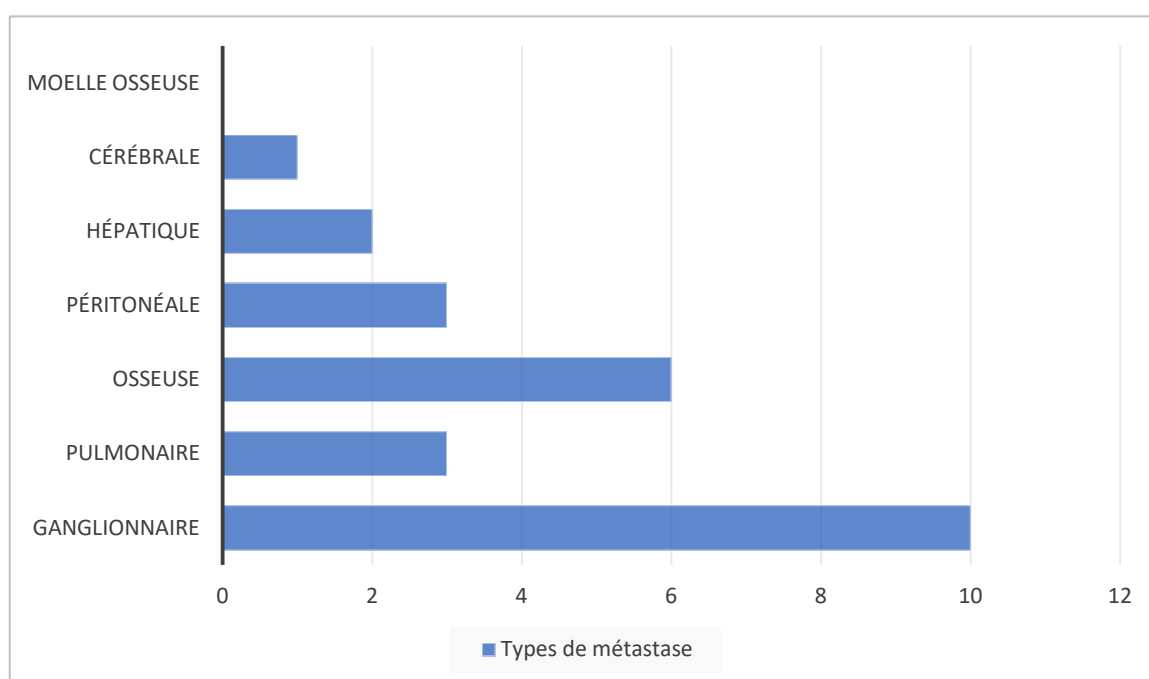


Figure 18: Répartition fonction du type de métastase

Sur les 34 malades étudiés, 18 avaient présentés des métastases (53%). En dehors de l'atteinte ganglionnaire, Les métastases osseuses étaient de 17.6% puis pulmonaires et péritonéale (8.82%).

Deux patients avaient présenté en même temps deux localisations métastatiques, et un patient avait présenté trois localisations en même temps.

VII. Stade IRS :

Le stade III représentait 41%, suivi par le stade I (35%) puis le stade IV (18 %) et en dernier le stade II (6%).

Tableau XV : Répartition des patients en fonction des stades de l'IRSS

Le stade IRS	Nombre	Pourcentage
STADE I	12	35%
STADE II	02	6%
STADE III	14	41%
STADE IV	06	18%

VIII. Traitement :

Le tableau 12 nous donne un récapitulatif du traitement.

- 14.7% ont eu une chirurgie première.
- Parmi les 34 malades traités presque le tiers (29.4%) avait reçu de la chimiothérapie seule, il s'agissait :
 - Des cas d'abandon de traitement.
 - Des cas stade I à localisation orbitaire avec une régression clinique et radiologique après 03 cures ou 04 cures en fonction du protocole utilisé
 - Des cas résistant à la chimiothérapie mis sous traitement palliatif secondairement.

Tableau XVI : Pourcentage des patients en fonction du protocole thérapeutique.

Protocole thérapeutique	Nombre	Pourcentage
Chirurgie première + chimio	03	8.82%
Chirurgie première + chimio+ radiothérapie	01	2.94%
Chimio 1 ^{ère} + radiothérapie	09	26.47%
Chimio 1 ^{ère} + chirurgie	08	23.52%
Chimio 1 ^{ère} + chirurgie + radiothérapie	03	8.82%
Chimio seule	10	29.41%

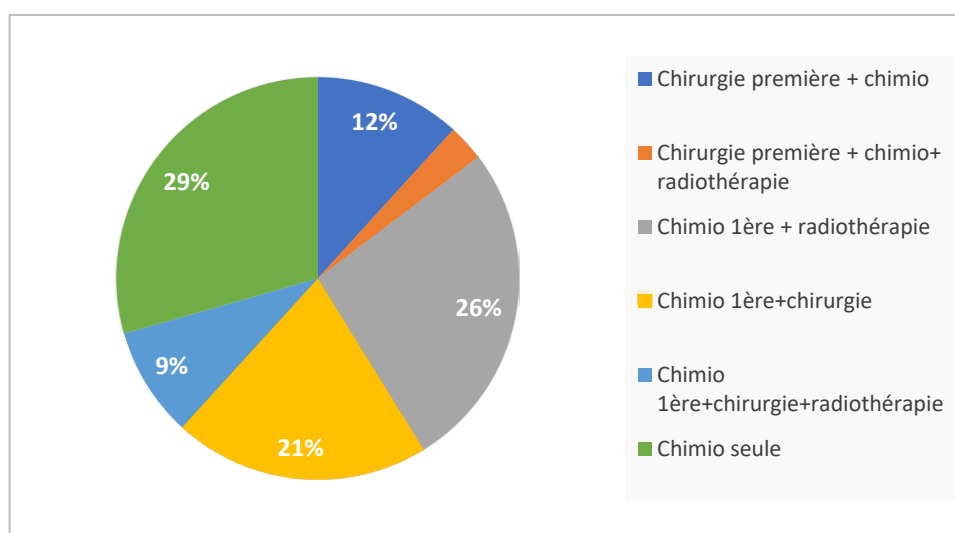


Figure 19 : Répartition fonction du protocole utilisé

1. La chimiothérapie :

Tous les patients ont reçus la chimiothérapie dont 79% avant tout acte local.

Plusieurs drogues ont été utilisées à des posologies et des combinaisons différentes : Vincristine, Ifosfamide, Actinomycine, Carboplatine, Etoposide...etc. Concernant le type de chimiothérapie reçu, il existait une hétérogénéité de part :

Deux types de protocoles sont utilisés durant la période de l'étude :

1. Le protocole VAC/VAD utilisé en premier chez 14 patients :

- ✚ Seul chez 09 malades (06 cas classés stade I, 01 cas d'abandons de traitement classé stade III, 2 cas décédé en cours de traitement classés stade III)
- ✚ Suivi d'un traitement de deuxième ligne type Cisplatine–adréamycine chez 04 malades (03 patients classés stade IV et 01 cas classé stade I) et IVADo chez une seule patiente stade I après récurrence.

Tableau XVII : Le protocole VAC/VAD fonction du stade

Protocole VAC/VAD	
Stade	Nombre
I	5
II	0
III	6
IV	2

2. Le protocole MMT2005 avec des cures type IVA utilisé chez 17 patients :

- ✚ Seul chez 07 malades (02 classés stade I, 02 classés stade II, 02 classés stade III et 01 classés stade IV)
- ✚ Utilisé en première ligne chez 07 malades puis remplacé par le protocole VAC/VAD par manque de place au service.

2. Le protocole MMT 2005 avec des cures IVADo utilisé en traitement de 2ème ligne (après une récurrence tumorale) ou en cas de haut risque chez 03 malades.

3. L'utilisation d'un traitement métronomique en palliatif type Cyclophosphamide + Etoposide + Valproate de Sodium chez 07 patients qui ont reçu des VAC/VAD ou des IVA puis un traitement de 2ème ligne type Cisplatine–Adréamycine puis le traitement palliatif.

Tableau XVIII : Répartition des malades en fonction des types de cures.

Type de cures	Nombre de cas	Pourcentage
IVA seul	07	20.58%
VAC/VAD seul	10	29.41%
IVA+VAC/VAD	08	23.52%
VAC/VAD+cisplat/adré	02	5.88%
IVA ou IVADo+CISPLAT/ADRE	04	11.76%
VAC/VAD+IVADo+CISPLAT/ADRE	02	5.88%
Traitement palliatif	07	20.58%

*(IVA + VAC/VAD : c'est les cas des patients traités initialement par IVA et par manque de place au service, la décision est de continuer le traitement en HDJ avec des cures VAC/VAD)

Tableau XIX : Traitement de deuxième et troisième ligne

Traitement de deuxième ligne	Nombre
Cisplatine–adréamycine	06
IVADo	01
Traitement de 3 ^{ème} ligne : IVADo puis Cisplatine–Adréamycine	03
Traitement palliatif	07

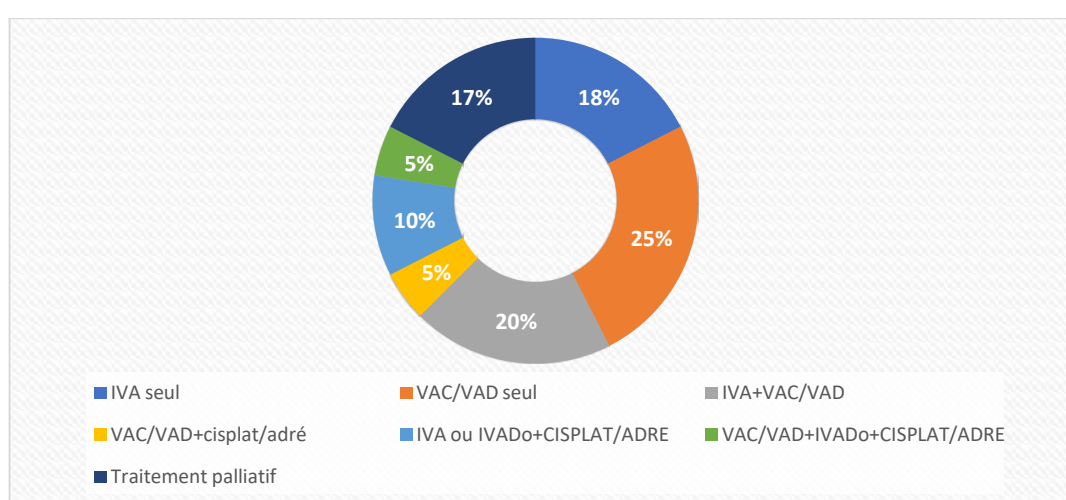


Figure20 : Répartition fonction du protocole de chimiothérapie

2. La chirurgie :

- Pour l'ensemble des malades étudiés, **16 patients ont été opérés**(nombre total des opérés), 10 d'entre eux ont eu une résection tumorale totale.
- Deux cas opérés parmi les 15 cas du RMS de la tête et du cou, ils avaient tous les deux une localisation orbitaire.
- Cinq des 8 cas de la localisation du tractus uro-génital ont été opérés, dont 04 avaient un RMS vesico-prostatique.
- Les trois cas de la localisation au niveau des membres ont eu une résection tumorale complète.
- Six patients qui ont présentés des localisations autres ont bénéficié de la chirurgie deux d'entre eux ont eu une résection complète.

La chirurgie première a été faite chez 03 cas.

La chirurgie secondaire a été indiquée chez tous les autres patients qui ont bénéficié de la chirurgie après 04 cures du protocole VAC/VAD et 03 cures du protocole MMT 2005 (IVA).

Tableau XX : Le nombre de cas opérés en fonction de la localisation.

Localisation		Nombre de cas	Nombre de cas opérés	Résection complète	Résection incomplète
Orbite		08	02	02	00
Tête-cou non orbite		07	00	00	00
Tractus urogénital	Vessie-prostate	06	04	02	02
	Vagin-utérus-para testiculaire	02	01	01	00
Membres		03	03	03	00
Autres		08	05	02	03

Tableau XXI : Répartition fonction de la chirurgie secondaire

Chirurgie secondaire				
Localisation		Stade	Résection complète	Résection incomplète
Orbite		I		*
Vessie		III	*	
		III		*
		III		*
Vagin		II	*	
Membre		IV		*
		IV		*
		III		*
Autres	Périnée	III		*
	Retro péritonéale	III		*
	iléo psoas	IV		*

Tableau XXII : Répartition fonction de la localisation, délai et le retard de la chirurgie secondaire

Localisation	Délai de chirurgie secondaire	Retard		
		Oui	Non	Cause
Orbite	Après échec de la chimiothérapie première + radiothérapie avec une destruction de l'orbite	–	–	–
Vessie	3mois et 15 jours (3 cures IVA)	–	*	–
	04 mois (4cures IVA)	*(1 mois)	–	Gestion des complications post-chimiothérapie
	04 mois (4cures IVA)	*(1 mois)	–	Tumeur localement très avancée nécessitant un ajout d'une autre cure pour réduire le maximum
Membres	03 mois (4 cures VAC/VAD)	*(1 mois)	–	Gestion des complications post-chimiothérapie
	04 mois (cures VAC/VAD)	*02mois		Tumeur localement très avancée nécessitant un ajout d'une autre cure pour réduire le maximum
	03mois (3IVA)	–	*	–
Autres	03mois (3IVA)	–	*	–
	03mois (3IVA)	–	*	–
	12mois(traitement de 1 ^{ère} ligne VAC puis 2 ^{ème} ligne IVADo)	*	–	Tumeur du périnée localement très avancée non répondant pas à la chimio

Tableau XXIII : Répartition fonction de la chirurgie première

Chirurgie première			
Localisation	Stade	Indication	Résultat anatomopathologique
Orbitaire	Stadel	Inconnue (exérèse de la masse)	RMS embryonnaire
Abdominale	Stade III	Suspicion de lymphangiome kystique (ablation de la totalité de la masse)	RMS embryonnaire
Abdominale	Stade III initialement	Masse épigastrique(biopsie faite répondant un GIST ablation de la masse)	Rechute vésicale avec métastase hépatique(biopsie RMS embryonnaire)

3. Radiothérapie :

23 patients ont eu une radiothérapie, les territoires irradiés sont les suivants :

Tableau XIV: Répartition des malades en fonction des territoires irradiés et la dose d'irradiation

Territoires irradiés	Nombres de cas	Dose d'irradiation
Orbite	05	50.4 Gray
Pelvis	02	50.4 Gray
Nasopharynx/hypo pharynx	02	50.4/45 Gray
Encéphale	02	50.4 Gray
Parties molles	01	54 Gray

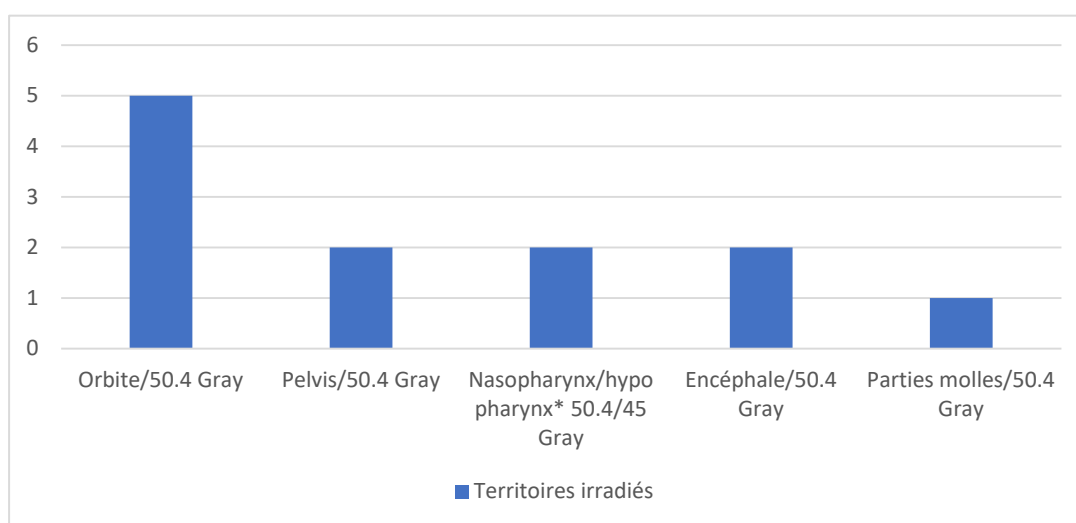


Figure 21: Répartition fonction du territoire irradié

La dose moyenne administrée a été de 50.25 Gray avec une dose de fractionnement de 1.8 Gray par jour.

IX. Évolution :

1. A court terme :

1.1. Les complications de la radio-chimiothérapie :

Tableau XV: Résumé les complications à court terme de la radio-chimiothérapie

Complications à court terme		Nombre	Gestion
Toxicité hématologique	Anémie	5	Transfusion dans 2 cas
	Thrombopénie	2	Pas de nécessité de transfusion
	Neutropénie apyrétique	02	-
	Neutropénie fébrile	32	Bi-ATB
Toxicité vésico-rénale	Rénale(IRA)	02	Traitement symptomatique
	Vésicale (hématurie)	34	MESNA
Digestive	Vomissement Grade 2	34	Traitement symptomatique
	Diarrhée	01	Traitement symptomatique
Radiodermite	-	02	
Mucite	-	25	Traitement symptomatique
Troubles hydro-électrolytiques	Hyponatrémie	02	Traitement symptomatique
	Hypocalcémie	02	

1.2. Complications de la chirurgie :

Un seul cas suivi pour RMS périnéal très avancé ayant bénéficié d'une chirurgie de réduction et dont l'évolution a été marquée par un lâchage des sutures avec infection locale.

2. A long terme :

Le recul, le délai de récurrence locale ou locorégionale, de progression, de rechute métastatique ou de décès, ont été défini à partir du jour de la première consultation, jusqu'au jour de la dernière nouvelle.

On avait un recul moyen de 25.23 mois avec des extrêmes de 5 et 82 mois tout en éliminant les cas d'abandon du traitement.

La réponse tumorale à la chimiothérapie était évaluée selon la méthode de RECIST

a) Réponse complète (RC) : chez 11 malades soit 32.35% des cas.

b) Réponse partielle (RP) : chez 02 malades soit 11%

c) Maladie stable : chez 05 patients soit 11%

d) Progression : chez 07 malades soit 26.47%

e) Décès : a été noté chez 05 malades dont les causes étaient comme suit :

- Deux cas ont décédé par une insuffisance rénale aigue avec troubles hydro-électrolytiques imputée à une toxicité de la cisplatine.
- Un cas décédé par un choc septique à point de départ digestif (lâchage des sutures avec infection locale).
- Deux cas décédés par une hypocalcémie sévère secondaire probablement à l'administration de la cisplatine.

f) Abandon du traitement : 05 malades (01 patient avant le début de traitement et 04 en cours du traitement).

g) Récidive : survenue chez 06 malades

Le tableau montre que la récurrence tumorale était précoce avant 18 mois et survient après traitement chez 04 malades.

A noter que les récurrences sont confirmées par étude anatomopathologique et immuno-histochimique

Tableau XVI : Répartition des récurrences en fonction de la localisation.

Date de la récurrence	Nombre	Localisation initiale	Localisation de la récurrence
Récurrence précoce <18mois	04	Orbitaire	Récurrence locale
		Para méningée	Locale
		Para méningée	Ganglionnaire
		Tronc	Vésicale
Récurrence tardive >18mois	02	Para méningée	Vésicale
		Rétro péritonéale	Surrénalienne
Récurrence en cours du traitement	01		
Récurrence après traitement	05	Délai moyen de 5.4mois avec des extrêmes de 01 mois à 10 mois	

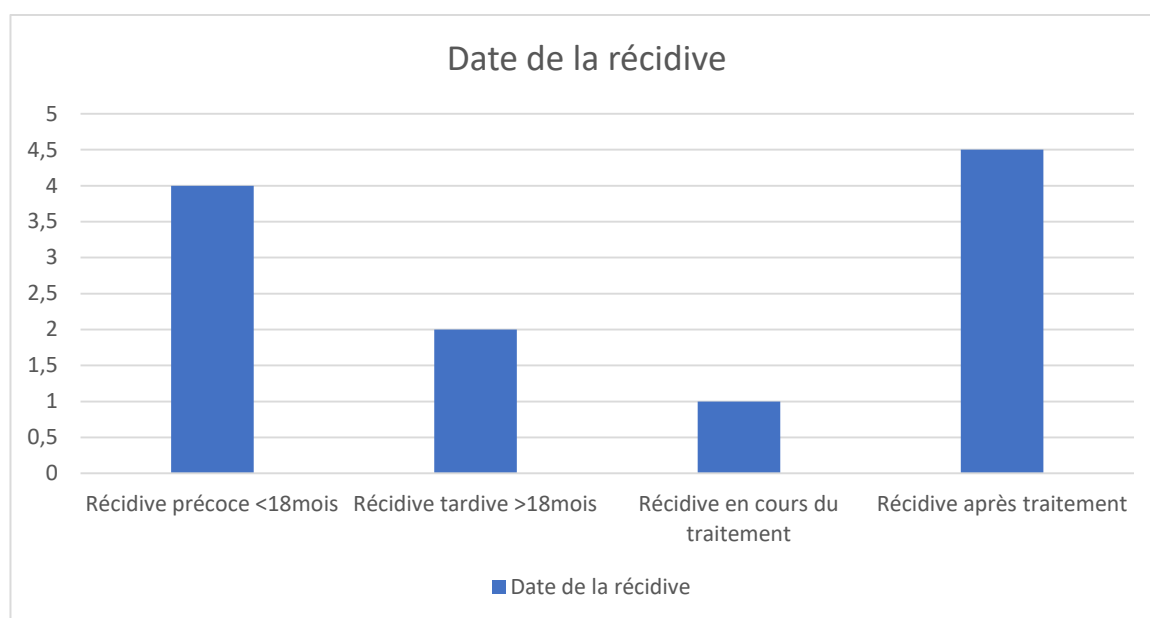


Figure 22 : Répartition fonction de la récurrence

h) Rechute métastatique : a été marquée chez 03 cas

Tableau XVII : Répartition fonction de la rechute métastatique

Rechute métastatique		Nombre
Localisation initiale	Localisation des métastases	03
Orbitaire	Cérébrale	
Retro péritonéale	Hépatique	
Tronc	Hépatique +carcinose péritonéale	

TableauXVIII : L'évolution des patients à la DDN en fonction de la localisation du RMS

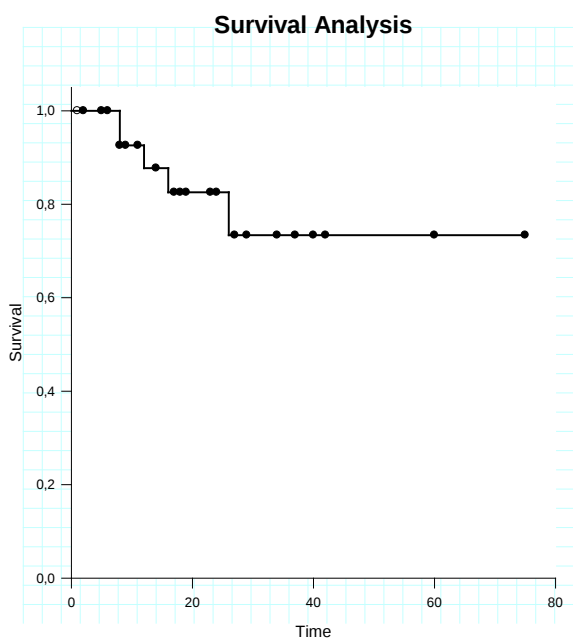
Localisation		Total	Vivants						Décédés
			RC	RP	Maladie stable	Progression	Récidive	Abandons	
Tête-cou	Orbite	08	06	00	01	00	01	00	01(le cas récidivant)
	Para-méningée	05	01	01	00	00	03	01	00
	Non para-méningée	02	00	00	01	00	00	01	01(le cas avec maladie stable)
Tractus urogénital	Vésicoprosta-tique	06	02	01	02	00	00	01	01(le cas avec maladie stable)
	Non VP	02	01	00	00	00	00	01	00
Membres		03	00	00	00	03	00	00	02(les 02 cas avec MP)
Autres		08	01	00	01	04	02	01	01(le cas avec récidive)
Total		34	11	02	05	07	06	05	05

- En fonction de la localisation du rhabdomyosarcome, l'évolution des patients à la date des dernières nouvelles a été marquée dans la localisation tête et cou non para méningée et la localisation au niveau des membres et autres localisations par le plus haut nombre de décès, de progression et de rechute locale et métastatique, les patients en rémission complète ne constitue que 5%.
- Dans la localisation orbitaire, le nombre de RC a été constaté chez les $\frac{3}{4}$ des malades.

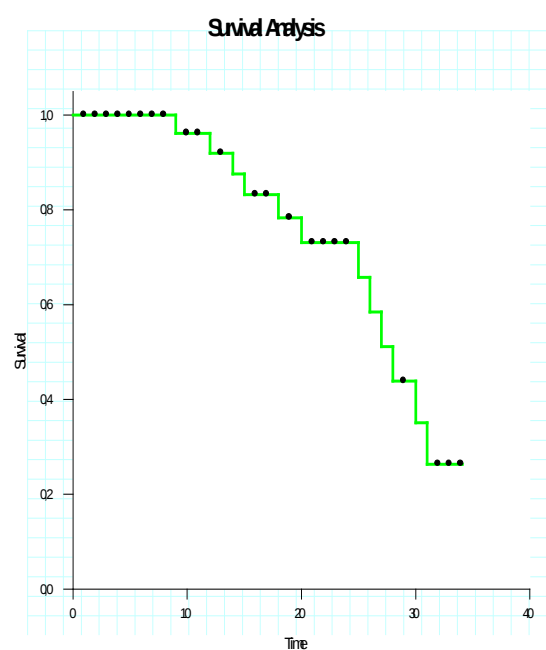
X. Analyse des survies et facteurs pronostiques :

1. Survie globale et survie sans événement :

Le calcul de la survie par la méthode de Kaplan Meier a montré une survie sans événement à 84 mois de $35.1\% \pm 6$ et une survie globale de $73\% \pm 7$. ($p \text{ value} < 0.001$)



Survie globale (abandons censurés à la DDN)



**Survie sans progression
(Abandons censurés à la DDN)**

2. Les facteurs pronostiques :

Tableau XIX : Evaluation de la survie fonction des caractères clinique, histologique, paraclinique et le stade IRSS

Variables		Nombres	Survie sans évènement	P value
Sexe	Masculin	19	38.05%	NS
	Féminin	15	31.69%	NS
Age	<1an	02	50%	NS
	1-9ans	27	44.63%	NS
	>09ans	05	60%	NS
Type histologique	Botryoïde	05	33%	NS
	Embryonnaire	22	33.4%	NS
	Alvéolaire	07	31%	NS
Localisation	Orbite	08	85.7%	<0.001®
	Tête-cou non orbite	07	53.5%	<0.001®
	Tractus uro-génital	08	75%	<0.001®
	Membres	03	33.3%	<0.001®
	Autres	08	28.26%	<0.001®
Taille tumorale	<5cm	09	85.7%	0.04®
	>5cm	25	28.7%	0.04®
Envahissement ganglionnaire	Présent	11	24.93%	
	Absent	23	71.49%	
Métastase	Présente	09	16.64%	
	Absente	25	71.04%	
Stade IRS	Stade I	10	87.5%	
	Stade II	02	100%	
	Stade III	17	47.29%	
	Stade IV	06	16.64%	

Tableau XXX : Relation entre la présence de métastase et la localisation

Métastases	Sites anatomiques					P value
	Totale	Tête-cou	Génito-urinaire	Membres	Autres	
Présentes	20 (58.82%)	9 (01 orbite et 8 non orbite)(60%)	1 (vessie) (12.5%)	3(100%)	7 (87.5%)	0.02
Absentes	14 (41.18%)	6(40%)	7 (87.5%)	0	1 (12.5%)	
Totale	34	15	8	3	8	

TableauXXXI : Relation entre métastases et types histologiques

Métastases	Type histologique				P value
	Totale	Embryonnaire	Botryoïde	Alvéolaire	
Présents	18	11(50%)	1(20%)	6(85.71%)	0.003
Absents	16	11(50%)	4(80%)	1(14.28%)	
Totale	34	22	5	7	

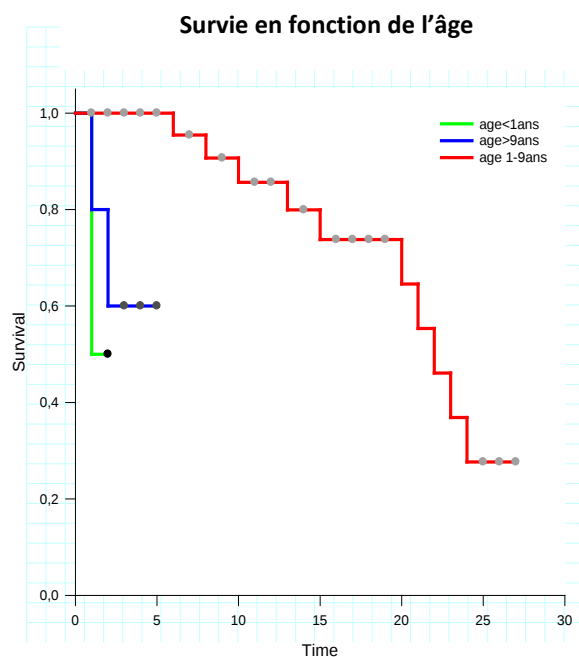
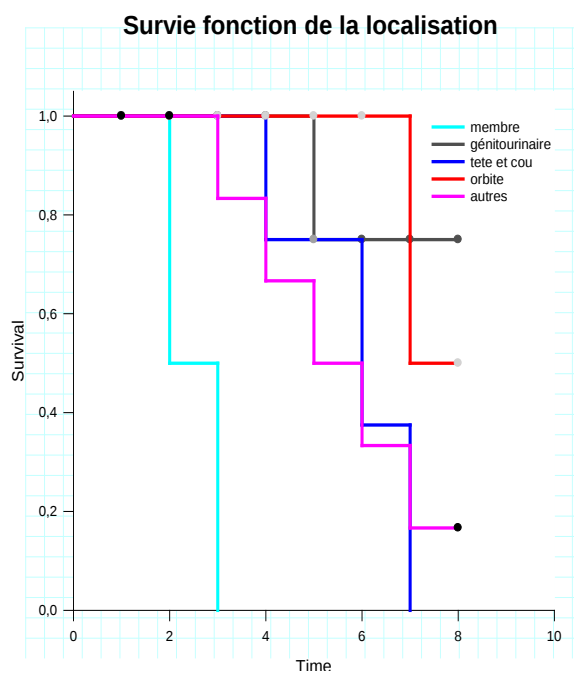
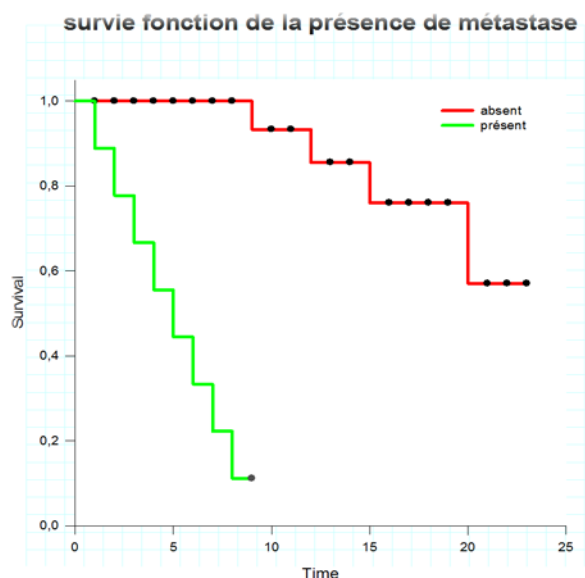
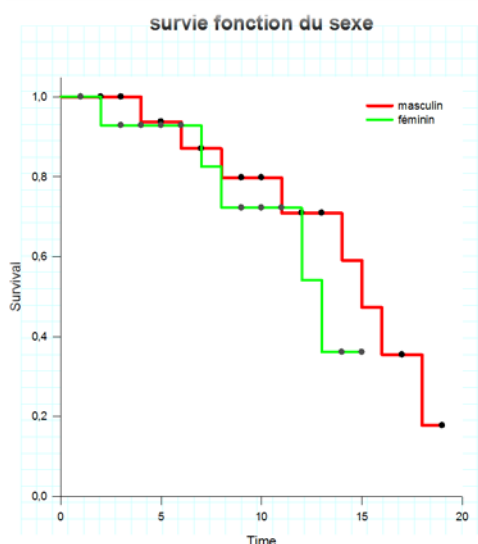
Une évaluation du pronostic selon l'âge a montré que les taux de survie à 5 ans étaient de 50% pour moins de 1 an, 44,63% pour l'âge de 1 à 9 ans et 60% pour plus de 10 ans. Il n'y avait aucune différence entre les groupe (p value non significative).

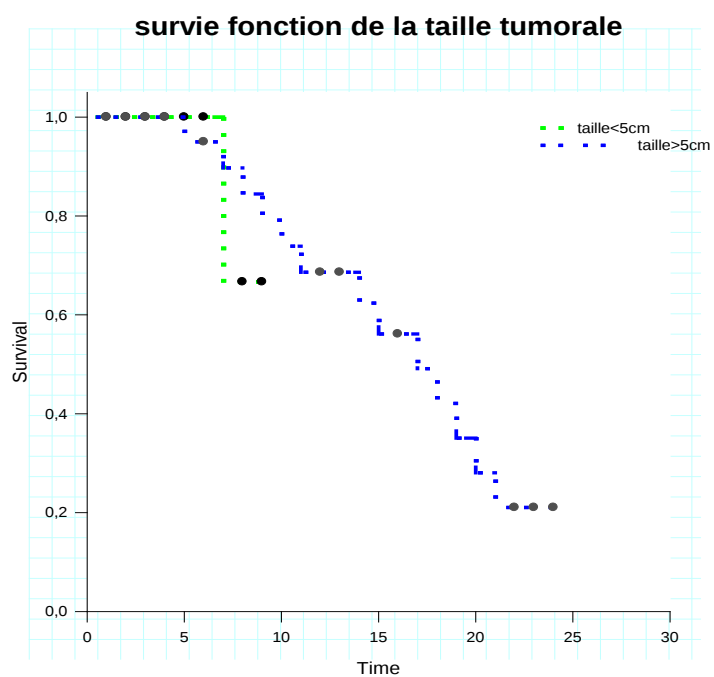
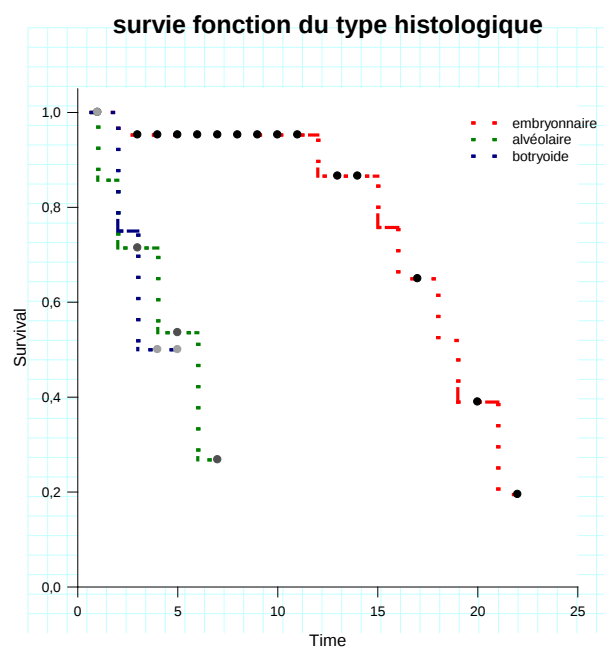
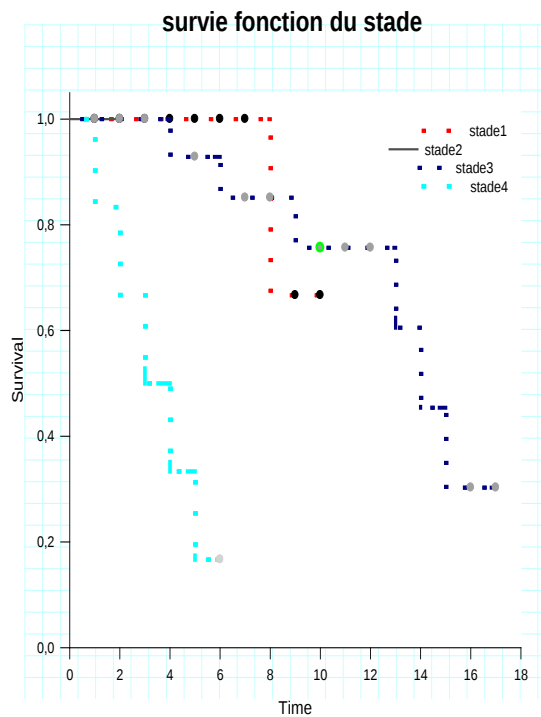
Quant au pronostic Selon les types histologiques, les taux de survie à 5 ans étaient de 33.4% pour le type embryonnaire, 31% Pour l'alvéolaire, et 33 % pour le type botryoïde. Il n'y avait aucun différences entre les groupes (p value non significative), alors qu'il y a une relation significative (p value à 0.003) entre le type histologique et la présence de métastases au moment du diagnostic.

Le pronostic selon la localisation initiale, les taux de survie à 5 ans était de 85.7% pour l'orbite, 53.5% pour la Tête et cou, 33.3% pour les membres, 75% pour la région génito-urinaire et 28.26% pour les autres.

Quant au pronostic fonction de la taille tumorale, les taux de survie à 05ans pour la taille tumorale < 5cm était de 85.7 et 28.7 pour la taille tumorale plus de 5cm.

Le pronostic selon le stade clinique IRS, les taux de survie à 5 ans étaient de 87.5% pour le stade I, 100% pour le stade II, 47.29% pour le stade III et 16.64% pour le stade IV.



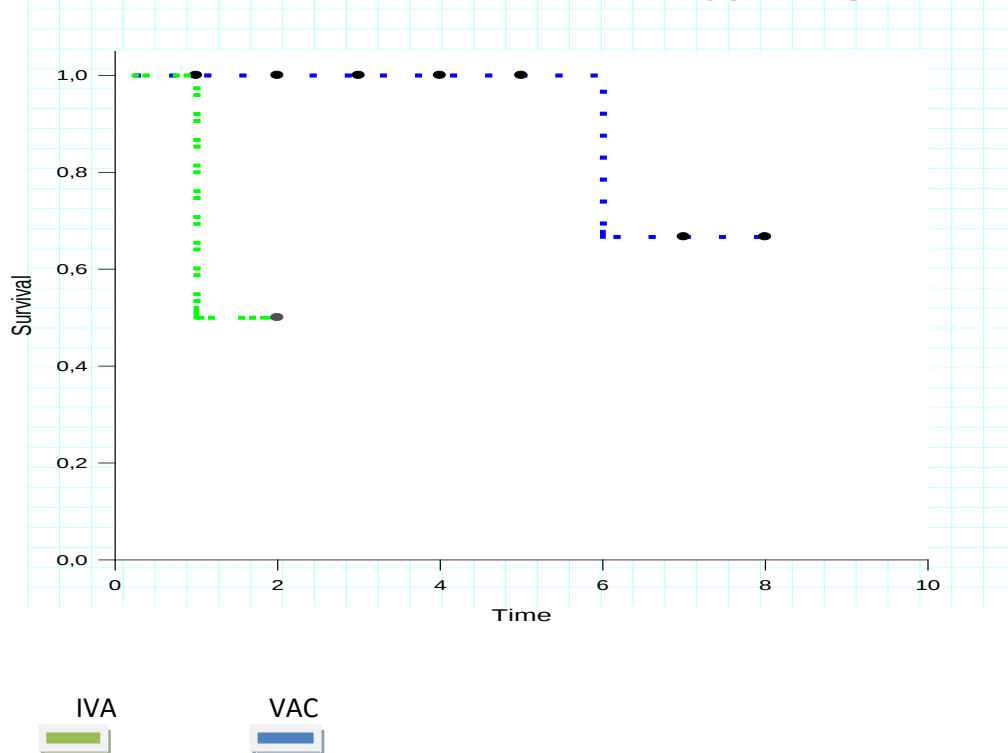


3. Survie fonction du protocole MMT 2005 ou VAC/VAD :

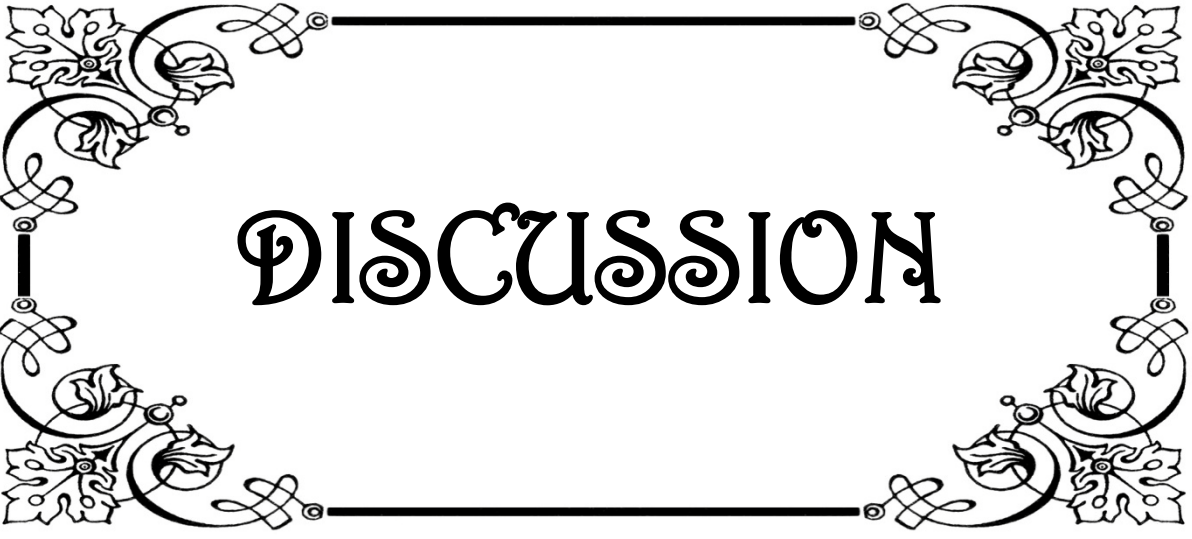
Notre étude a montré qu'il y a une relation significative entre la survie et le protocole utilisé ($p = 0.02$) pour le stade 1 IRSS, 87.5% pour le protocole VAC et 50% pour le protocole IVA.

Les deux patients stade 2 IRSS ont reçu le protocole IVA seul en six cures ont une survie estimée à 100%.

Survie sans évènement fonction du type du protocole



Survie sans évènement fonction du protocole utilisé VAC ou IVA pour le stade I IRSS.



DISCUSSION

I. Epidémiologie générale :

1. Répartition ethnique et géographique :

Aux Etats-Unis, 350 nouveaux cas diagnostiqués chaque année avec une incidence annuelle du rhabdomyosarcome estimée à 8/1000000. [4]

En Europe, une étude faite sur 2071 cas de RMS grâce à l'Automated Child Hood Cancer Information System (ACCIS) sur une période de 10 ans allant de 1988 jusqu'à 1997 dans le but d'évaluer l'incidence du rhabdomyosarcome, a conclu que le plus grand nombre de RMS provient de la région ouest de l'Europe avec une incidence annuelle de 5.4/1000000. [5]

Tableau XXXII: Résultats épidémiologiques de l'étude européenne (ACCIS).

Région	Pays	Nombres de cas	Incidence/1000000 ASR (0-14ans)
Europe		2071	5.4
Région britannique	Angleterre Irlande Scotland	496	5.6
Ouest	France Allemagne Suisse Netherland	955	5.4
Est	Belarus Estonie Hongrie Slovénie	246	4.8
Nord	Danemark Finlande Islande Norvège	160	6.1
Sud	Italie Malte Espagne Turquie	214	6.1

ASR : âge ajusté par standard mondial.

En France, on note environ 100 nouveaux cas de rhabdomyosarcome chaque an. [6]

En Asie, deux études ont été menées : la première étude est une étude multicentrique rétrospective en chine faite sur 161 cas de l'année 2001 jusqu'au fin 2014 et qui a montré que le RMS représente approximativement 6.5% de toutes les tumeurs solides de l'enfant[7] , la deuxième faite à Singapour entre 1993 et 2010 et qui a montré que le RMS constitue 4% de l'ensemble des cancers solides pédiatriques. [8]

En Afrique, on ne dispose pas beaucoup de données épidémiologiques sur le RMS. En Egypte, une étude faite à l'institut national de cancer au Caire portée sur 191 cas (1991à2001) a montré que les sarcomes des tissus mous représentent 3.75% de l'ensemble des tumeurs malignes et le RMS a constitué 24% parmi ces sarcomes. Dans notre pays, 2 études ont été faite au service d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de Rabat, la première sur les cancers portée sur 183 malades entre les années 1986 et 2000, et qui a montré que le rhabdomyosarcome constituait 5% de l'ensemble des cancers dans cette unité, la seconde faite entre 1995 à 2008 sur les RMS et qui a montré le même pourcentage(5%) , fréquence confirmée dans notre étude puisqu'on a noté approximativement le même taux (4.32). [9;10;11]

Concernant la répartition géographique au Maroc, la majorité des malades du service d'hématologie et oncologie pédiatrique SHOP de Rabat venaient de la région Rabat salé Zemmour Zaïre et de la région de Tanger Tétouan, le service d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital 20 août de Casablanca reçoit surtout ceux de la même région, et le **SHOP de Marrakech** reçoit plutôt ceux du sud et plus particulièrement la région de MARRAKECH-SAFI. Malheureusement on manque d'un registre national des cancers pour plus d'analyse dans ce sujet. [9;11]

Il semble exister des variations ethniques compte à l'incidence du rhabdomyosarcome. Ainsi, aux Etats -Unis, une étude des variations internationales de l'incidence des sarcomes des tissus mous de l'enfant a montré que l'incidence du RMS chez les filles afro-américaines est la

moitié de celle de race blanche, alors que l'incidence chez les garçons est similaire pour les deux groupes ethniques. [12]

Une étude internationale réalisée par United kingdom children's cancer Study group (UKCCSG) a noté une fréquence relativement inférieure du RMS chez les enfants d'origine ethnique sud asiatique résidant en Angleterre. [4]

Une autre étude multicentrique faite à Iran portée sur 60 cas entre 1996 et 2002 a montré une fréquence relativement inférieure (45%) des Fars par rapport aux arabes résidents à Iran (55%). [13]

Le Maroc dispose de plusieurs ethnies : arabes, berbères, et africaines mais on n'a pas de données épidémiologiques concernant les différences dans l'incidence des cancers en général. **Dans notre étude, 21 cas étaient d'origine arabe, et 13 cas d'origine berbère.**

2. Répartition selon l'âge et le sexe :

Le RMS est diagnostiqué dans environ les deux tiers des cas chez les enfants de moins de 06 ans avec deux pics d'incidence : chez les enfants de moins de 5ans et chez l'adolescent. [1]

Il est légèrement plus fréquent chez les garçons avec un sexe ratio de 1.4. [3]

Dans notre étude, le sexe ratio était de 1.26, l'âge médian de nos patients était de 4 ans, avec deux pics d'incidence, le premier entre 1 et 5 ans, et un deuxième moins important entre 9 et 15 ans. Ces résultats concordent aux résultats de l'IRS IV avec une médiane d'âge de 05 ans, et les deux tiers des patients étaient également diagnostiqués avant 6 ans avec 02 pics d'incidence et le sexe ratio était de 1.5.

La deuxième étude menée au SHOP de rabat a montré que les deux tiers des patients étaient également diagnostiqués avant 6 ans avec deux pics d'âge : le premier entre 2 et 5 ans et le deuxième chez le jeune adolescent entre 10 et 15ans avec un âge médian de 5 ans. La prédominance masculine du RMS était un peu plus marquée par rapport à la littérature avec un sexe ratio M/F de 2. [11]

L'âge médian dans l'étude chinoise était de 04 ans avec 83,2% des patients de moins de 10 ans et le sexe ratio était de 2.15. [7]

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, 60% des enfants étaient moins de 10 ans. Le sexe ratio était de 1.5. [10]

Une autre étude faite en Egypte qui a porté sur 41 malades sur une période de 06 ans de 2004 à 2009, a montré que 80.4% des enfants sont diagnostiqués avant 10 ans avec un âge médian de 06 ans et un sexe ratio de 1.15. [14]

L'étude multicentrique menée à Iran au centre shafa d'oncologie pédiatrique a montré que l'âge médian était de 5 ans, 60%des enfants étaient de moins de 10 ans. Le sexe ratio était de 1.6. [13]

En Nigeria, à Ibadan une étude incluant 91 cas de rhabdomyosarcome entre 1984 et 2003, a montré que l'âge médian des malades était de 6.2 ans avec un sexe ratio de 1.5. [15]

Le tableau XXX :Résume les résultats des différentes études internationales comparés à la nôtre:

Auteurs	Notre étude	Xiaoli Ma(2001–2014)	Farzad (1996–2002)	Hssissen et al(1995–2008)	Eduardo A. (1973–2005)	B.J Brown (1984–2003)	Hisham.H (1991–2001)
Pays	MAROC	CHINE	IRAN	MAROC (rabat)	USA	Nigeria	Egypte
Nombre de cas par an	–	–	–	16	350	–	–
Age médian	5 ans	5ans	6ans		6ans	6.2ans	6ans
Sexe ratio	1.12				1.5	1.5	1.5
Facteur racial			une fréquence relativement inférieure des Fars par rapport aux arabes résidents à Iran		L'incidence chez les filles afro-américaines est la moitié de celle caucasiennes		

II. Etiopathogénie :

L'étiologie de ces tumeurs reste inconnue mais des données épidémiologiques semblent indiquer que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'étiologie d'au moins quelques-uns de ces sarcomes. [3] Les RMS sont associés à une incidence accrue de certaines anomalies congénitales touchant essentiellement l'arbre génito-urinaire ou le système nerveux central et le tube digestif. [3] Ils peuvent être associés à plusieurs syndromes génétiques particuliers : la neurofibromatose type 1, le syndrome de Rubinstein-Taybi, le syndrome de Wiedemann-Beckwith, le syndrome de Costello, le syndrome de Noonan et le syndrome de nævus basique de Gorlin. [18 ;19 ;20 ;21]

Une étude réalisée par le Royal Manchester Children's Hôpital portant Sur des familles de 151 enfants atteints de sarcomes de tissu mous (118 d'entre eux ont un rhabdomyosarcome) a estimé que le risque global d'une prédisposition génétique au cancer est de 7% à 33%. [22]

Une analyse des patients inscrits dans l'étude Intergroupe du rhabdomyosarcome (IRS) – IV a révélé que 5 (0,5%) de 1025 patients admissibles avaient une NF1. [21]

Le rhabdomyosarcome peut également faire partie du syndrome de Li-Fraumeni où les membres de la famille des enfants atteints ont une fréquence accrue d'autres types de néoplasmes malins, tels que le cancer du sein, tumeurs cérébrales, notamment le glioblastome, la leucémie aiguë, le corticosurrénalome et les sarcomes des tissus mous. Ce syndrome est dû à la transmission autosomique dominante d'une mutation du gène de la protéine p53 qui prédispose à développer ces tumeurs malignes.

Dans une série de 33 cas de RMS sporadique, la preuve d'une mutation p53 de la lignée germinale a été trouvée chez 3 des 13 enfants de moins de 3 ans, et aucune des 20 enfants de plus de 3 ans, ce qui suggère que l'association avec le syndrome de Li-Fraumeni peut exister chez les jeunes patients atteints de rhabdomyosarcome. [24, 25, 26]

Il a été également observé l'association du RMS avec le syndrome de Wiedemann-Beckwith, syndrome de surcroissance lié aux anomalies sur 11p15 qui code pour l'insulin-like-growth factor (IGFII). [27, 28]

Dans une étude des morts 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 syndrome de Li-Fraumeni. [29]

L'association du RMS avec le syndrome de Costello a été observée chez environ 100 patients connus pour syndrome de Costello, 10 cas de RMS ont été rapportés. Le syndrome de Costello 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. [30, 31]

Une grande étude faite en 1993 sur 322 enfants atteints de rhabdomyosarcome, l'IRS 3, a montré que l'utilisation de la marijuana par la mère des années avant la naissance de l'enfant est associée à un risque triple de rhabdomyosarcome chez l'enfant et 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. [32]

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). [32]

L'annexe 3 résume l'ensemble des principaux syndromes de prédisposition génétique aux cancers de l'enfant associés aux RMS

Dans notre série aucun facteur prédisposant n'a été signalé, 27 malades n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers, et cinq avaient une notion de consanguinité de premier degré des parents et un patient avait une notion de cancer dans la famille avec un cancer gastrique chez le père et un cancer du sein chez deux tantes et un cancer pulmonaire chez l'oncle. Il se peut qu'elle y ait une prédisposition familiale de cancer chez ce patient.

III. Anatomopathologie :

Les RMS sont des tumeurs mésenchymateuses malignes hautement agressives issues de cellules immatures destinées à former le muscle strié squelettique.

Les cellules caractéristiques de cette tumeur sont les rhabdomyoblastes, cellules légèrement allongées avec des stries croisées intracellulaires et cytoplasme éosinophile. Ces stries spécifiques et l'aspect allongé ou fusiforme de la cellule avec plusieurs noyaux sont des signes de maturité myoblastique retrouvés dans 50 à 60% des sous types embryonnaires et 30% des sous types alvéolaires. [33]

Le tableau XXXIV :Résume l'évolution de la classification des RMS de 1958 à nos jours :[92]

Date	1958	1989	1995	2002	2013 (orientations)
Nom	Horn-Enterline	SIOP	Newton (ICR)	Fletcher (OMS)	Fletcher (OMS)
Base	-Morphologie	- Morphologie - Cytologie	- Morphologie - Cytologie - Pronostique	- Morphologie - Cytologie - Génétique	- Morphologie et Cytologie - Génétique - Âge du patient
Classification	ARMS	ARMS (dont les formes mixtes si > 50 % d'histologie alvéolaire)	A ARMS (dont les formes mixtes quelle que soit l'étendue de la zone alvéolaire)	ARMS - conventionnel - forme solide - mixte ARMS/ERMS	ARMS
	ERMS	ERMS - dense, bien / peu différencié - SAI - lâche, non botryoïde	A ERMS	ERMS - à cellules fusiformes - botryoïde - anaplasique	A ERMS conventionnel
	ERMS botryoïde	ERMS lâche, botryoïde	BP ERMS à cellules fusiformes		ERMS à cellules fusiformes
			BP ERMS botryoïde		ERMS botryoïde
	-	Embryonal sarcoma	-	-	-
	RMS pléomorphe	RMS pléomorphe	Absents (classification pédiatrique)	RMS pléomorphe	RMS pléomorphe
	-	-	MP RMS indifférencié / SAI	-	MP RMS SAI (si non représentativité de l'échantillon / zone grise)
	-	-	-	-	RMS sclérosant
	-	-	-	-	RMS à cellules fusiformes
	-	-	-	-	RMS épithélioïde

BP : bon pronostic, MP : mauvais pronostic, A : présentes préférentiellement chez l'adulte, P : présentes préférentiellement chez l'enfant.

Une classification internationale des RMS (tableau4) fondée sur les classifications américaines (IRS4) et européennes (SIOP+ le National cancer Institute (NCI)) a été élaborée visant à conserver que les entités à signification pronostique. [34,35,36,37,38,39,40]

Ainsi ; 02 types histologiques de RMS ont été décrits chez l'enfant :

- Le RMS embryonnaire (RMSE) ; dont 02 sous types de meilleur pronostic : le botryoïde et à cellules fusiformes.
- Le RMS alvéolaire (RMSA)

Tableau XXXV : Classification internationale histo-pronostique du Rhabdomyosarcome [45]

Pronostic favorable
–RMSE botryoïde
–RMSE à cellules fusiformes
Pronostic intermédiaire
–RMS embryonnaire
Pronostic défavorable
–RMS alvéolaire
–Sarcomes indifférenciés

1. Le RMS embryonnaire :

Caractérisé par la présence de cellules rondes ou allongées fusiformes, comportant des signes de différenciation musculaire nommés rhabdomyoblastes (cellules à cytoplasme éosinophile avec éléments cytoplasmiques rubanés croisés comportant des doubles striations). Ces cellules peuvent être dispersées dans un stroma abondant ou mixoïde (forme lâche) ou dans un stroma peu abondant (forme dense). 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. [33]

La variété botryoïde se rencontre typiquement dans les localisations vésicales ou vaginales ou la tumeur se développe sous forme polypoïde dans une cavité. [3]

La variété à cellules fusiformes, d'aspect pseudo-léiomyosarcomateux, de localisation paratesticulaire dans 70%, est de bon pronostic. [41]

- Dans notre étude, le rhabdomyosarcome embryonnaire était le type histologique le plus fréquent avec 66% des cas. Il était localisé surtout au niveau de la région tête et cou, avec

un âge médian de 4ans et la variété botryoïde a constitué 14% avec un âge médian de 05 ans et une localisation préférentielle au niveau de la région génito-urinaire. Ces données rejoignent celle de la littérature.

2. Le rhabdomyosarcome alvéolaire :

Le terme désigne tout RMS ayant un contingent alvéolaire. On en distingue la forme classique caractérisée par une architecture composée d'alvéoles tapissées de cellules tumorales, qui ont une tendance à desquamer dans ces espaces alvéolaires. [33]

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. [44]

Dans notre étude, le type alvéolaire venait au 2^{ème} rang avec 20% des cas, il prédominait au niveau de la localisation tête et cou, avec un âge médian de 5ans à la différence des études internationales où le type alvéolaire prédomine au niveau des extrémités, et survient à un âge avancé. Ceci peut être expliqué par la faible taille de l'échantillon notamment le nombre recensé des malades avec RMS des extrémités.

Le tableau XXXVI : Résumé les résultats des différentes études internationales pour le RMSE et la variété botryoïde et le RMSA comparés à la nôtre :

Auteurs/pays	Pourcentage			Localisation		
	RMSE	RMSA	Botryoïde	RMSE	RMSA	Botryoïde
Notre étude	66%(22)	20%(7)	14%(5)	Tête-cou	tête-cou	Génito-urinaire
Hssissen et all (rabat) [11]	72%(72)	13%(13)	12%(12)	tête-cou	Membres	Génito-urinaire
Eduardo A (USA) [17]	68%(878)	31%(395)	–	tête-cou	Membres	Génito-urinaire
Xiaoli Ma (chine) [7]	80.7%(130)	11.8%(19)	3.1%(5)	Génito-urinaire	Génito-urinaire	Génito-urinaire
M. A. Badr (Egypte) [16]	65.9%(27)	21.9%(9)	7.3%(3)	tête-cou	Membres	Génito-urinaire

3. Place de l'immunohistochimie :

L'immunohistochimie désigne l'ensemble des méthodes permettant de localiser une substance (antigène) sur des coupes tissulaires congelées ou même fixées en paraffine ou sur des préparations cytologiques à l'aide d'anticorps monoclonaux ou poly clonaux dirigés contre cette substance grâce à des systèmes d'amplification du signal et des réactions enzymatiques corrélées permettant de révéler la réaction. [45]

L'étude immuno-histochimique est déterminante dans le diagnostic. Les RMS expriment la Vimentine, témoignant de l'origine conjonctivale de la prolifération cellulaire, l'actine musculaire lisse (AML) du muscle strié, la desmine témoigne d'un filament intermédiaire entre muscles lisses et squelettiques. (Expression cytoplasmique le plus souvent diffuse quel que soit le sous-type histologique) et la myogénine (expression nucléaire). L'expression de la myogénine diffère entre les sous-types et constitue un bon élément de classification histologique : le marquage est diffus dans les RMS alvéolaires (entre 80 et 100 % des cellules tumorales) et est beaucoup plus hétérogène dans les RMS embryonnaires, intéressant en général moins de 2/3 des cellules. [46,47,48]

Le Myo-D1 ou Myf-3 sont spécifiquement exprimés dans le noyau des cellules du rhabdomyosarcome dans 80% des cas : Ces marqueurs sont plus récents mettant en évidence des facteurs de transcription physiologiquement exprimés dans le noyau des cellules musculaire striées au cours du développement embryonnaire ou fœtal et qui régulent la myogenèse. [10]

Le diagnostic du rhabdomyosarcome embryonnaire est confirmé par l'immunohistochimie par la positivité des marqueurs desmine, HHF35, éventuellement myoglobine et MyoD1, quelques cellules peuvent être cytokératine positive et PS100 positive. [3,10]

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

Ils ont constaté que la myogénine et le Myo-D1 sont les marqueurs les plus adéquats pour le diagnostic du RMS. La sensibilité de la myogénine était de 97% avec une spécificité de 90%, quant à la Myo-D1, sa sensibilité était de 97% et sa spécificité de 91%. Cette étude a montré aussi que la desmine avait une bonne sensibilité (99%), mais peu de spécificité. L'actine musculaire spécifique (MSA) avait une sensibilité et une spécificité si basse qu'il serait incertain de l'utiliser dans le diagnostic du Rhabdomyosarcome. [49]

Dans notre étude, L'étude immuno-histochimique a été réalisée chez tous les patients. Les anticorps les plus fréquemment utilisés étaient : AC anti desmine et anti myogénine et l'actine musculaire lisse.

L'immunohistochimie, comme complément de la morphologie, constitue une technique importante dans l'établissement des types histologiques, notamment dans le domaine des sarcomes et lymphomes. il est cependant important de noter qu'aucun marqueur n'est absolument spécifique et que l'immuno-marquage doit être interprété selon le contexte clinique et l'aspect microscopique de la prolifération.

Le tableau XXXVII :Résume le panel des anticorps les plus utiles pour poser le diagnostic et pour faire le diagnostic différentiel : [45]

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

IV. Biologie moléculaire :

Les sous types histologiques possèdent des altérations génétiques différentes qui peuvent jouer un rôle dans le développement de ces tumeurs, peuvent redresser ou affiner le diagnostic et permettent d'établir des éléments pronostiques.

1. Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMSE :

Le sous type embryonnaire est caractérisé par une perte d'hétérozygotie(LOH) sur le bras court du chromosome 11 (11p15). [50] Des publications précédentes ont montrés que la LOH complète ou partielle de cette région pouvait entrainer la formation de cancers variés tels le cancer du sein, ovaire, vessie, poumon, testicules ainsi des tumeurs de Wilms. [51] Le locus 11p15 contient le gène insulín-like growth factor 2 (IGF2) qui est un facteur de croissance cruciale qui se lie à l'IGF1 récepteur. [52] La voie de signalisation passant par l'IGF-1R est associée à la tumorigénèse et à l'inhibition de l'apoptose. [53] La LOH avec disomie uni parentale paternelle conduit à une surexpression de l'IGF2, phénomène démontré comme étant important lors de la survenue de RMSE. [54]

Les nombreuses études en cytogénétiques conventionnelle et moléculaire n'ont pas identifié d'autres anomalies chromosomiques récurrentes et spécifiques. Il est cependant fréquemment observé de nombreuses anomalies numériques de type gain, avec un gain particulièrement élevé du chromosome 8[52,55]. Il est décrit de manière exceptionnelle des translocations ou des points de cassure impliquant le gène PAX3, mais les éventuels gènes partenaires n'ont pas encore été identifiés [56,57,58]

2. Caractéristiques génétiques et moléculaires du RMSA :

La signature moléculaire qui caractérise le plus souvent le RMSA implique la translocation chromosomique t(2 ;3)(q35 ;q14). [59] Le transcrit de fusion résultant, liant les gènes paired box 3 et forkhead box O1 (PAX3-FOX1) a été identifié pour la première fois en 1993. [60] Le second variant le plus fréquent est issu de la translocation t(1 ;13)(p36 ;q14), et

gène le transcrit de fusion PAX7-FOXO1. [61,62] Plus rarement, quelques cas d'ARMS ont été décrits avec des translocations alternatives de type t(X ;2)(q13 ;q35), t(2 ;2)(p23 ;q35) et t(2 ;8)(q35 ;q13), qui génèrent respectivement les transcrits de fusion pax3-foxo4, pax3-NCOA1 et pax3-NCOA2. [63,64,65] Il existe également un unique cas d'ARMS de variant solide pour lequel il est décrit un transcrit de fusion amplifié de type FOXO1-FGFR1. [66]

De nombreuses études ont été menées pour comprendre le rôle de PAX3-FOXO1 dans la rhabdomyosarcomagenèse. Les premiers ont montré que PAX3-FOXO1 induisait une croissance indépendante de l'ancrage et inhibant la différenciation myogénique. [67,68] Plus tard, d'autres études ont montré que les effets mono géniques de son expression influençaient de manière aberrante la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. [69,70,71,72,73,74]

De manière générale, une meilleure compréhension de la fonction des protéines chimériques permettra d'élucider le mécanisme moléculaire aboutissant à la formation des ARMS, et permettra d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. [71,75,76]

3. Évènements favorisant la survie cellulaire :

Un des facteurs clés contribuant au développement des RMS est le gène TP53. Il s'agit d'un facteur de transcription qui, en réponse à un stress cellulaire et/ou une activation oncogénique, peut induire de nombreux signaux antiprolifératifs et apoptotiques. [77] Le gène MDM2 est un régulateur négatif crucial de l'activité de TP53 : l'activité ligase E3 du gène MDM2 permet l'ubiquitination du domaine de trans activation de TP53, ce qui induit sa dégradation par le protéasome. [78,79] L'inactivation de la voie TP53 se produit dans de très nombreux cancers, dont les sarcomes. [80,81] Plusieurs études ont décrit des mutations de TP53 et une amplification du gène MDM2 dans les lignées cellulaires et des tumeurs primitives de RMS. [82,83,84]

4. Évènements favorisant la prolifération cellulaire :

La voie du gène suppresseur de tumeur retinoblastoma 1 (RB1) est une autre voie métabolique qui pourrait contribuer au développement des RMS alvéolaires ou embryonnaire. [85,86]

L'oncogène MYCN étudié dans le neuroblastome joue un rôle important dans la prolifération cellulaire et différenciation. De nombreuses études ont montré une amplification du gène MYCN dans des tumeurs primitives, ainsi que des lignées cellulaires d'RMSAet qui serait un facteur de mauvais pronostic dans ce type de RMS. [77, 88, 89, 90, 91]

Le tableauXXXVIII :Résume la différence entre le RMS alvéolaire et le RMS embryonnaire : [92]

Caractéristiques	ERMS	ARMS
Age au diagnostic	- généralement < 5 ans - les variants à cellules fusiformes plutôt chez les adolescents	- tous les âges - plus de risque d'être un ARMS si se développe chez des patients de 5 ans et plus
Sites préférentiels	- tête et cou - abdomen - appareil urogénital - scrotum	- extrémités des membres - tronc - tête et base de crâne
Anatomopathologie	IHC : desmine +, myogénine + variable, EGFR souvent +	IHC : desmine +, myogénine ++, AP-2 beta + (transcrits courants, en cours de développement)
Cytogénétique	- perte d'hétérozygotie du bras court du chromosome 11 - anomalies de l'empreinte parentale - gains des chromosomes 2, 7, 8, 11, 12, 13q21, et 20 - pertes des zones 1p35-36.3, 6, 9q22, 14q21-32, et 17 - diploïdie ou hyperploïdie - profils d'expression hétérogènes sur puces d'expression	- translocations et transcrits de fusions : t(2;13), PAX3-FOXO1 t(1;13), PAX7-FOXO1 t(2;2), PAX3-NCOA1 t(2;8), PAX3-NCOA2 t(X;2), PAX3-FOXO4 - amplifications géniques - diploïdie ou tétraploïdie - profils d'expression homogènes sur puces d'expression (pour les tumeurs à transcrits de fusion)

Dans notre étude, aucun cas n'a bénéficié de la biologie moléculaire.

V. Diagnostic différentiel :

En cas de rhabdomyosarcomes embryonnaires à cellules rondes chez l'enfant, on devra envisager la possibilité d'autres tumeurs à cellules rondes, notamment un neuroblastome, un lymphome, une tumeur neuro-ectodermique périphériques primitive ou PNET ("Peripheral Neuro Ectodermal Tumors"), un synoviosarcome ou encore une tumeur rhabdoïde. **L'argument fondamental est la présence de desmine et la myogénine.** Enfin, la mise en évidence de glycogène intra cellulaire est presque constante dans les rhabdomyosarcomes et ne doit pas, à lui seul faire évoquer un sarcome d'Ewing. [45] Chez l'adulte, se posera la possibilité d'une métastase d'un carcinome ou d'un mélanome, un lymphome mais également un sarcome alvéolaire des parties molles.

La confusion est également possible histologiquement avec une tumeur ectodermique mélanocytaire comme le montre la publication de Diamond et al à propos d'un cas de tumeur paratesticulaire survenue chez un nourrisson de 6 mois [93].

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

Pour faire la part des différents diagnostics, l'immunohistochimie occupe maintenant une place importante. Les anticorps commercialisés sont particulièrement utiles pour l'identification des différentes tumeurs. Le tableau résume le diagnostic différentiel des sarcomes en s'aidant de l'immunohistochimie. [45].

Tableau XXXIX :Résumé l'ensemble des diagnostics différentiels du RMS

	Vimentine	KL-1 EMA	HHF 35	Desmine	Actine strié	Actine lisse	S100	NSE	MIC
Fibrosarcome	+	-	-	-	-	-	-	-	-
RMSE	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Synovialo- sarcome	+	+	-	-	-	-	++	+	-
Schwanomme Malin	+	-	+	-	-	+	-	-	-
Léiomyo- sarcome	+	+	-	+	-	-	-	-	-
Sarcomes épithéloïdes	+	+	-	-	-	-	+	-	-
RMSA	+	-	-	+	+	-	+	-	-
PNET	+	-	-	-	-	-	+	++	++

VI. La localisation du RMS:

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

Le site primitif du rhabdomyosarcome est connu depuis longtemps comme un facteur pronostic essentiel. Il est aussi un élément important à prendre en considération dans la stratégie thérapeutique du RMS, car il conditionne la qualité du geste local avec plus ou moins l'existence de résidu microscopique ou macroscopique. (6)

6 sièges sont reconnus : (94)

- Orbites,
- Tête et cou non para méningés,

- Tête et cou para méningés : nasopharynx, cavités nasales, sinus, oreille moyenne, mastoïde, fosse ptérygo-maxillaire et orbite avec lyse osseuse.
- Génito-urinaires : vagin, utérus, para testiculaire et vessie-prostate.
- Extrémités.
- Autres : intra-thoracique, intra-abdomino-pelvien, parois et périnée.

Dans notre étude, la localisation au niveau de la tête et du cou était aussi la plus fréquente avec un taux de 44.11% comparée aux autres études internationales, à l'exception de l'étude GCSTSS où la localisation au niveau des membres et l'étude chinoise où la localisation génito-urinaire étaient les plus fréquentes.

Par rapport à ce qui est décrit dans la littérature nous avons également plus de localisations orbitaires et vessie/prostate mais moins de localisations au niveau des membres et vagin utérus/testicule et plus de localisation autres (tableau7). Ceci peut être expliqué par la faible taille de l'échantillon.

1. Localisations au niveau de la tête-cou :

Majoritairement de type embryonnaire, ces RMS présentent un faible taux de métastases ganglionnaires. Ces tumeurs peuvent être séparées en 03 catégories :(98,99,100)

Les tumeurs de l'orbite comptant pour 9 % de l'ensemble des RMS, se présentent le plus souvent par une exophtalmie, une diplopie, une baisse de l'acuité visuelle et/ou d'intenses céphalées en cas d'important volume tumoral.

Les sites paraméningées (16% de tous les RMS) consistent en une atteinte de la base du crane (nasopharynx, sinus, oreille moyenne, fosse infra temporale et ptérygopalatine) avec une propension à éroder les structures osseuses adjacentes et infiltrer les structures intracrâniennes par contiguïté.(100) Elles se présentent souvent sous la forme d'une obstruction nasale ou de l'oreille, à laquelle s'associent des atteintes des nerfs crâniens et des céphalées en cas d'extension intracrânienne et comportant un risque d'envahissement du LCR.

Les autres atteintes céphaliques (10%) touchent des régions superficielles telles que la joue et le scalp, mais aussi profondes comme le larynx, la glande parotide, l'oropharynx et présentent donc une symptomatologie très variée.

2. L'appareil génito-urinaire :

Dans ces localisations, l'organe d'origine peut être difficile à identifier du fait d'un volume tumoral souvent important au diagnostic.

Les atteintes urinaires se manifestent par des troubles mictionnels, voir une RAU des signes rectaux (épreintes, ténésmes) 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.

Ces sites se retrouvent plutôt chez les jeunes enfants et la majorité est de type embryonnaire (sous type botryoïde dans le cas des atteintes vésicales). De manière plus rare, certaines tumeurs naissent de l'utérus, et concernent plutôt les adolescentes avec un âge médian de diagnostic de 15 ans.(102)

3. Les extrémités (18%) :

De type alvéolaire dans un peu plus de la moitié des cas, près de 15% présentent une extension ganglionnaire. Ces tumeurs touchent préférentiellement les membres inférieurs, notamment en distalité et se manifestent le plus fréquemment par l'apparition d'une masse. (98,103)

4. Les autres localisations :

Ces localisations sont rares et incluent la localisation gastro-intestinale et hépatobiliaire qui constituent 3%, les RMS de la région intra thoracique (2%) et périnéale (2%), en plus des tumeurs du tronc et du pelvis.

L'étude menée par BROWN et OLUWASOLA en Nigeria, a noté une fréquence particulièrement élevée de ces localisations, puisque sur les 91 RMS étudiés, ils représentaient un taux de 20.9% : 11% au niveau du pelvis qui représentait d'ailleurs la deuxième plus fréquente localisation après la tête et cou. La localisation abdominale représentait 9.9%, même fréquence que la localisation génito-urinaire.(15)

Dans ces autres localisations, la tumeur se présente comme une masse isolée, se développant parfois lentement, parfois rapidement, le plus souvent chez un enfant en bon état général, sauf si la tumeur est d'emblée métastatique.(1)

Pour les tumeurs superficielles, surtout du tronc, l'IRM est l'examen de choix, en particulier parce qu'elle permet une étude multidirectionnelle. S'il s'agit d'une lésion à proximité d'un os, le retentissement osseux est visible sur des clichés simples, sur la TDM et/ou sur la scintigraphie au Tc 99m. En cas de localisations abdominales, la TDM est pour l'instant préférée à l'IRM en raison d'artéfacts dus aux mouvements, surtout chez le tout petit enfant. On a recourt à l'IRM dans les tumeurs des parois et du plancher pelvien.(3)

Pour la localisation tête et cou, la localisation orbitaire était plus fréquente que la localisation tête et cou non orbitaire 23.52% contre 20.48% contrairement aux données de la littérature. Ceci est expliqué par la faible taille de notre échantillon.

La localisation génito-urinaire a constitué 23.52% de toutes les localisations dans notre étude, 17% pour la localisation vessie et prostate et 5% pour la localisation non vessie prostate, ceci est comparable avec l'étude IRS1.

La localisation au niveau des membres a constitué 8.82% de l'ensemble des malades, ceci est comparable avec l'étude iranienne.

Les autres localisations sont au nombre de 08 soit 23.52% de nos patients. Ce pourcentage rejoint ceux de la littérature (IRS2, SIOP).

L'annexe 4 résume l'ensemble des localisations avec leurs signes cliniques

Le tableauXXXIX :Résume les résultats des différentes études internationales pour la localisation comparés à la nôtre : date de l'étude/ Nombre total.

Auteurs localisation	Orbite	Tête–cou non orbite	Vessie et prostate	Non vessie prostate	Membres	Autres	total
Notre etude	23.52(8)	20.59%(9)	17.64%(6)	5.88%(2)	8.82%(3)	23.52%(8)	34
HSSISSEN RABAT	18%(18)	31%(31)	23%(23)	8%(8)	10%(10)	9%(9)	100
IRS2 (Maurer 1993)	8%(80)	26%(259)	11%(110)	12%(119)	18%(179)	23%229)	999
SIOP (Rodary 1989–1995)	8%(54)	33%(221)	11%(74)	16%(107)	15%(101)	17%(114)	670
GSSTSS (kosciclniak 1992)	7%(15)	24%(52)	8%(18)	13%(28)	25%(55)	23%(50)	218
Eduardo A. (USA)	8%(122)	29%(441)	6%(85)	–	14%(210)	27%(379)	1544
Xiaoli Ma (chine)(2001– 2014)	31.1%(50)		43.5%(70)		11.2%(12)	14.3%(23)	161
Farzad (Iran)(1996– 2002)	10%	40%	11.5%		8%	35%	60

GCSTSS: Germany Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study

IRS : Intergroup RhabdomyoSarcoma Study

SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

VII. La stadification des RMS :

Le but des classifications est de répartir les tumeurs en catégories qui partagent le même pronostic et devraient faire l'objet d'un traitement identique. C'est aussi un moyen de comparer les stratégies thérapeutiques des différentes équipes sur des groupes de patients caractérisés sans ambiguïté.

Deux principaux systèmes de classification sont utilisés : [45]

- le système américain «IRS» (Intergroup RMS Study, états unis) qui tient compte de l'opérabilité de la tumeur. [45]
- le système international SIOP «TNM» (tumeur, ganglion, métastase, international) qui est basé d'une part sur la description de la tumeur avant tout traitement (stades cliniques) et d'autres part sur la faisabilité et la qualité d'exérèse de la tumeur (stades post-chirurgicaux) [45]

Tableau XL : Classification de l'Intergroup RMS Study selon l'extension locale, l'atteinte ganglionnaire et l'opérabilité au diagnostic. (45)

Stadification IRS	
Groupe 1	Maladie localisée, résection microscopique, confinée au muscle ou à l'organe d'origine sans envahissement ganglionnaire.
Groupe 2	Résection macroscopique totale mais résidu microscopique Maladie régionale (dépassant le muscle ou l'organe d'origine) Complètement réséquée ou avec atteinte ganglionnaire Complètement réséquée Maladie régionale avec atteinte ganglionnaire, réséquée avec résidu microscopique.
Groupe 3	Résection incomplète avec résidu macroscopique ou simple biopsie.
Groupe 4	Métastases à distance lors du diagnostic.
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 ✚ Pas de preuve d'une métastase: M0
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

Tableau XLI : Stade TNM (SIOP)(45)

L'IRSG proposait sur la base d'une étude de 505 patients, une classification pré thérapeutique ajoutant aux critères TNM classiques le site initial de la maladie (tableau10)

Stade	Site	Taille	T	N	M
1	Favorable	Tous	T1 ou T2	N0, N1, Nx	M0
2	Défavorable	<5cm	T1 ou T2	N0, Nx	M0
3	Défavorable	<5cm	T1 ou T2	N1	M0
		>5cm	T1 ou T2	N0, N1, Nx	M0
4	tous	Tous	T1 ou T2		M1

Sites favorables : tête-cou non paramningé, génito-urinaire non vessie-prostate,

Sites défavorables : tête cou para-méningé, vessie et prostate, extrémités, autres

T, tumeur : T1 confiné à l'organe d'origine

Tableau XLII : La classification IRS pré thérapeutique.(85)

	Sade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Notre étude	35%	6%	41%	18%
Eduardo A	35%		36%	30%
M. A. Badr	17%	10%	29%	44%
Hssissen et all	14%	22%	51%	13%
Xiaoli Ma	0.6%	33.5%	28.6%	37.3%
Farzad Company	0	0.6%	53.33%	40%
IRS3	20%	16%	48%	16%

La prédominance du stade 3 était manifeste dans notre étude avec un pourcentage de 41%, suivi par le stade 1 qui a constitué 35%, puis le stade 4 avec un pourcentage de 18%, et en dernier le stade 2(6%).

Notre étude rejoint l'étude SEER menée par Eduardo et al et l'étude IRS 3.

Le pourcentage élevé observé dans le stade 1 dans notre étude par rapport à ce qui est décrit dans la littérature peut être expliqué par la fréquence dans notre étude de localisations orbitaires qui sont diagnostiquées toutes à un stade précoce.

Si la classification IRSG apportait de pertinentes informations quant au pronostic (tableau 9), elle s'avérerait insuffisante pour guider de manière efficace la stratégie thérapeutique. C'est pourquoi, les différents groupes coopérateurs ont choisi de définir les RMS en termes de niveau de risque (tableau 12)

Tableau XLIII : Classification en groupe de risque des RMS de l'enfant dans le cadre des protocoles européens(85)

Groupe de risque	Groupe de traitement	Histologie	Stade post chirurgical	Site	Ganglions régionaux	Taille et âge
Bas risque	A	Embryonnaire	1	Tous	N0	<5cm <10ans
Risque standard	B	Embryonnaire	1	Tous	N0	>5cm et >10ans
	C	Embryonnaire	2,3	Favorable	N0	<5cm et <10ans
	D	Embryonnaire	2,3	Défavorable	N0	<5cm et <10ans
Haut risque	E	Embryonnaire	2,3	Défavorable	N0	>5cm et >10ans
	F	Embryonnaire	2,3	Tous	N1	Tous
	G	Alvéolaire	1,2,3	Tous	N0	Tous
Très haut risque	H	Alvéolaire	1,2,3	Tous	N1	Tous

Sites favorables : orbite, tête-cou non para-méningé, génito-urinaire non vessie et prostate

Sites défavorables : tête-cou para méningé, vessie et prostate, extrémités, autres

VIII. Traitement :

1. Moyens thérapeutiques:

La prise en charge de ces tumeurs requiert donc une approche multidisciplinaire associant l'oncologue pédiatre, le chirurgien pédiatre, le radiothérapeute, le radiologue et l'anatomopathologiste. Il est important de considérer dès le diagnostic la possibilité de guérison après un traitement bien conduit, mais aussi les toxicités aiguës et tardives des thérapeutiques.

[1]

1.1. La chirurgie :

Initialement à la base de la prise en charge de ces tumeurs, le traitement local reste essentiel dans les prises en charge actuelles, le contrôle local de la tumeur étant la clé de la guérison d'un RMS localisé.

La chirurgie joue un rôle essentiel dans le traitement de ces tumeurs par :

- La réalisation de prélèvements tumoraux à visée diagnostique de l'ensemble des tumeurs.
- L'évaluation chirurgicale d'une extension ganglionnaire, notamment des ganglions lombo-aortiques dans les atteintes paratesticulaires, ou des extrémités (résultats souvent douteux du bilan d'imagerie).
- L'exérèse première complète de la tumeur, dans les sites où une ablation élargie ne compromet pas le pronostic fonctionnel et/ou esthétique tels que les membres et le tronc. [105]
- L'exérèse secondaire conduisant à un meilleur contrôle local après réduction du volume tumoral par chimiothérapie et/ou radiothérapie. [106 ;107]

L'abord chirurgical permet de réaliser une biopsie nécessaire au diagnostic.

Actuellement, une résection première de la tumeur ne peut être envisagée que si elle serait carcinologiquement satisfaisante, et par ailleurs sans conséquence fonctionnelle et/ou

esthétique. C'est le cas de certaines tumeurs de petit volume et facilement accessibles, comme les tumeurs para testiculaires, certaines tumeurs des membres, rarement les tumeurs des parois ou ORL. [1] La qualité de la résection est évaluée par un examen histologique des limites de la pièce opératoire pour définir le stade post chirurgical qui détermine, en partie le traitement secondaire.

Une étude italienne réalisée 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 traités, 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 ($p=.41$).

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 âgé de plus de 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 ($p=.06$). 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. [108]

Une ré-intervention avant la mise en route de la chimiothérapie est justifiée dans les rares cas où le chirurgien considère qu'il pourra réaliser une chirurgie satisfaisante.

Dans notre étude, 16 patients ont eu une chirurgie, dont 10 étaient des résections complètes et 6 ont eu une résection partielle.

3 patients parmi les 16 opérés, ont eu une chirurgie initiale, deux patients classés stade III de l'IRS avec une localisation autre (abdominale) et un cas stade I de localisation orbitaire.

Pour les autres patients opérés, c'était une chirurgie de seconde intention après chimiothérapie. On a constaté une grande disparité en fonction de la localisation puisque :

- Seuls 1.25% des patients avec une localisation tête cou ont pu être opérés et sont toutes de localisation orbitaire,
- Dans la localisation génito-urinaire, 06 patients ont pu être opérés, 05 localisations vésicales et une localisation au niveau du vagin (les 02 autres cas ont été abondants de traitement)
- La totalité des patients avec localisation au niveau des membres ont été opérés avec une résection incomplète et un retard de 01 mois et demi en moyenne dans la prise en charge chirurgicale, ceci est expliqué d'une part par la gestion des complications de la chimiothérapie qui sont la neutropénie fébrile et la thrombopénie essentiellement, et d'autre part par la tumeur localement avancée nécessitant l'ajout d'une ou deux cure pour réduire le maximum de la tumeur pour qu'elle soit opérable.
- Pour les autres localisations, 03 seulement ont pu être opérés après chimiothérapie, il s'agit de tumeurs très avancées localement avec au contrôle une progression tumorale ou métastase à distance.

L'évaluation chirurgicale d'une extension ganglionnaire, en particulier des ganglions lombo-aortiques chez un garçon porteur d'une tumeur para-testiculaire, est difficile. Le curage ganglionnaire n'est pas dépourvu de risque (lymphœdème, hydrocèle, occlusion intestinale, troubles de l'éjaculation). L'imagerie abdominale a fait des progrès tels qu'il apparait que l'abord chirurgical des ganglions est rarement justifié, sauf en cas d'images radiologiques ou échographiques douteuses.

La chirurgie secondaire après chimiothérapie peut être indiquée pour traiter localement les tumeurs qui n'ont pas bien réagi au traitement ; ses indications dépendent de la localisation. Elle doit être aussi conservatrice que possible, quel que soit le site, mais elle être mise en balance avec les séquelles possibles d'une irradiation. Par exemple dans les tumeurs vésico-

prostatiques, elle doit être préférée à la radiothérapie externe chez des enfants très jeunes pour lesquels la radiothérapie externe aura des conséquences majeures non seulement au niveau urinaire, mais aussi au niveau digestif et sur la croissance du bassin. Chez le grand enfant, en revanche, la radiothérapie peut avoir moins de conséquences qu'une cystectomie totale. Dans certaines localisations (vessie, prostate, membres), la chirurgie peut aussi être couplée à la radiothérapie donnée sous forme de curiethérapie. [45]

Une chirurgie secondaire peut aussi être indiquée pour vérifier la nature d'un résidu tumoral décelable après radiothérapie ou une chimiothérapie. En effet, une masse résiduelle peut n'être constituée que de tissu cicatriciel ou de fibrose. La probabilité de retrouver du tissu tumoral n'est pas très importante, mais la chirurgie peut alors compléter le contrôle local d'une tumeur non stérilisée. (1)

Le moment optimal pour la chirurgie différée est controversé. Normalement elle est réalisée une fois la réponse maximale est 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.

Dans les localisations para testiculaires, une orchidectomie par voie inguinale emportant le cordon spermatique dans sa totalité doit être la règle. L'exploration systématique des adénopathies rétro péritonéales est discutée dans les différents groupes d'étude. Par contre, lorsque les adénopathies sont mises en évidence par l'exploration radiologique, la biopsie doit être préconisée. Dans les atteintes vulvo-vaginales ou utérines, la chirurgie est habituellement faite après chimiothérapie de réduction. L'hystérectomie est rarement nécessaire pour le contrôle local et en dehors d'envahissement évident elle doit éviter l'ovariectomie. Dans les localisations vésico-prostatiques, la chirurgie d'exérèse est préconisée dans les atteintes du dôme vésical après chimiothérapie initiale. Il convient de préserver autant que possible la fonction uréthro-prostatique. Le traitement radical par cystectomie totale et exentération

pelvienne antérieure est réservé aux formes n'ayant pas répondu au traitement associant une chimiothérapie et une radiothérapie.

Dans les atteintes de la tête-cou, la chirurgie est souvent limitée à la biopsie chirurgicale diagnostique.

Au niveau des membres, l'exérèse tumorale complète avec exploration ganglionnaire régionale est recommandée sans sacrifice fonctionnel majeur. L'amputation doit être réservée aux formes comportant un envahissement neuro-vasculaire ou osseux significatifs ou lorsque la radiothérapie serait à l'origine de séquelles majeures.

Au niveau du tronc, l'exérèse complète est habituellement possible. Il est recommandé dans les localisations thoraciques de faire une exérèse costale de part et d'autre de la lésion. Dans les localisations pelviennes, retro péritonéales ou intra thoraciques la chirurgie d'exérèse est rarement possible étant donné l'envahissement locorégional. [95]

TableauXLIV : Type de chirurgie habituelle selon la localisation du RMS [95].

Localisation		Type de chirurgie
Tête-cou		Pas de chirurgie d'exérèse
Génito-urinaire	Vagin-utérus	Chirurgie conservatrice après chimiothérapie
	Vésicoprostatique	Exérèse si tumeur du dôme vésical. Ailleurs traitement conservateur sauf mauvaise réponse.
	Para-testiculaire	Orchidectomie initiale par voie inguinale emportant le cordon spermatique.
Extrémités		Exérèse complète avec exploration ganglionnaire.
Rétropéritoine/pelvis/thorax		Exérèse complète si tumeur pariétale.

1.2. Le stade post-chirurgical

a. La stadification SIOP :

L'analyse de la pièce opératoire et le bilan d'extension permettent de préciser la stadification de la tumeur :

Tableau XLV: stadification post-chirurgicale [85]

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	✚ Tumeur incomplètement réséquée.
pT3a	✚ Preuve d'une tumeur résiduelle en microscopie.
pT3b	✚ Preuve d'une tumeur résiduelle macroscopique ou biopsie seule.

b. Stadification IRS (Intergroup RhabdomyoSarcoma Study) :

L'American Cancer Society a établi une stadification différente de la classification TNM habituelle, qualifiée de "clinique". Elle détaille, pour l'ensemble des rhabdomyosarcomes, les différentes situations possibles au décours de l'intervention (Tableau 4). Chacun des 4 groupes est subdivisé en sous-groupes suivant l'extension tumorale ganglionnaire ou métastatique, et les possibilités chirurgicales, avec le pourcentage approximatif des patients inclus dans chacun des groupes. Il faut insister sur le fait que cette classification intéresse l'ensemble des rhabdomyosarcomes toutes localisations et tous types histologiques confondus.

TableauXLVI : Stadification post-chirurgicale IRS [109]

Stadification clinique post chirurgicale	
Groupe I:maladie localisée, pas de preuve d'une atteinte résiduelle sous-jacente après chirurgie. Environ 15% des patients sont dans ce groupe. On distingue 2 sous-groupes:	Groupe IA:tumeur ne dépassant pas l'organe impliqué initialement avec résection chirurgicale complète. Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique. Groupe IB:tumeur étendue au-delà de l'organe primitivement impliqué et au niveau des structures avoisinantes, avec résection chirurgicale complète. Pas d'extension ganglionnaire ou métastatique.
Groupe II:Ce groupe comprend les patients qui ont eu une résection tumorale chirurgicale complète, mais les limites de résection ou les ganglions sont envahis. La fréquence de ce groupe se situe autour de 20%. On distingue 3 sous-groupes.	✚ Groupe IIA: résection chirurgicale macroscopique complète mais persistance du cancer sur les bords de résection (marges carcinologiques de sécurité positives). Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique. ✚ Groupe IIB:Le cancer s'est étendu aux ganglions de voisinage, mais le chirurgien a pu éliminer complètement l'ensemble des structures malignes. ✚ Groupe IIC:Le cancer s'est étendu aux ganglions de voisinage. L'intervention a permis d'enlever tout le cancer macroscopiquement visible y compris au niveau ganglionnaire, mais l'anatomopathologie a observé que les limites de résection sont envahies.
Groupe III:La tumeur ne peut pas être complètement réséquée, laissant un contingent tumoral in situ non visible macroscopiquement. Elle a diffusé dans les ganglions de voisinage, mais il n'y a pas de signe en faveur de métastase. Ce groupe rend compte de 50% des cas connus. Il se divise également en 2 sous- groupes:	✚ Groupe IIIA:Résection chirurgicale complète impossible. Seule une biopsie a pu être effectuée. ✚ Groupe IIIB:Résection complète impossible mais le chirurgien a pu enlever au moins la moitié de la tumeur.
Groupe IV:Il existe un envahissement métastatique certain au moment du diagnostic (poumons, foie, moelle osseuse, ganglions à distance...) Ce groupe représente environ 15% des cas.	

1.3. La radiothérapie (1,3)

Le rôle de la radiothérapie est d'obtenir le contrôle local ou de consolider celui obtenu par la chimiothérapie. Les doses données anciennement, comprises entre 50 et 60 gray, permettaient de contrôler la tumeur primitive dans 90% des cas mais souvent au prix de sévères séquelles et/ou complications à long terme inacceptables. Les doses utilisées dans les études récentes vont de 40 à 45Gy pour le contrôle de la maladie microscopique et 50 à 55 Gy en cas de résidu macroscopique, avec une surimpression sur un volume éventuellement réduit de 5 à 10 Gy.(45)

Dans notre étude, 13 patients ont reçu la radiothérapie en post-chimiothérapie ou après une chirurgie avec résection incomplète.

La dose moyenne administrée a été de 50.25 Gray avec une dose de fractionnement de 1.8 Gray.

Il existe un consensus sur le fait que les tumeurs d'histologie standard complètement réséquées n'ont pas d'indication d'irradiation. Le groupe du nord-américain IRS recommande une irradiation systématique à 36 Gy dans les formes alvéolaires dont l'exérèse a été complète.

Pour les tumeurs incomplètement opérées ou seulement biopsiées au moment du diagnostic, les stratégies divergent selon les groupes. Pour certains, l'irradiation est indiquée quel que soit la réponse à la chimiothérapie. Dans le groupe SIOP, la radiothérapie n'est pas utilisée si la réponse à la chimiothérapie est complète en dehors des tumeurs para-méningées survenant chez des enfants de plus de 3 ans. Cette façon de faire implique l'acceptation d'un risque de récurrence locale. On sait en effet que la guérison des patients même après rechute reste possible en utilisant la radiothérapie pour le traitement de cette rechute locale. Une étude compilant les résultats coopérateurs pour les RMS de l'orbite a montré que les différences dans les stratégies d'irradiation n'avaient pas de conséquences sur la survie globale des patients qui est similaire pour toutes les études, supérieure à 85%. Mais la stratégie d'irradiation sélective des seuls patients non mis en rémission complète par la chimiothérapie ou en rechute permet

d'éviter la radiothérapie et ses conséquences à long terme pour 40% des patients, ce qui constitue un avantage considérable à long terme.

Pour les tumeurs de localisation para-méningée, la radiothérapie est apparue indispensable pour éviter l'extension de la tumeur dans les espaces méningés et cela quelle que soit la réponse à la chimiothérapie initiale.

En effet, le pronostic de ces tumeurs a été amélioré de façon significative en utilisant la radiothérapie précocement sur les des champs larges, à des doses importantes. Le cas des enfants de moins de 03 ans et particulièrement difficile du fait de la gravité des séquelles attendues après une irradiation du crane ou de la face à cet âge de vie. Pour des enfants aussi jeunes, le groupe SIOP conserve l'attitude de la radiothérapie donnée en fonction de la réponse à la chimiothérapie.

La curiethérapie est une technique intéressante pour les tumeurs accessibles et de petit volume du fait du risque à long terme. La curiethérapie peut se faire par implantation de fils d'iridium dans le lit tumoral (curiethérapie interstitielle) ou par l'application de moules radioactifs end cavitaires. Elle est utilisées pour les tumeurs de petit volume (<5cm), d'accès difficile et dans certaines localisations (vagin, vessie, prostate, membres, parois).elle requiert la collaboration étroite des chirurgiens, oncologues et curiethérapeute familiers de ce type de technique. Cette technique comporte moins de séquelles comparées à la radiothérapie externe.

(110)

TableauXLVII :Doses de la radiothérapie du site primitif en fonction du type histologique et groupe IRS (enfants de plus de 03ans et plus)(111)

Le groupe IRS	RMS embryonnaire	RMS alvéolaire
I	Pas de radiothérapie	41.4 Gy; 23 F
II a, b and c	41.4 Gy; 23 F	41.4 Gy; 23 F
III:		
– resection secondaire complete	36 Gy; 20 F (réponse partielle) 41.4 Gy; 23 F (réponse partielle mineure, maladie stable) Sous-groupe C: option A (pas de RT) ou B (36 Gy)	41.4 Gy; 23 F
– Chirurgie de second look mais résection secondaire incomplète	50.4 Gy; 28 F	50.4 Gy; 28 F
– Rémission clinique complète, pas de chirurgie de second look	41.4 Gy; 23 F	50.4 Gy; 28 F
rémission partielle, MS, maladie progressive, pas de chirurgie secondaire	50.4 Gy; 28 F(+ Boost of 5.4 Gy; 3 F),Orbite et RP (>2/3) 45 Gy; 25 F	50.4 Gy; 28 F (+ Boost of 5.4 Gy; 3 F)

RT : radiothérapie F : fractionnement

TableauXLVIII :Dose de la radiothérapie pour les ganglions lymphatiques régionaux(111)

Situation	RMS embryonnaire ou alvéolaire
Aucune atteinte clinique ou pathologique des ganglions lymphatiques régionaux	Pas de radiothérapie
Ganglions lymphatiques cliniquement et pathologiquement positifs; Excisé ou en rémission complète avant RT	41.4 Gy; 23 F
Ganglions lymphatiques positifs, maladie résiduelle macroscopique avant RT	41.4 Gy; 23 F + 9 Gy boost; 5 F

RT: radiothérapie F: fractionnement

Les conséquences de la radiothérapie sont retardées et progressives. Elles dépendent de la dose délivrée, de la région irradiée mais surtout de l'âge auquel l'enfant est traité (le jeune âge expose à des séquelles plus graves).

- ✚ L'irradiation d'une tumeur de l'orbite est associée à un risque important de séquelles cosmétiques par défaut de croissance du cadre orbitaire, de diminution de l'acuité visuelle et de cataracte.
- ✚ L'irradiation de la base du crâne et du cerveau adjacent peut être responsable de troubles cognitifs, d'un ralentissement des acquisitions scolaires et d'insuffisance hypophysaire.
- ✚ La radiothérapie externe sur le petit bassin peut aboutir à une vessie non fonctionnelle, à une sténose urétérale ou à des séquelles digestives.

1.4. La chimiothérapie : (95)

La chimiothérapie a transformé le pronostic de ces tumeurs. Les drogues ayant démontrées leur efficacité sont l'actinomycine D, le cyclophosphamide, la vincristine, le cis-Platinum, la carboplatine, la dacarbazine (DTIC) et la doxorubicine. Plus récemment l'ifosfamide et l'etoposide ont été ajoutés à l'arsenal thérapeutique. Ces produits sont toujours utilisés en association selon les protocoles. La durée et l'intensité du traitement varient selon le pronostic initial et la réponse au traitement. Dans les études IRS, l'ifosfamide ne semble pas apporter un bénéfice thérapeutique supplémentaire par rapport au cyclophosphamide.

Dans notre étude 29 patients ont eu une chimiothérapie première et 10 avaient eu une chimiothérapie seule. Ce dernier chiffre peut s'expliquer par les cas métastatiques d'emblée ou les cas stade 3 de l'IRSG non répondeurs au traitement de première ligne et enfin les cas abandons de traitement qui sont au nombre de 05, en plus du fait que ces abandons étaient dans la majorité dans les premières phases de chimiothérapie.

Il a été noté également que des modifications ont été faites dans le protocole de chimiothérapie en fonction de la disponibilité des drogues et surtout la disponibilité de place en hospitalisation.

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 (41% stade III et 18% 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.

2. Stratégie thérapeutique :

2.1. IRSG :

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 (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie), la survie moyenne des enfants malades s'est spectaculairement améliorée en passant de 25% avant 1970 à 75% en 2001 (IRSG Iv). [7] Jusqu'à maintenant, l'IRSG 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 [112; 113] ne montre pas de bénéfice à l'irradiation post chirurgicale des tumeurs du groupe I 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 au 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.

L'IRS3 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%).(114)

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). La survie sans récurrence à trois ans (SSR) et le taux de survie global pour le RMS étaient de 77% et 86%, respectivement. [115] L'étude a démontré que le VAC était autant efficace que les thérapies basées sur l'ifosfamide. Les patients avec les tumeurs paratesticulaires 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 groupe. [116] 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 resecables, 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. [117] Plus tard, l'IRS a exécuté un essai pilote de l'intensité d'alkylants à haute dose. Cette épreuve n'a montré aucun avantage par rapport au cyclophosphamide à haute dose. [118]

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. [119 ; 120]

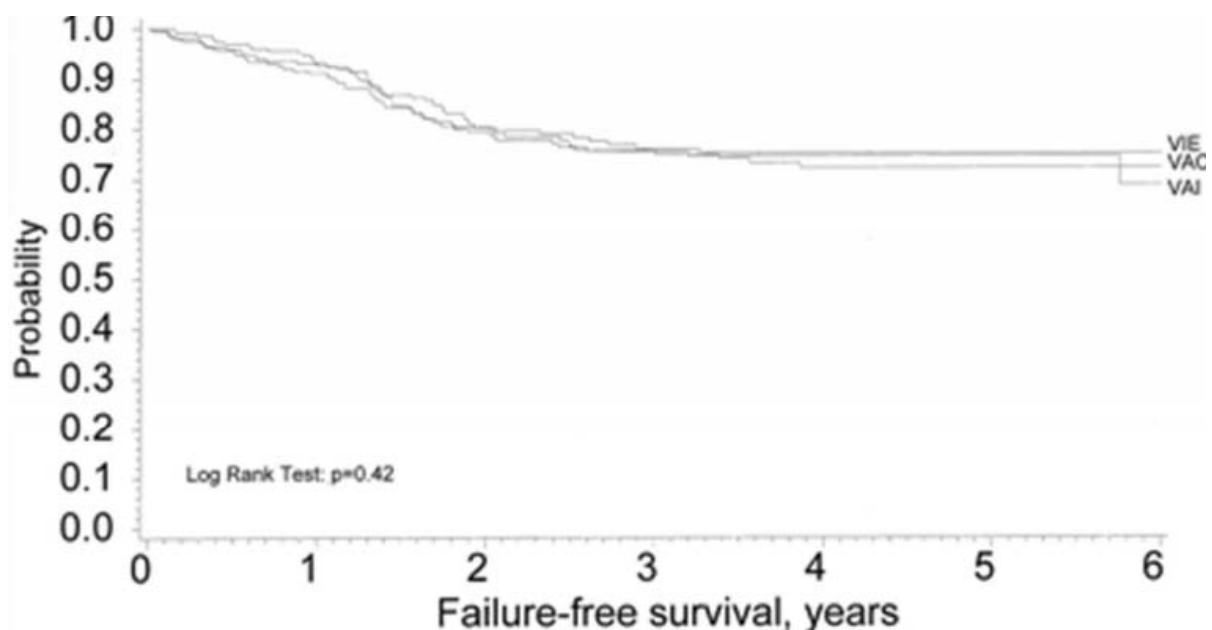


Figure 23 : IRS4 : IVA=VAC=IVE

Les patients atteints de rhabdomyosarcome métastatique (RMS), à l'exception de ceux de moins de 10 ans atteints de RMS embryonnaire, ont une survie à long terme sans événement (EFS) estimée à moins de 20%. L'objectif principal de cette étude était d'améliorer les résultats des patients atteints de RMS métastatique par intensification de la dose avec compression par intervalle, l'utilisation des agents les plus actifs déterminés dans les études de fenêtre de phase II et l'utilisation de l'irinotecan comme sensibilisateur de rayonnement. (121)

Les patients atteints de RMS métastatique ont reçu 54 semaines de traitement: vincristine / irinotecan (semaines 1 à 6, 20 à 25 et 47 à 52), compression par intervalle avec vincristine / doxorubicine / cyclophosphamide alternant avec l'etoposide / ifosfamide (semaines 7 à 19 et 26 à 34), et Vincristine / d actinomycine / cyclophosphamide (semaines 38 à 46). La radiothérapie s'est produite aux semaines 20 à 25 (primaire), mais a été autorisée aux semaines 1 à 6 (pour l'extension intracrânienne ou para-méningée) et aux semaines 47 à 52 (pour les sites métastatiques importants).(121)

Les patients atteints de RMS métastatique avec un ou aucun facteur de risque avaient un EFS amélioré de 3 ans de 69% par rapport à une cohorte historique provenant d'études européennes et américaines réparties; Ceux avec deux ou plusieurs facteurs de risque ont un pronostic sombre, et de nouvelles approches sont nécessaires pour ce groupe très à haut risque. (121)

2.2. SIOP :

La philosophie derrière les études SIOP a exploré l'utilisation d'une chimiothérapie primaire plus intensive dans le but de réduire, dans la mesure du possible, l'utilisation systématique d'une thérapie locale définitive (chirurgie ou radiothérapie). L'objectif a été de réduire le risque d'importantes séquelles fonctionnelles ou cosmétiques tardives, tout en maintenant une survie globale satisfaisante.

Le SIOP 75(122) a été effectué entre 1975 et 1984 a comparé le traitement avec un régime basé sur le protocole VAC administré avant ou après une thérapie locale définitive. Bien

qu'il n'y ait pas de différence entre les 2 bras (survie globale = 52%), les patients qui ont reçu une chimiothérapie initiale suivie d'un traitement local ont atteint une survie similaire avec un traitement local moins agressif et des séquelles prévisibles moins importantes.

Le MMT 84(123,124,125) a suivi ceci en utilisant la stratégie de la chimiothérapie initiale intensifiée (IVA, IFO 6g / m² / cours, VCR et ACT-D) pour tenter de réduire ou d'éviter la thérapie locale pour les patients atteints de rémission complète (CR) avec chimiothérapie avec ou sans Chirurgie conservatrice. Les patients atteints de CR avec une chimiothérapie +/- chirurgie n'ont pas reçu de radiothérapie ou d'une chirurgie approfondie. Ceux qui restent en rémission partielle (PR) ont nécessité une thérapie locale définitive, ou si cela n'est pas possible, un essai de chimiothérapie de deuxième ligne. Seuls les patients âgés de plus de 5 ans atteints de tumeurs de para-méningée et ceux âgés de plus de 12 ans atteints de tumeurs chez tout site ont reçu une radiothérapie systématique.

Les résultats globaux du MMT 84 ont démontré un taux élevé de RC (91%) chez les patients atteints d'une maladie localisée. Le CR a été atteint avec une chimiothérapie seule chez 48% des patients. La survie globale à 5 ans était de 68% avec une survie sans événement de 53%. Seuls 34% des patients ont reçu un traitement local intensif. Les objectifs généraux du MMT 89 étaient d'améliorer les résultats du traitement pour les enfants atteints de RMS non métastatique et de continuer à réduire l'utilisation systématique du traitement local pour réduire, dans la mesure du possible, les conséquences de la thérapie locale. [126]

Pour les patients standard et à risque élevé, les objectifs spécifiques étaient :

A) améliorer les résultats en évaluant la réponse tumorale précoce et en modifiant la chimiothérapie chez les mauvais répondeurs au traitement.

B) explorer la valeur de l'intensification de la dose d'IFO (9 g / m² / cours par rapport à 6 g / m² / cours dans le MMT 84).

La chimiothérapie intensifiée utilisant la combinaison multi agent (6 médicaments) a été utilisée chez les patients présentant une maladie à risque élevé (stade III) et chez les jeunes patients atteints de RMS localisation para-méningée. La radiothérapie systématique à nouveau a été évitée chez les patients atteints de CR avec chimiothérapie avec ou sans chirurgie, sauf chez les enfants de plus de 3 ans atteints de tumeurs para-méningée.

Chez les patients ayant un très bon pronostic (maladie complètement réséquée à des sites favorables), une tentative a été faite pour réduire davantage les séquelles de traitement en évitant l'utilisation d'agents alkylants.

Une rémission complète a été réalisée chez 93% des patients. La survie globale n'a pas été significativement supérieure à celle obtenue dans l'étude précédente du MMT 84, mais 49% des survivants (33% de tous les patients) ont été guéris avec un traitement local limité.

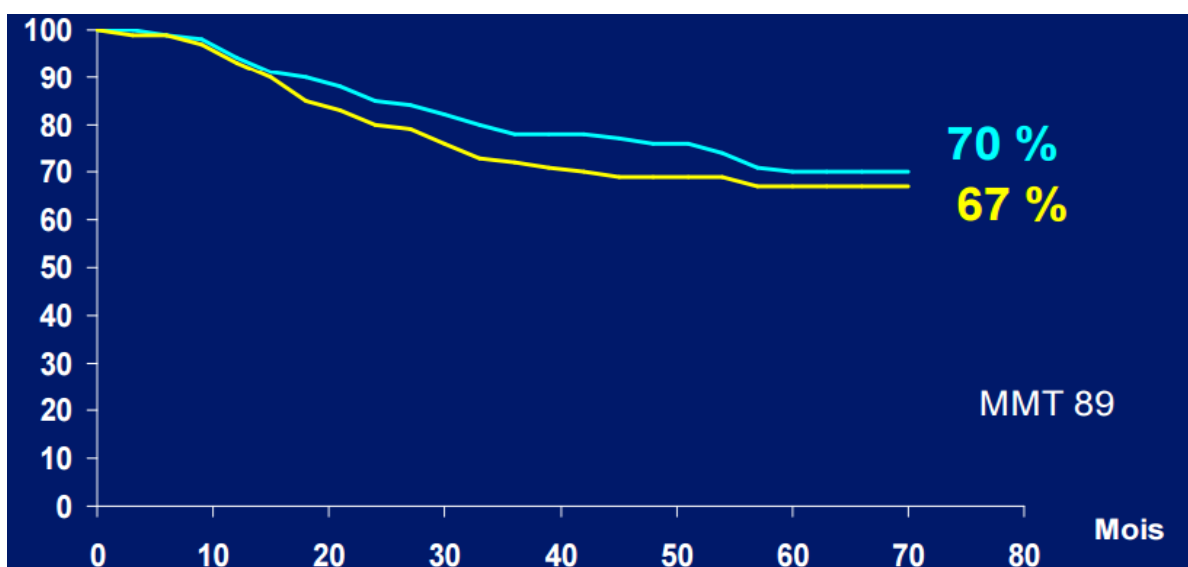


Figure 24 : RMS incomplètement réséqués traités par IVA 9g/m² vs IVA 6g/m² :MMT89(111)

Tableau XLVIII : L'étude SIOP TMM95 a élaborée le protocole suivant (111)

Groupes de traitement	Stratégie thérapeutique
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+ para testiculaire) Stade I PT2 ou pT3 a-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 paraméningées et paraméningées, vessie, prostate, membres et autres sites) Stade I pT2 ou pT3 a-b 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-chimiothérapies intensives successives avec réinjection de cellules souches. En cas de mauvaise réponse, essai de phase II.

Le protocole détaillé dans l'annexe 2

2.3. Le protocole MMT 2005 :

L'objectif de cet essai est double : évaluer l'efficacité de l'adjonction d'un médicament (Adriamycine) à une chimiothérapie de 1ère ligne chez des patients souffrant de rhabdomyosarcome, et évaluer l'intérêt d'un traitement d'entretien chez ces mêmes patients. L'étude comprend plusieurs phases de traitement : [127]

- ✚ 9 cures de chimiothérapie
- ✚ Traitement local (Chirurgie et/ou radiothérapie)
- ✚ Traitement d'entretien

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

Les patients en rémission seront à nouveau répartis de façon aléatoire entre 2 groupes pour un traitement d'entretien. Dans le premier groupe, les patients recevront en perfusion de la Vinorelbine une fois par semaine (J1, J8 et J15) et du cyclophosphamide. Le traitement sera poursuivi pendant 6 mois. Dans le deuxième groupe les patients ne recevront pas de chimiothérapie d'entretien (127).

Dans les formes métastatiques aucune amélioration significative des taux de survie n'été constatée après chimiothérapie d'entretien prolongées par cyclophosphamide.

Tableau XLIX : Le protocole MMT 2005 fonction du groupe pronostique

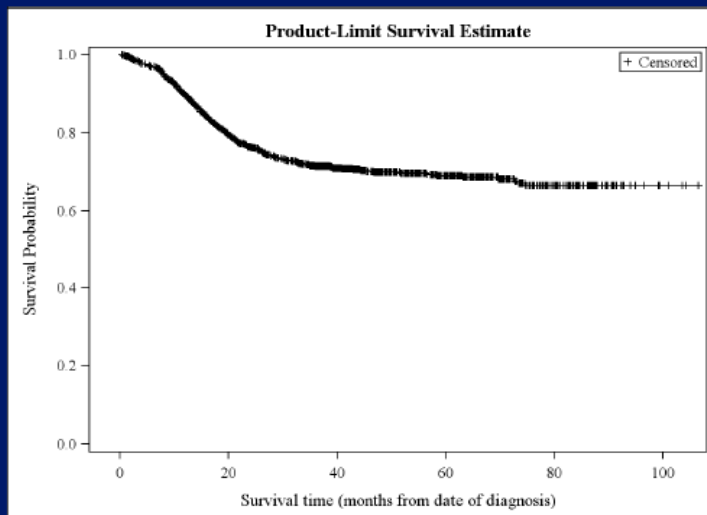
Bas risque	Risque standard	Haut risque	Risque très élevé
Sous-groupe A: → VA x8	Sous-groupe B: → IVA + VA Sous-groupe C: → IVA + VA Sous-groupe D: → IVA	Sous-groupe E Sous-groupe F Sous-groupe : → IVADo Si la rémission complète est obtenue pas de traitement de maintenance	Sous-groupe H → IVADo + maintenance (Vinorelbine + cyclophosphamide oral : traitement de 06 mois)

Le protocole détaillé dans l'annexe 3

Groupes	histo	Chir	Site	GG	Taille /age	
BR	A	E	I	§	N0	F 94%
RS	B	E	I	§	N0	NF 86%
	C	E	II / III	F	N0	§ 91%
	D	E	II / III	NF	N0	F 82%
HR	E	E	II / III	NF	N0	NF 71%
	F	E	II / III	§	N1	§ 67%
	G	A	I / II / III	§	N0	§ 61%
THR	H	A	II / III	§	N1	§ 54%

Figure 25 :Survie globale fonction des groupes pronostiques selon l'étude MMT 2005(111)

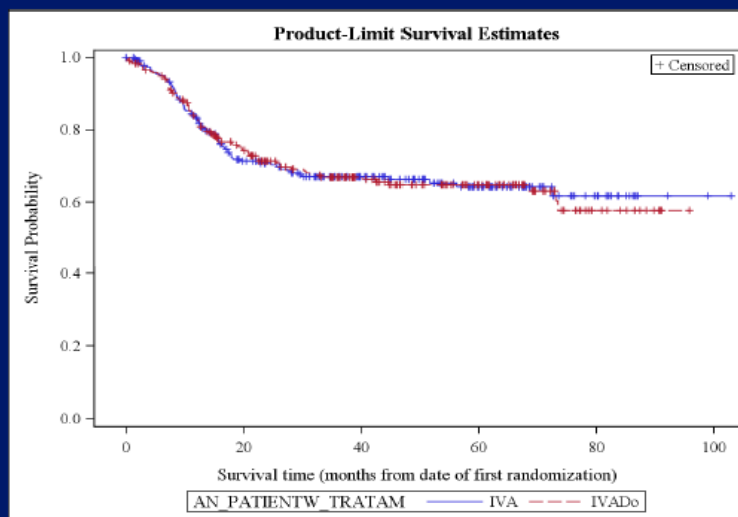
RMS 2005 N = 1208



DIUOP 2015

Figure 26 : Survie globale de l'étude MMT 2005(111)

RMS 2005 : IVA versus IVADo



DIUOP 2015

Figure 5 : MMT 2005 : IVA versus IVADo en terme de survie globale (111)

Tableau27 : Evolution de la survie globale et la survie sans évènement dans les différentes études de la SIOP (111)

	MMT75	MMT84(186)	MMT89(503)	MMT95(815)	RMS2005(1205)
EFS	47%	53%	57%	63%	71%
OS	53%	68%	71%	77%	–
Thérapie locale	84%	41%	51%	61%	–
Chimiothérapie	cyclo	Ifo	Ifo	IVA or 6 drugs	IVA or IVADo

3. Quelques stratégies particulières :

Les tumeurs de la tête et du cou, sauf celles superficielles de la face, sont rarement accessibles à une résection large. Les tumeurs de l'orbite ont un pronostic favorable, et ceci quelle que soit sa taille et quel que soit le résidu tumoral après avoir pratiqué la biopsie. Une érosion osseuse n'est pas considérée comme un facteur de risque supplémentaire, alors qu'une effraction dans une cavité adjacente (sinus, fosse nasale ou ptérygomaxillaire, cavité crânienne), le place dans une catégorie dite paraméningées dont la prise en charge est différente puisqu'elle inclut de la radiothérapie. [128]

Les tumeurs paraméningées ont un pronostic défavorable, bien qu'avec les thérapies modernes les résultats pour les tumeurs paraméningées (incluant les tumeurs de l'oreille moyenne sans participation de la base du crâne ou extension intracrânienne) se sont améliorés. [129]

Une étude faite par Walterhouse et al. Sur 62 RMS localisé à la région parotidienne, a montré que la majorité des patients étaient groupe III de l'IRS, et qu'avec des thérapies multimodales et appropriées et sans chirurgie agressive, la survie moyenne à 5 ans était de 84%. [130] Si on n'obtient pas de rémission complète après chimiothérapie pour les tumeurs de la tête et du cou, une radiothérapie ou une chirurgie adjuvante sont indiquées. Cela conduit à des mutilations importantes et un pronostic pauvre. C'est la raison pour laquelle certains protocoles

se sont mis au point afin d'améliorer le contrôle locale de la tumeur tout en veillant à ce qu'il y aura les plus minimes séquelles possibles.

C'est l'exemple type du protocole AMORE (Ablation surgery, Moulage technique with after loady brachytherapie and Reconstructive surgery). Ce protocole s'est développé pour les RMS de la tête et du cou non orbitaire stade III (irrésécable) qui sont résiduelles ou récurrentes après chimiothérapie. Le but est la résection macroscopique complète de la tumeur résiduelle après chimiothérapie. Il consiste premièrement en une chirurgie d'ablation, deuxièmement une brachytherapie en utilisant des fils d'irridium-192 incorporés dans des moules en caoutchouc (de gutta percha). La dose thérapeutique (40 à 45 Gy) est calculée à 5 mm de la surface du moule. La troisième étape est une reconstruction chirurgicale à l'aide d'un transplant. Le protocole AMORE a permis une augmentation prometteuse des taux de survie, une chance de traitement local et aussi moins de morbidité. Toutefois il faut signaler que les tumeurs avec extension intracrânienne sont exclues de ce protocole. Cette technique néanmoins exige un effort multidisciplinaire complexe et par conséquent ne peut être fait que dans les centres hautement spécialisés. [131 ; 132]

Un autre exemple, c'est celui de l'utilisation par le centre de radiothérapie et d'oncologie de Heidelberg en Allemagne, sur 19 cas de RMS de la tête et du cou, de deux nouvelles techniques de radiothérapie, appelées : Intensity modulated radiotherapy (IMRT) et la fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT). Le but de ces deux techniques est de délivrer des doses élevées de radiothérapie sur un volume cible défini tout en épargnant au maximum les tissus sains avoisinants. Ces 2 techniques ont offert d'excellents résultats puisque le taux de survie à 5 ans après radiothérapie était de 94% et le taux d'absence de métastases à distance à 5 ans était de 89% pour tous les patients. L'incidence des effets secondaires aigus et à long terme était minime et même la toxicité était plus limitée. (133)

Le contrôle local de la tumeur reste pour les enfants de moins d'un an le problème thérapeutique majeur, ainsi l'expérience menée par A. Ferrari et al. Sur 20 ans d'études de 50

enfants atteints de RMS âgés de moins d'un an, a conclu que les résultats étaient moins satisfaisants que ceux des enfants plus âgés et que l'absence de contrôle local était la majeure cause d'échec thérapeutique chez ces enfants. Cette étude a suggéré qu'une chirurgie agressive et conservatrice doit être encouragée pour ces enfants et que la radiothérapie doit être limitée à certains cas particuliers, la chimiothérapie agressive restant indispensable pour le traitement, les anthracyclines ne doivent pas être administrées pour les enfants de moins de trois mois. [134]

De façon générale, la chimiothérapie précède pratiquement toujours le geste chirurgical, exception faite du RMS paratesticulaire où l'orchidectomie par voie inguinale précède la chimiothérapie. [10]

TableauLI: Résumé les différentes options de traitement possibles en fonction du site et la toxicité potentielle de chacune de ces options.

Orbite					
Traitement	Contrôle local	Séquelles			
		Stérilités	Rénales	Croissance	Esthétique
Chirurgie radicale puis VA+/- C	++	-	-	+/-	+/-
Biopsie puis irradiation+VA+/- C	++	+/-	-	++	++
Biopsie puis IVA/VAC	+/-	+/-	+/-	-	-
Pas de rémission complète :					
Chirurgie radicale				++	++
Ou radiothérapie				++	++

Paratesticulaires					
Traitement	Contrôle local	Séquelles			
		Stérilité	Rénale	Croissance	Esthétique
Chirurgie +VA	+/-	-	-	-	-
Chirurgie+VAC/IVA	++	+/-	+/-	-	-

Membres					
Traitement	Contrôle local	Séquelles			
		Stérilité	Rénale	Croissance	Esthétique
Chirurgie+VA	+/-	-	-	-	+/-
Chirurgie+IVA	++	+/-	+/-	-	+/-

Vagin					
Traitement	Contrôle local	Séquelles			
		Stérilité	Rénale	Croissance	Esthétique
IVA/VAC, rémission complète puis surveillance	+/-	+/-	+/-	-	-
IVA puis chirurgie élective ou irradiation interstitielle	++	+/-	+/-	+/-	-

Vessie et prostate						
Traitement	Contrôle local	Séquelles				
		Stérilité	Rénale	Croissance	Sur la fonction	Esthétique
Chirurgie radicale puis IVA/VAC+/-radiothérapie sélective	++	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
IVA/VAC puis chirurgie locale	+/-	+/-	+/-	-	+/-	+/-
pas de rémission complète, irradiation	+/-				+/-	

Thorax, Abdomen, Pelvis					
Traitement	Contrôle	Séquelles			
	local	Stérilité	Rénale	Croissance	Esthétique
IVA/VAC puis irradiation sélective puis IVA/VAC	++	+/-	+/-	+/-	+/-
IVA/VAC, RC+/-chirurgie puis IVA/VAC	+/-	+/-	+/-	+/-	-

Paraméningées				
Traitement	Contrôle	Séquelles		
	local	Stérilité	Rénale	Sur la croissance
IVA/VAC puis irradiation précoce étendue puis IVA/VAC	++	+/-	+/-	++
IVA/VAC puis irradiation tardive et limitée puis IVA/VAC	+/-	+/-	+/-	-

Tête et cou non paraméningées					
Traitement	Contrôle	Séquelles			
	local	Stérilité	Rénale	Sur la croissance	Esthétique
Chirurgie radicale puis VA	++	-	-	-	++
Biopsie puis IVA/VAC, -Puis soit RC -Soit non-RC et irradiation -Soit non-RC et chirurgie	+/-	+/-	+/-	- ++ -	- +/- +/-

IX. Facteurs pronostiques :

1. Le site primitif:

Les RMS peuvent survenir dans n'importe quelle région anatomique. Les différentes localisations existantes présentent cependant de grandes disparités dans leur évolution et des pronostics différents aussi bien en termes de survie que de fonction. Ainsi on classe maintenant de façon consensuelle les sites initiaux en deux catégories :

Favorable : atteintes de l'orbite, de la tête et cou non para-méningée, la région génito-urinaire ou vessie-prostate, avec respectivement des survies globales aux alentours de 80%.

Défavorable : atteintes de la région para-méningée, la vessie et prostate, les membres et les autres localisations avec une survie globale de 60%.

En comparant nos résultats à ceux des autres études, on remarque que les meilleurs taux de patients vivants s'affichent, aussi bien dans notre étude que dans les autres, pour la localisation orbitaire et génito-urinaire ou vessie prostate. Cela revient au fait que ces deux localisations sont de bon pronostic d'après la littérature.

Pour la localisation au niveau des membres et celle au niveau des autres sites, notre étude rejoint celle de la littérature. La survie sans événement était de 33% et 28% respectivement.

Pour la localisation au niveau de la localisation vessie-prostate, notre étude a marqué un plus grand nombre de vivant par rapport à celui décrit dans les autres études, on peut expliquer ces résultats par le nombre important des abandons de traitement et de rechutes.

Le taux de survie pour la localisation tête et cou non orbite était faible aussi bien dans notre étude que dans les autres, ceci est expliqué par le fait que cette localisation est connue d'ailleurs pour son mauvais pronostic.

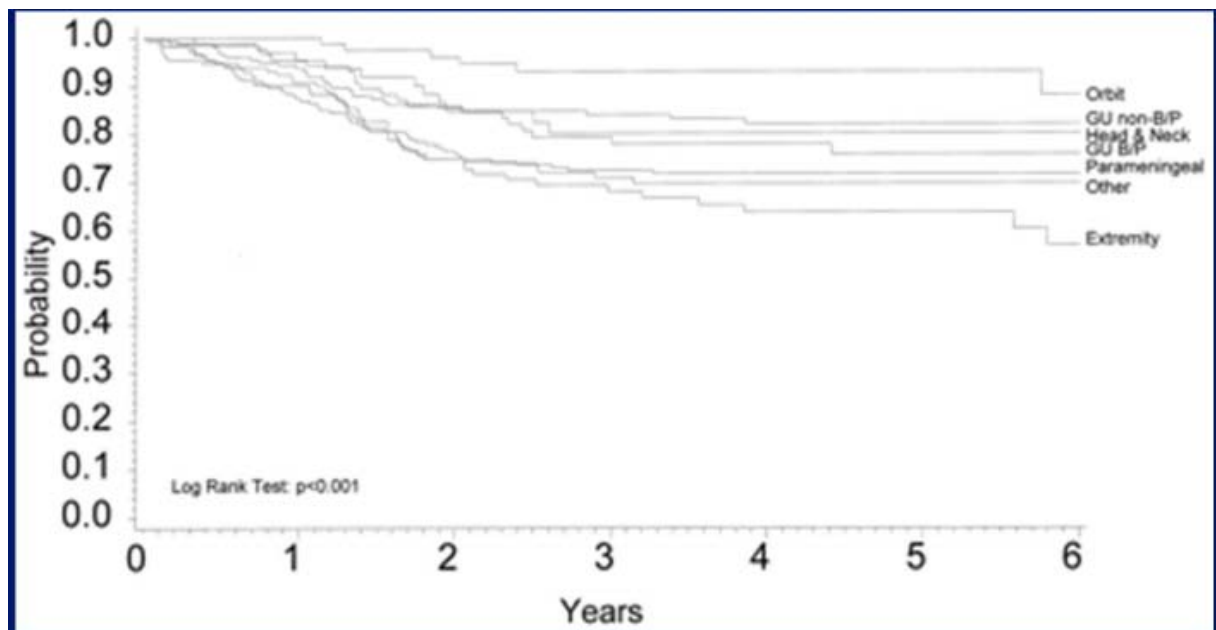


Figure27 : Survie fonction du site : étude IRS 4(111)

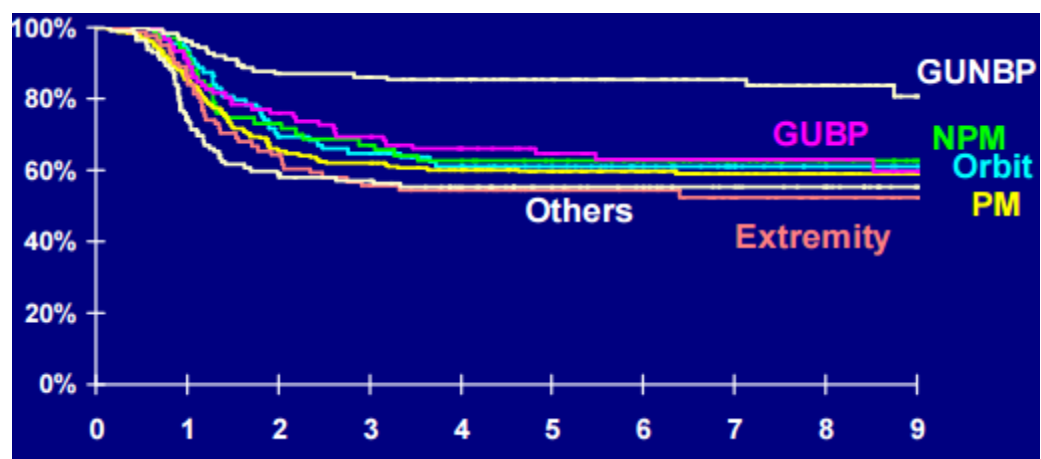


Figure 28 : Survie fonction du site (EFS) : MMT 95(111)

Tableau LII :Résume la survie en fonction de la localisation des différentes études comparées à la nôtre :

Survie en fonction de la localisation primitive									
Localisation primitive	IRS II	SIOP 75	SIOP 84	CWS 81	ICS 79	Hssissen	M. A. Badr	SEER	Notre étude
Orbite	91%	81%	95%	91%	100%	84%	53.3%	88%	85.7%
Tête-cou non para-méningée	88%	49%	63%	75%	63%	74%		64%	53.5%
Para-mningée	65%	33%	58%	56%	47%	*			
Vessie-prostate	67%	54%	81%	70%	75%	86%	25%	65%	75%
Non vessie-prostate	94%	88%	85%	95%	100%	97%			
Membres	68%	46%	69%	37%	67%	100%	33.3	51%	33.3%
Autres	57%	36%	45%	77%	28%	88%	33.3	28%	28.26%

2. L'âge au diagnostic :

Il existe une importante variabilité de l'âge médian au diagnostic selon les sites primitifs, ainsi le RMS touche de très jeunes enfants quand il se développe au niveau du vagin ou de la vessie et prostate (âge médian de 21 mois) et des enfants plus âgés (>10 ans) dans les atteintes utérines, testiculaires ou de la sphère ORL.

Dans les cas de RMS localisés les différents groupes coopérateurs ont montré que l'âge (de 01 à 09ans et de 10 ans et plus) est pronostique avec respectivement 83% et 68% de survie sans échec.

En ce qui concerne les RMS métastatiques, l'âge au diagnostic est un critère prédictif plus important en terme de survie avec un résultat plus péjoratif pour les enfants de plus de 10ans. (1)

L'âge au moment du diagnostic > à 9 ans, notre étude a marqué les plus grands taux de vivants, on peut expliquer ces résultats par l'association de ce paramètre avec des localisations de très bon pronostic (orbite et localisation génito-urinaire non vessie prostate) et un stade I,II de l'IRSG (tableau 52)

Age au diagnostic	<1an	1–9 ans	>9 ans
Notre étude	50%	44.63%	60%
SEER	53%	65%	47%
Badr	69.7%		47%
Farzad	13.9%	40.1%	27.3%
Arndt et al	53%	40%	27%
Guaglia et al	50%	60%	28%

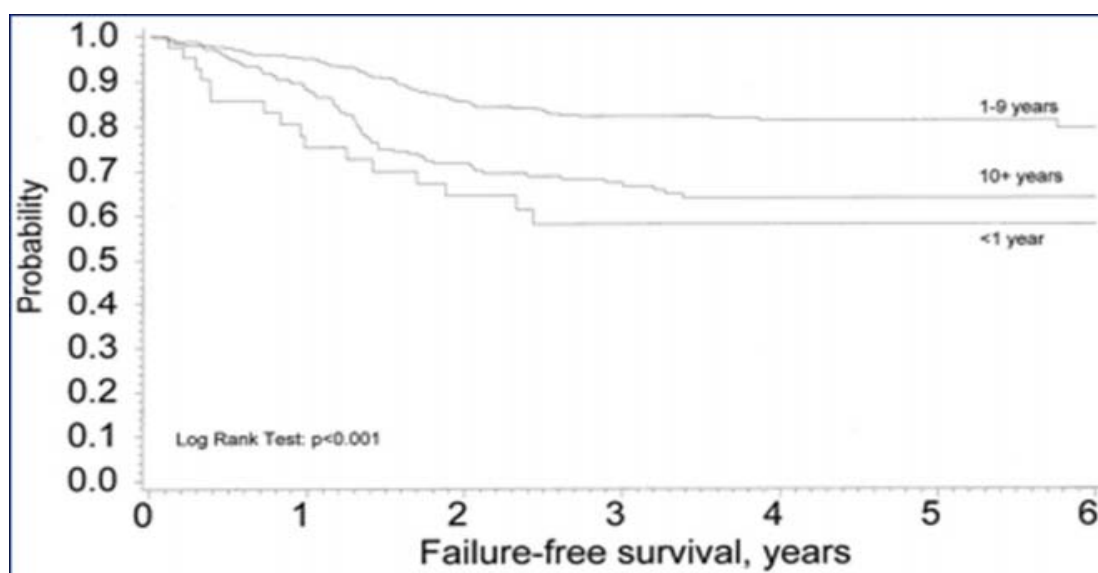


Figure 29 : Survie fonction de l'âge : étude IRS 4(110)

3. Taille tumorale :

Plusieurs études retrouvent une baisse significative de la survie des enfants porteurs d'une tumeur dont la taille est supérieure à 05cm.

Dans notre étude, la taille tumorale <5cm était corrélée avec une survie sans évènement estimée à 85.7% alors que les patients ayant une taille tumorale > 5cm, la survie sans évènement était de 28.7%. Ce qui concorde avec les données de la littérature.

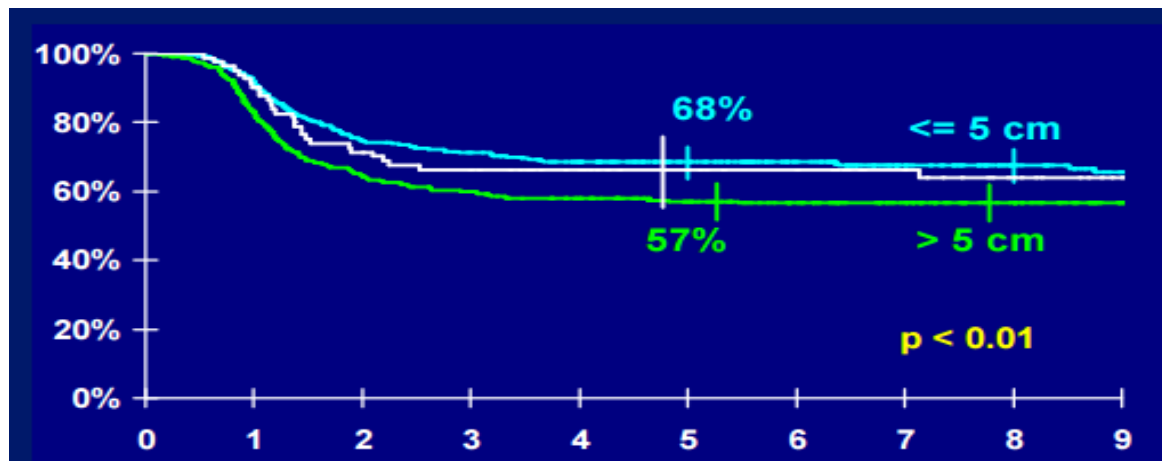


Figure 30 : Survie fonction de la taille tumorale :MMT 95(EFS)

4. L'histologie :

Plusieurs études permettent d'affirmer le caractère défavorable des RMS alvéolaires. Dans les atteintes localisées, un taux de survie sans évènement à 03ans de 83% pour le RMSE et 66% pour le RMSA ($p<0.001$) est notés dans certaines études. De même dans les maladies métastatiques une différence de survie globale et sans évènement favorable pour le RMSE est mise en évidence ($p<0.001$).

Au sein du RMSE, deux sous types sont identifiés comme de meilleur pronostique: le botryoïde et à cellules fusiformes avec une survie à 05ans de 88%et 95% respectivement, alors qu'elle était de 66% pour les RMSE non spécifiques.

La biologie moléculaire permet de distinguer 03 sous-groupes parmi les RMSA, l'un avec le réarrangement PAX 3 (70% des cas), le second avec le réarrangement PAX 7 (5%des cas) et le dernier sans réarrangement du gène PAX. Ces translocations ont une valeur pronostique dans les tumeurs métastatiques ou les durées de survie à 04ans sont de 75% et 8% pour les réarrangements PAX7 et PAX3. Selon une étude de 2009 le pronostic des RMSA sans anomalie moléculaire identifiée est proche de celui des RMSE.

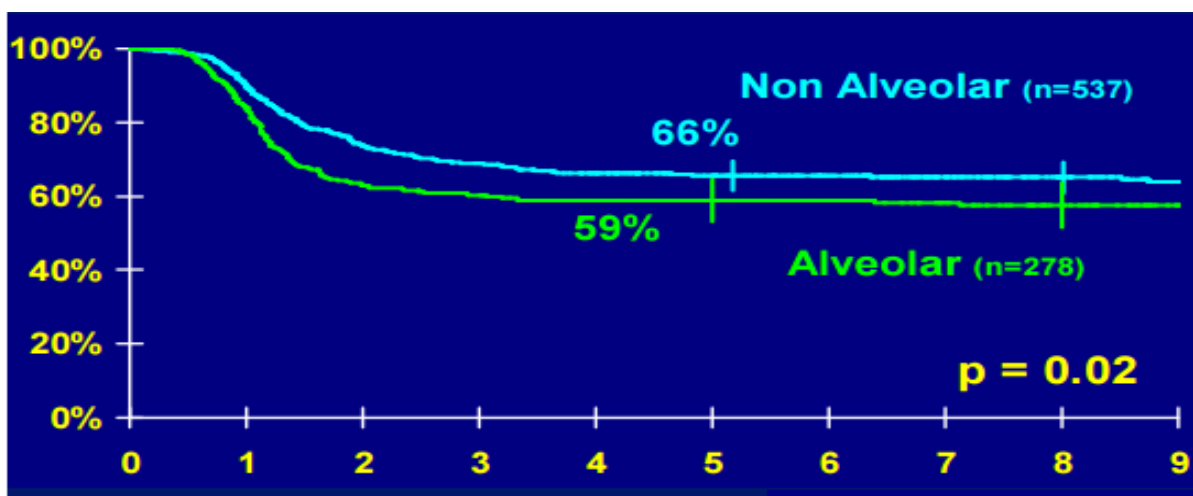


Figure 31: Survie fonction du type histologique :MMT95 (EFS)

5. Extension à distance :

Dans l'ensemble des études, la survie sans évènement à 03 ans est fortement corrélée au statut métastatique, un taux de 30% pour les stades métastatiques et 80% pour les stades non métastatiques.(tableau 53)

Survie à 5ans en pourcentage selon l'extension de la tumeur			
Groupes	Groupe IRSG		
cliniques Etudes	1	2	3
IRS1	83%	70%	52%
IRS2	82%	78%	64%
ICS RMS	79%	83%	
CWS 81	57%	54%	
	Stade TNM		
SIOP 75	76%	40%	47%
SIOP 85	83%	65%	37%

X. Perspectives dans la littérature :

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, des améliorations dans le contrôle local et à distance de la maladie sont toujours nécessaires pour les groupes pronostiques haut et très haut risque.

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

La thérapie ciblée systémique a amélioré la survie globale des rhabdomyosarcome. Cependant environ 40% des patients gardent une maladie progressive ou une rechute de la

maladie difficile à juguler et qui reste un vrai challenge. Des progrès minimes ont été accomplis dans l'amélioration globale des formes métastatiques ou en rechute à cause d'absence d'agents thérapeutiques efficaces.

A l'heure actuelle les thérapies ciblées vont être associés aux protocoles de chimiothérapie conventionnelle. De nombreux systèmes d'évaluation de ces combinaisons devront voir le jour.

Plusieurs études menées dans ce sens ont conduit à la possibilité d'utilisation de la réponse spécifique anti tumorale :

- Les résultats d'une étude publiée récemment indiquaient que des niveaux élevés d'expression de CXCR4 dans le rhabdomyosarcome étaient en corrélation avec le potentiel métastatique et le mauvais pronostic. (17) Par conséquent, le blocage du CXCR4 serait une approche prometteuse dans le traitement du rhabdomyosarcome métastatique : L'axe CXC récepteur-4 (CXCR4) / facteur de dérivation de cellules stromales-1 (SDF1) est une chimiokine impliquait dans la promotion du potentiel métastatique dans plusieurs tumeurs entre autre le RMS. (135)
- Une autre étude a conclu que l'anti-CXCR4, le CF172 avec une réactivité spécifique contre le CXCR4 humain, a empêché les métastases péritonéales et l'invasion des ganglions lymphatiques du rhabdomyosarcome chez les modèles animaux. Ces résultats suggèrent que le CF172 est un anticorps thérapeutique anti-métastase potentiel pour le traitement du rhabdomyosarcome.

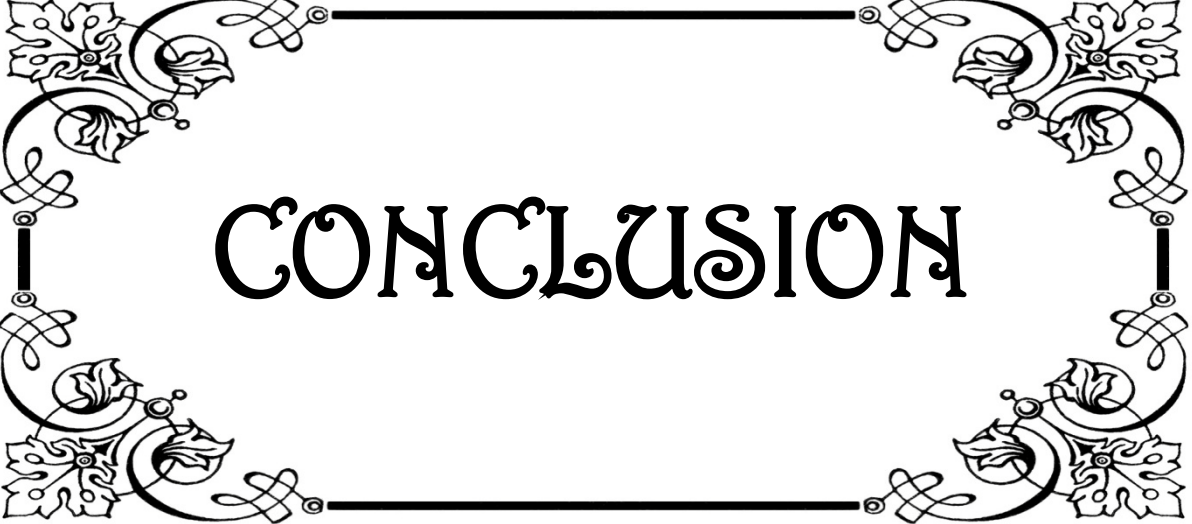
Une étude menée en 2016 et qui a exploré 08 agents en combinaison avec des intervalles suffisants dont 05 ont utilisés en pratique courante dans la prise en charge des rechutes de RMS et 3 à cible biologique avec des nouveaux mécanismes d'action (l'inhibiteur AZD1775, inhibiteur de la tyrosine kinase : le cabozantunib et l'inhibiteur de protéasome : le bortezomib). Cette étude a conclu que l'AZD1775 a démontré une efficacité en monothérapie mais aussi en

combinaison avec la chimiothérapie conventionnelle, ce qui représente un nouvel agent de thérapie ciblée.(136)

Une autre approche au traitement du RMS est l'utilisation des inhibiteurs angiogéniques qui a démontré que des drogues comme la camptothecin (irinotecan) et topotecan ont une activité anti angiogénique significative dans le traitement du RMS, soulevant ainsi la possibilité de réaliser un effet inhibiteur « accidentel ».(137)

- L'interruption du rôle des p53 en tant que suppresseur de tumeur par MDM2 peut être l'un des mécanismes par lesquels les cellules cancéreuses échappent à la thérapie actuelle. Le blocage de l'inhibition du p53 de type sauvage par MDM2 dans les cellules cancéreuses devrait réactiver les fonctions du suppresseur de tumeur de p53 et améliorer les traitements actuels contre le cancer.(137)

Le rhabdomyosarcome (RMS) exprime soit la protéine p53 de type sauvage ou mutante. Une étude faite en 2014 a examiné les effets inhibiteurs du MI-63 dans les lignées cellulaires embryonnaires RMS (ERMS) et RMS alvéolaires (ARMS) exprimant p53 de type sauvage ou muté (le MI-63 est une nouvelle molécule non peptidique qui a montré une forte affinité de liaison pour MDM2) et qui a montré que cet agent peut être une arme thérapeutique pour les lignées cellulaires de RMS exprimant une p53 de type sauvage.(137)



CONCLUSION

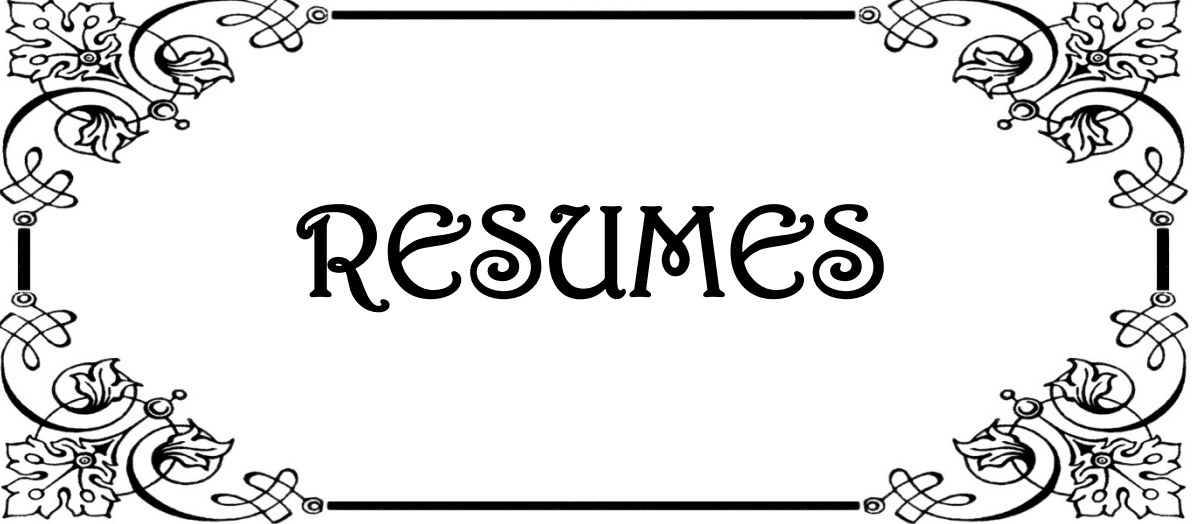
Le rhabdomyosarcome est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente.

Bien que ces tumeurs doivent être incluses dans des protocoles multicentriques, les décisions thérapeutiques devront être prises en concertation avec les différents praticiens au cas par cas afin d'accroître au maximum la survie à long terme avec des séquelles fonctionnelles et esthétiques les plus faibles possibles.

Au terme de notre travail ayant porté sur 34 cas de RMS colligés au sein du service pédiatrique d'hématologie et oncologie du CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 5 ans (2011–2015), nous concluons à ce que :

- Le RMS représente en moyenne 4.13% du total des admissions.
- L'âge médian des patients est de 4 ans avec une légère prédominance masculine : le sexe ratio est 1.26.
- le délai diagnostic moyen est de 3.6 mois, 61.7% des patients sont diagnostiqués avant 3 mois, ce qui n'est pas un retard diagnostic, mais nécessite l'amélioration de ce délai par la sensibilité auprès des praticiens de premier niveau et des parents.
- la majorité des patients arrivent à un stade avancé de la maladie (41% stade III et 18% stade IV). Ce qui suggère un travail à faire au niveau des moyens diagnostiques.
- l'exérèse chirurgicale complète n'a pu être que chez 50% des cas souvent à cause du stade avancé de la tumeur ou de la non accessibilité tumorale pour le chirurgien, ce qui impose de travailler encore sur ce volet par l'amélioration de nos RCP et programmation à distance des actes chirurgicaux.
- La chimiothérapie est non codifiée sur le plan national pour pouvoir faire une comparaison avec les autres centres sur la base de l'utilisation du même schéma thérapeutique. Aussi, elle requiert de mettre tout en œuvre pour la disponibilité des drogues nécessaires.

- Néanmoins, il faut dire que malgré le nombre réduit des malades, nous avons noté que le VAC est nettement meilleur que l'IVA pour les stades 1 : survie sans évènement à 05 ans était respectivement de 87.5% pour le VAC, et 50% pour l'IVA ($p=0.02$)
- globalement les échecs thérapeutiques sont liés d'une part aux rechutes qui posent le problème du contrôle local pour lequel une collaboration multidisciplinaire est primordiale et d'autre part aux abandons de traitement, 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.



RESUMES

Résumé

Le rhabdomyosarcome est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente (60 à 70 % d'entre elles) .il représente environ 5% des tumeurs malignes de l'enfant.

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 volume et à l'opérabilité de la tumeur. [1]

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur 34 cas de RMS colligés au sein du service d'hématologie et oncologie de l'hôpital Mohammed 6 de Marrakech. Elle a visée de discuter les différents protocoles thérapeutiques et analyser les différents éléments pronostiques en termes de survie globale, survie sans évènement.

Résultat :

- Le rhabdomyosarcome représente 4.13% de l'ensemble des admissions oncologiques du service.
- L'âge médian est de 4 ans avec une légère prédominance masculine: un sexe ratio de 1.26.
- La plupart des patients viennent de la région de Marrakech–Safi.
- 61.7% des patients sont diagnostiqués avant 3mois.
- Les symptômes révélateurs sont souvent un syndrome tumoral, une douleur surtout de la région tête et cou, ainsi que des signes d'irritation et de compression urinaire.
- La forme embryonnaire est le type histologique le plus fréquent.
- La localisation tête et cou est la plus fréquente suivie du tractus urogénital.
- Les métastases se sont notés chez 18 malades, surtout ceux ganglionnaires.
- 59% des patients se sont présentés à un stade avancé de la maladie (III et IV).
- 58.81% des patients ont reçu une chimiothérapie première, suivie dans 23.52% de chirurgie et dans 26.47% de radiothérapie.

- 41.1% ont reçu le protocole VAC/VAD et 50% le protocole MMT 2005.
- Le complément thérapeutique par radiothérapie est effectué chez 35.29% des patients, et la dose moyenne administrée est de 50.25Gy.
- A la date des dernières nouvelles : 05 patients sont décédés, 29 étaient vivants.
- 32.35% étaient en rémission et 26.47% en progression et 14.7 ont rechuté.

Discussion :

- L'incidence annuelle des RMS est de 4.3cas par million d'enfants. A notre service, il représente en moyenne 5% de l'ensemble des cancers.
- Conformément à la littérature l'âge médian est de 4 ans avec un sexe ratio de 1.26.
- 61.7% des patients sont diagnostiqués avant 3 mois.
- L'étiologie du RMS est inconnue, on a incriminé certains syndromes tels que la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de Beckwith-Wiedman et le syndrome de Costello.
- Aussi bien dans la littérature que dans notre étude, le rhabdomyosarcome embryonnaire constitue le type histologique le plus fréquent, il se localise surtout au niveau de la tête et du cou dont l'orbite, suivi du type alvéolaire, il se localise surtout au niveau des membres.
- Le diagnostic du RMS est confirmé par l'immunohistochimie, les cellules du RMS expriment la myogénine, l'actine et la desmine, qui ont été utilisés pour tous nos patients.
- On a noté dans notre étude, comme comparer aux autres études internationales, que la localisation tête et cou est la plus fréquente.
- Le tractus uro-génital occupait la deuxième place dans notre étude avec les localisations autres, ce qui n'est pas le cas comparés aux autres études, cela relève la fréquence de ces localisations dans notre pays.

- La localisation au niveau des membres est peu fréquente chez nous.
- Sur le plan thérapeutique nous suivons les recommandations de la SIOP, malheureusement sur le plan chirurgical plus de la moitié des patients arrivent à un stade avancé (III ou IV), ce qui a impliqué le choix de la chimiothérapie néo adjuvante pour limiter le geste chirurgical par la suite ou la radiothérapie locale.
- La chimiothérapie : nos résultats sont difficiles à évaluer et à comparer aux autres études qui utilisent le même protocole puisqu'on a beaucoup d'écart dans le protocole lié à la disponibilité des drogues et au nombre d'abondant de traitement et surtout à la non disponibilité des places.
- Globalement les échecs thérapeutiques sont liés au problème de rechute et d'abondant de traitement.

Conclusion :

Le Rhabdomyosarcome est une tumeur maligne du muscle strié. C'est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente. Les spécificités épidémiologiques et cliniques de cette tumeur au Maroc ressemblent généralement aux celles décrites dans la littérature. Chez nous, l'échec thérapeutique est lié à trois principaux problèmes : les rechutes, la non disponibilité des places et le problème d'abondant de traitement, 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.

Abstract

Rhabdomyosarcoma is the most frequent malignant mesenchymal tumor (60–70%). It accounts for about 5% of malignant tumors in children.

The prognosis of these tumors is related to histology, absence of metastasis at diagnosis, age of child, location, volume and operability of the tumor. [1]

This is a retrospective descriptive study of 34 cases of RMS collected in the department of hematology and oncology of the Mohammed 6 Hospital in Marrakech. It mainly aimed to discuss the different therapeutic protocols and to analyze the different prognostic elements in terms of overall survival, event-free survival.

Result:

- Rhabdomyosarcoma represents 4.13% of all oncological admissions of the service.
- The median age of diagnosis 4 years with a slight male predominance: a sex ratio of 1.26.
- Most patients come from the Marrakech–Safi region.
- 61.7% of patients are diagnosed within 3 months.
- Revealing symptoms are often a tumoral syndrom, pain especially in the head and neck area, as well as signs of and urinary irritation and compression.
- The embryonic form is the most frequent histological type.
- The head and neck localization is the most frequent followed by the urogenital tract.
- Metastatic localizations were noted in 18 patients, especially lymph nodes.
- 59% of patients presented with advanced disease (III and IV).
- 58.81% of patients received chemotherapy first, followed in 23.52% by surgery and in 26.47% by radiotherapy.

- 41.1% received the VAC / VAD protocol and 50% the IVA protocol, 23.52% received both at the same time.
- The therapeutic complement by radiotherapy was performed in 35.29% of patients, and the average dose administered is 50.25Gy.
- At the date of the last news: 05 patients died.
- 32.35% were in complete remission and 26.47% in progression and 14.7 relapsed.
- Overall survival was 73% and event-free survival was 35.1%

Discussion:

- The annual incidence of RMS is 4.3 cases per million children.
- According to the literature the median age of diagnosis is 4 years.
- The etiology of the RMS is unknown; some syndromes have been incriminated such as neurofibromatosis type 1, Li-Fraumeni syndrome, Beckwith-Wiedman syndrome and Costello's syndrome.
- In the literature and in our study, embryonic rhabdomyosarcoma is the most frequent histological type. It is mainly localized at the level of the head and neck, the orbit of which is followed by the alveolar type.
- The diagnosis of RMS is confirmed by immunohistochemistry, RMS cells express myogenin, actin and desmin, which have been used for all our patients.
- In our study, it was noted, as compared to other international studies, that head and neck localization is the most frequent.
- The uro-genital tract occupied the second place in our study with the other localizations, which is not the case compared to the other studies, it highlights the frequency of these locations in our country.
- The location at the level of the limbs is uncommon in our study

- from the therapeutic point of view we follow the recommendations of the SIOP, unfortunately from a surgical perspective more than half of the patients arrive at an advanced stage (III or IV), which implied the choice of neo adjuvant chemotherapy to limit the surgical act or local radiotherapy.
- chemotherapy: our results are difficult to evaluate and to compare to other studies using the same protocol, since there is a lot of disparities in the protocol due to the lack of availability in drugs and the number of treatment abandonments and, above all, to the absence of availability in beds.

Nevertheless, despite the small number of patients, we noted that VAC is significantly better than IVA for stages 1: survival without event at 05 years was 87.5% for VAC and 50% for The IVA ($p = 0.02$)

- Overall therapeutic failures are related to the problem of relapse and abandonment of treatment.
- Our prognostic factors are mainly localization, histological type, IRS stage, tumor size, presence of metastasis, and lymph node invasion.

Conclusion:

Rhabdomyosarcoma is a malignant tumor of the striated muscle. It is the most common malignant mesenchymal tumor. The epidemiological and clinical features of this tumor in Morocco generally resemble those described in the literature. In our case, therapeutic failure is linked to three main problems: relapses, unavailability of places and the problem of treatment abandonments, for which the current strategy advocated is a global care system of patients including a Financial and psychological support, as well as the development of a communication strategy between the patient and his family and the members of the multidisciplinary medical team involved in the management of the case.

ملخص

يعتبر غرن العضل المخطط أكثر الأورام النسيجية انتشارا بما معدله 60 إلى 70%، ويشكل 5% من مجموع سرطانات الأطفال.

تعود الأسباب التطويرية لهذا الورم إلى النوعية النسيجية وعدم انتشار المرض عند التشخيص، و سن الطفل، و موضع الورم حجمه، و أخيرا إمكانية الجراحة.

عملنا هو وصف ل34 حالة من غرن العضل المخطط مأخوذة من قسم أمراض السرطان والدم بمستشفى محمد السادس بمراكش، و يهدف هذا العمل الى دراسة وتحليل مختلف العلاجات المقدمة، وتحليل مجموع الأسباب التطويرية، وذلك بواسطة دراسة معدل الحياة.

النتائج

خلصت هذه الدراسة إلى مجموعة من النتائج نجل أهمها في الآتي:

- يشكل غرن العضل المخطط 4.13 من مجموع الأورام التي يتلقاها القسم، بحيث معدل السن هو 4 سنوات، مع وجود أغلبية طفيفة للذكور بما معدله 1.26.
- أغلبية المرضى ينحدرون من جهة مراكش آسفي.
- تم تشخيص أكثر من 50 % قبل 3 أشهر.
- تتضمن الأعراض وجود ورم وآلام خاصة في منطقة الرأس، والعنق ،مع وجود أعراض التهابية للمسالك البولية.
- يشكل النوع الجنيني أكثر الأنواع انتشارا.
- تأتي منطقة الرأس و العنق أولا، و تليها منطقة المسالك البولية والتناسلية.
- لوحظ انتشار المرض عند 18 مريض أغلبها على مستوى الغدد اللمفاوية.
- يتم تشخيص ما يقارب ثلثي المرضى في مرحلة متقدمة من المرض.
- ثلثا المرضى تلقوا العلاج الكيميائي أولا، 41 % منهم تلقوا البروتوكول فاك VAC ، و 50 % تلقوا بروتوكول إيفا IVA ، و 23 % تلقوا الاثنين معا.

- تم العلاج الثانوي بالأشعة عند 35 % بمعدل 50.25 كراي (gy).
- توفي في تاريخ آخر الاختبار 5 مرضى.
- سجلت 35 % من حالات الشفاء، 26% من حالات المقاومة، و 14.7 % من حالات الانتكاس.
- شكل معدل الحياة 73%.

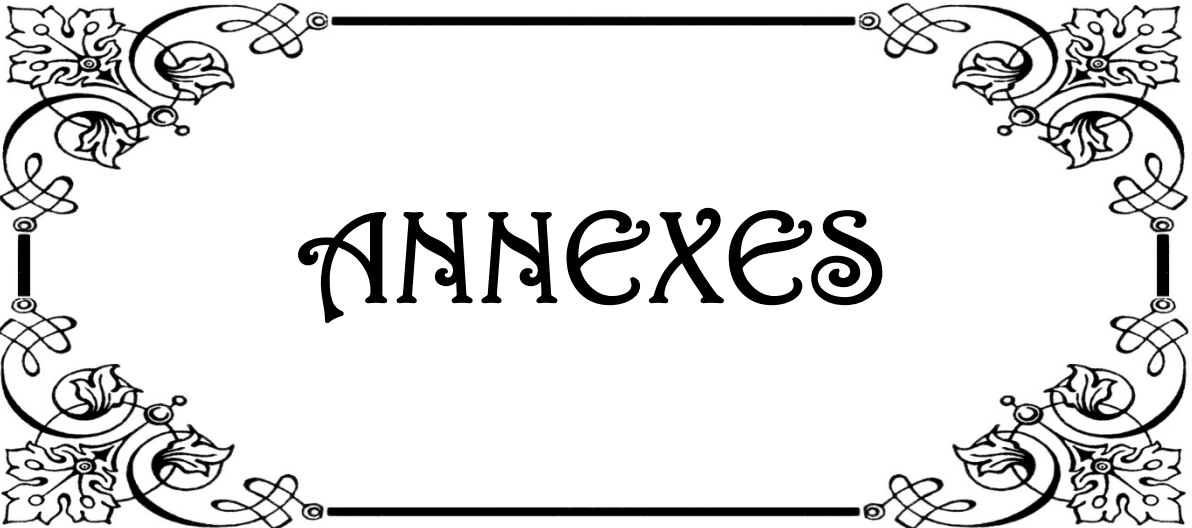
مناقشة

- يشكل المعدل السنوي لغرن العضل المخطط 3.4 حالة من مليون طفل، و يشكل 5% من مجموع سرطانات الطفل.
- شكل معدل السن في هذه الدراسة، كما هو مذكور في السجلات الطبية، 4 سنوات، مع وجود أغلبية طفيفة للذكور بما معدله 1.26، وما يقارب النصف تم تشخيصهم قبل 3 أشهر.
- يعد السبب المؤدي إلى المرض غير معروف، لكن تم توقع مجموعة من الأسباب منها مرض التعدد النسيجي، ومرض بيكويويد مان، ومرض النمو المفرط، ومرض كوستيلو.
- شكل النوع الجنيني بالنسبة لهذه الدراسة، كما بالنسبة لمعطيات المجالات الطبية، النوع الأكثر انتشارا، إذ يتمركز أساسا في منطقة الرأس، والعنق خاصة العين، يليه النوع النسخي، و يتمركز أيضا في منطقة الرأس والعنق.
- يتم التحقق من المرض بتقنية المناعة النسيجية الكيميائية، وتنتج خلايا الغرن الميوجنين الدسمين والأكتين، وقد تم استعمال هذه التقنية لدى المرضى جميعهم.
- تعتبر منطقة الرأس والعنق أكثر المناطق تضررا، تليها منطقة المسالك البولية والتناسلية في دراستنا، كما هو مذكور في المجالات الطبية العالمية.
- يسجل هذا المرض نسبة قليلة على مستوى الأطراف.
- يتبع مركزنا، على المستوى العلاجي، مخطط الهيئة العالمية للأنكولوجيا، نظرا لأن المرض يتم تشخيصه في مراحله المتأخرة عند معظم المرضى، مما يفرض علينا اختيار العلاج الكيميائي، متبوعا بالجراحة، أو العلاج بالأشعة.

- فيما يخص العلاج الكيميائي فإن النتائج المتوصل إليها صعبة المقارنة مع باقي الدراسات الأخرى التي تستعمل العلاج نفسه، وذلك راجع لعدم وجود أسرة كافية للعلاج، وقلة الأدوية، والعدد الكبير للمتخلين عن العلاج.
- على الرغم من العدد القليل للمرضى، فقد توصلنا إلى أن البرتوكول فاك VAC أفضل بكثير من البرتوكول إيفا IVA عند المرحلة الأولى من المرض؛ وذلك لأن معدل الحياة في خمس سنوات يسجل 87 % عند البرتوكول فاك، و50% عند البرتوكول إيفا.
- يرجع الفشل العلاجي عموماً إلى عدد الانتكاسات، والمتخلين عن العلاج.
- أهم الأسباب التطويرية في هذه الدراسة ترجع بالأساس إلى موضع ورم النوع النسيجي، والمرحلة التطورية للمرض، وموضع الورم، وحجمه ومدى انتشاره.

خاتمة

- يشكل غرن العضل المخطط الورم النسيجي الأكثر انتشاراً.
- تعتبر خصائص علم الوباء والخصائص السريرية لهذا الورم مقاربة للمعطيات العالمي.
- يوجد ثلاث مشاكل للفشل العلاجي بالنسبة لهذه الدراسة، وهي عدد الانتكاسات، وعدم وجود عينة كافية للعلاج، والعدد الكبير للمتخلين عن العلاج؛ لهذا فإن المخطط الحالي يركز على المساعدة المادية والمعنوية، و تطور وسائل الحوار مع المريض وعائلته، وكذا مع باقي الطاقم الطبي متعدد الاختصاصات الذي يسهر على العلاج



ANNEXES

Annexe 1 :

FICHE D'EXPLOITATION

I/ Données générales :

-IP

- Nom :

-Prénom :

- sexe : Fille

☐

Garçon

☐

-scolarité :

- Adresse :

- Origine géographique :

- rural :

☐

urbain :

☐

- NSE :

- Age : >10ans

☐

1-9ans

☐

<1ans

☐

-mutualiste

☐

-ramédiste

☐

-sans :

☐

-ATCD :

-Clinique :

- Date de la première consultation au service :

- Délai de diagnostic :

- Symptômes révélateurs :

- Ex clinique :

-Bilan para clinique :

1-diagnostique :

-échographie : type :

Résultat :

- TDM : Type :

Résultats :

- IRM :

- Biopsie : Date :

Etude anatomopathologique :

Immunohistochimie :

Type histologique : botryoïde

☐

Embryonnaire

☐

Alvéolaire

☐

Indifférencié

☐

2- Bilan d'extension :

Echo Abdominale (date/résultats) :

Rx poumon : (date/résultats)

TDM TAP : (date/résultats)

Scintigraphie osseuse : (date/résultats)

Etude de LCR : (date/résultats)

Myélogramme : (date/résultats)

BOM : (date/résultats)

Autres : (date/résultats)

- Localisation primaire :

Tête cou non orbite : para méningée :

☐

non para méningée :

☐

Orbite :

☐

Tractus génito-urinaire

Vessie

☐

prostate

☐

Vagin

☐

testicule

☐

Utérus

☐

Membres :

☐

Autres :

☐

- Stadification:

Intergroup rhabdomyosarcomastudy:

-taille de la tumeur : <ou=5cm

☐

>à 5 cm

☐

-adénopathie régionale : oui :

☐

non :

☐

-statut : local

☐

Métastatique

☐

- Traitement :

Chimiothérapie : Date de début :

Type de cure :

Chirurgie : Date :

Type d'intervention :

Rx thérapie : Date :

Territoires irradiés :

Dose :

- Evolution :

1-Complication à court terme :

-Complication de la radio chimiothérapie :

-Complication de la chirurgie :

2-à long terme :

-rémission complète :

-rémission partielle :

-progression :

-décès : délai : cause :

-récidive : Précoce <18 mois

☐

Tardive

☐

Au cours du traitement

☐

Après traitement

☐

-Abandon du traitement : oui/non

Date/ phase de chimiothérapie.

Survie globale :

Survie sans évènement :

Facteurs pronostiques :

Annexe 2 : évaluation de la réponse tumorale à la chimiothérapie selon RECIST

Méthode RECIST	
Mesure	Plus long diamètre : somme des diamètres si plusieurs lésions
Réponse complète (RC)	Disparition de toutes lésions
Réponse partielle (RP)	Diminution > ou = 30% avec absence de nouvelle lésion
Pas de changement ou maladie stable	Diminution < 30% ou augmentation < 20%
Maladie progressive (MP)	Augmentation ≥ 20% ou apparition de nouvelles lésions
Taux de réponses objectives	RC+RP (% avec intervalle de confiance)

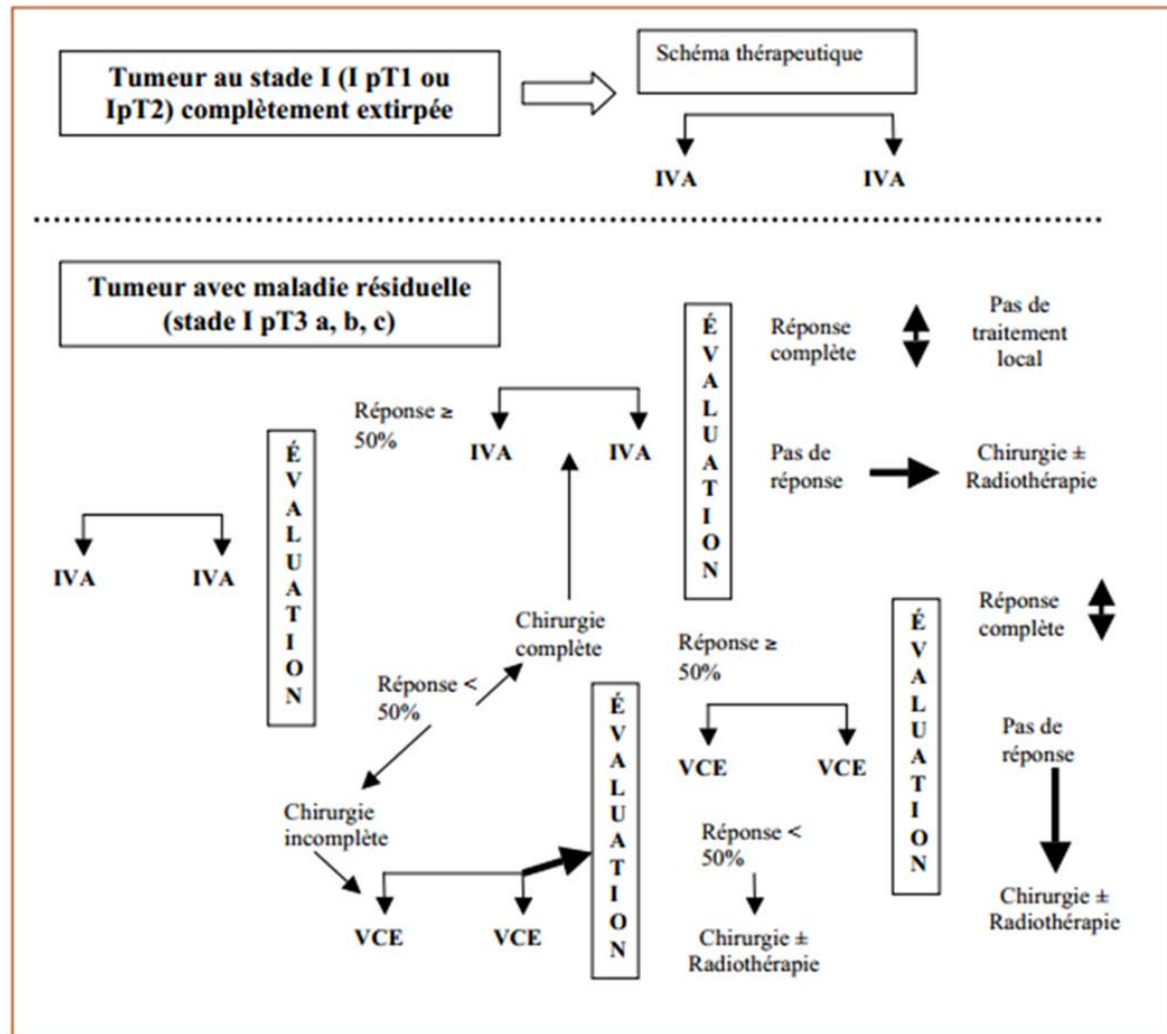
Annexe 3 : Principaux syndromes de prédisposition génétique aux cancers de l'enfant associés aux RMS (138)

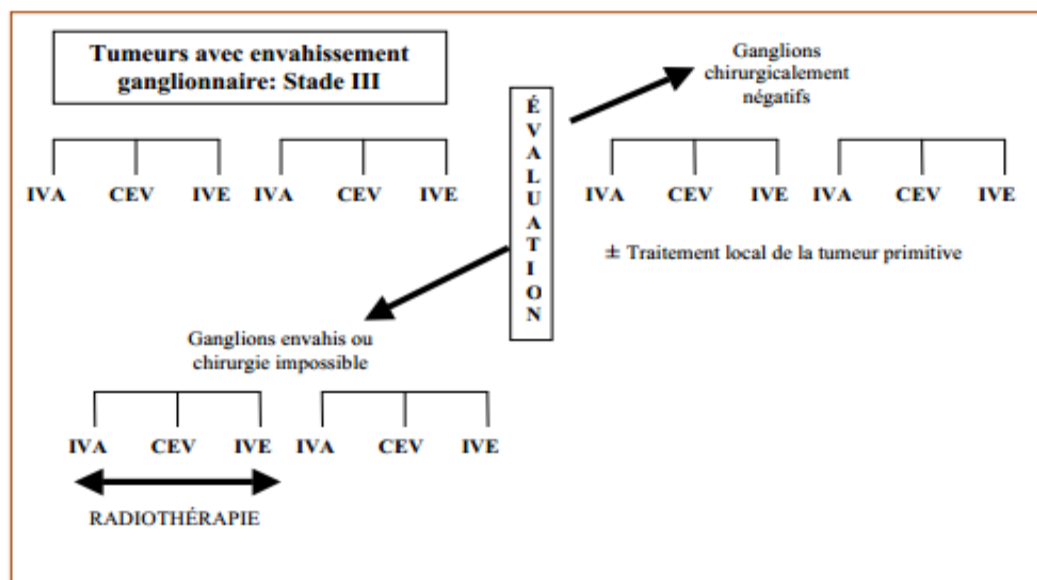
Syndrome génétique	Locus	Gène	Anomalies non néoplasiques	Caractéristique des tumeurs	Fréquence du RMS
Syndrome de Costello	11p15.5	HRAS	Dysmorphie faciale, hypertrophie cardiaque, déficit cognitif, retard mental	Bénigne: papillomatose cutanée Maligne: RMS, neuroblastome, cancer de vessie	7%
Syndrome de Li-Fraumeni	17p13.1 22q12.1	TP53 CHEK2	Non	Sarcome, ostéosarcome, PNET, gliome malin, carcinome des plexus choroïdes, cancer du sein, leucémie, corticosurrénalome	6%
Rétinoblastome héréditaire	13q14	RB1	Non	Rétinoblastome, ostéosarcome	2%
Neurofibromatose de type 1	17q11.2	NF1	Taches café au lait, , déficit cognitif	neurofibrome, gliome de bas grade, gliome malin, schwannome malin, tumeurs cérébrales, leucémie myéloïde, phéochromocytome, RMS	%
Syndrome de déficit constitutionnel de la réparation des mésappariements (Constitutional mismatch-repair-deficiency syndrome)	7p22.2 et autres	PMS2, MLH1, MSH2, MSH6	Taches café au lait	Cancers hématologiques, tumeurs cérébrales, cancer colorectal	1%
Syndrome de wiedmann-bickweight	11p15.5		Macrosomie, macroglossie, héli hyperplasie, organomégalie	Tumeur de Wilms, hépatoblastome	<1%
syndrome de nævus basique de Gorlin	9q22	PTCH	Macrocephalie,	Carcinome basocellulaire, médulloblastome	<1%
Syndrome de Rubinstein-Taybi	16p13.3	CREBBP	retard mental, anomalies faciales,	Leucémie, tumeurs cérébrales	<1%
syndrome de Noonan	12q24 et autres	PTPN11 SOS1, RAF1, et autres	Petite taille, anomalies faciale, cardiopathie congénitale	Neuroblastome, gliome, RMS	<1%

Annexe4: principaux signes cliniques fonction de la localisation (95)

Localisation		Signes cliniques
Tête-cou	Cou	Masse des parties molles, dysphonie, dysphagie
	nasopharynx	Sinusite, douleur, épistaxis, dysphagie
	Sinus para-nasaux	Sinusite, rhinorrhée unilatérale, douleur, épistaxis
	Oreille moyenne	Otite moyenne, polype du canal auriculaire, paralysie faciale
	Orbite	Exophtalmie, strabisme, paralysie oculomotrice, masse conjonctivale
Génito-urinaire	Vagin-utérus	Hémorragie vaginale, masse en grappe de raisin
	Uréthro-prostatique	Dysurie, RAU, hématurie
	Vessie	RAU, hématurie, infections urinaires répétées,
	Para-testiculaire	Masse para-testiculaire indolore,
Extrémités		Masse asymptomatique
Rétropritoine		Douleurs abdominales, occlusion intestinale, masse abdominale, constipation
pelvis		Constipation, obstruction génito-urinaire

Annexe5:Le protocole MMT 95





Annexe 6: Le protocole MMT 2005

Low Risk Group	Localised non alveolar RMS, microscopically completely resected (IRS Group I), at all sites, and nodes negative and tumour size ≤ 5 cm and age < 10 years
----------------	--

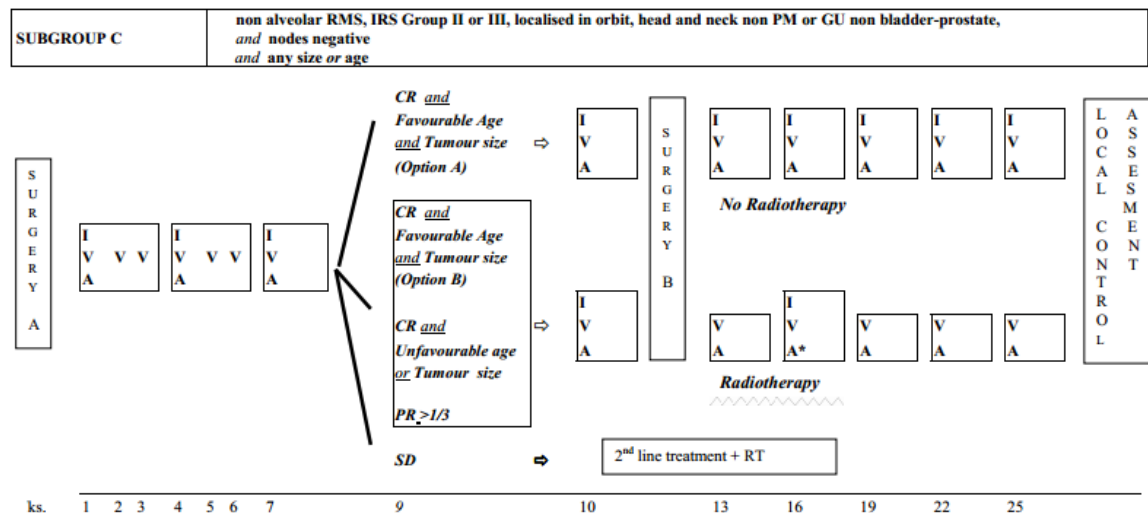
	V	V	V	V			V	V	V	V			V	V	V	V			V	V	V	V
Surgery	A			A			A			A			A			A			A			A
Weeks	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Cycle no.	1			2			3			4			5			6			7			8

V = Vincristine 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection.
A = Actinomycin D 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection.

SUBGROUP B	Localised non alveolar RMS, microscopically completely resected (IRS Group I), at all sites, and nodes negative and tumour size > 5 cm or age ≥ 10 years
------------	---

Surgery	I V V V A	I V V V A	I V A	I V A	V A	V A	V A	V A	V A
Weeks.	1 2 3	4 5 6	7	10	13	16	19	22	25

- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for total of seven consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.

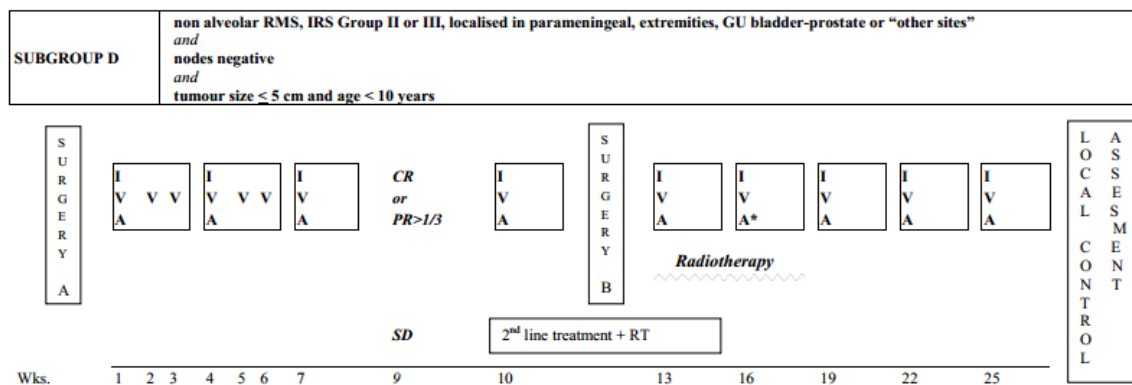


- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (max. single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.
- * Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.

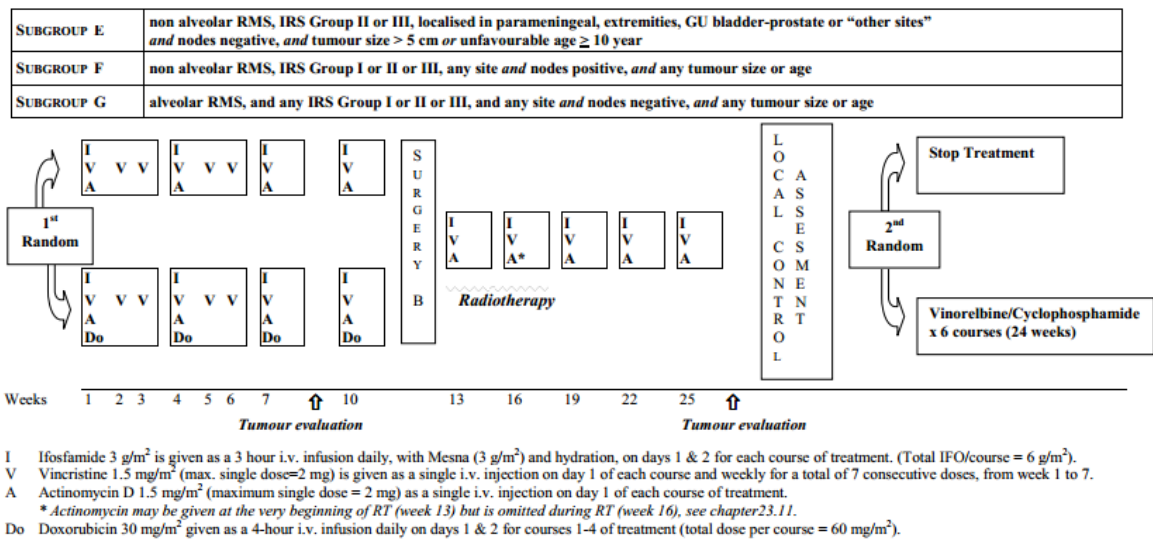
Note: Patients with favourable age (< 10 years) and tumour ≤ 5 cm at diagnosis, who achieve the complete remission after the initial treatment (3 courses of IVA + surgery) have two options:

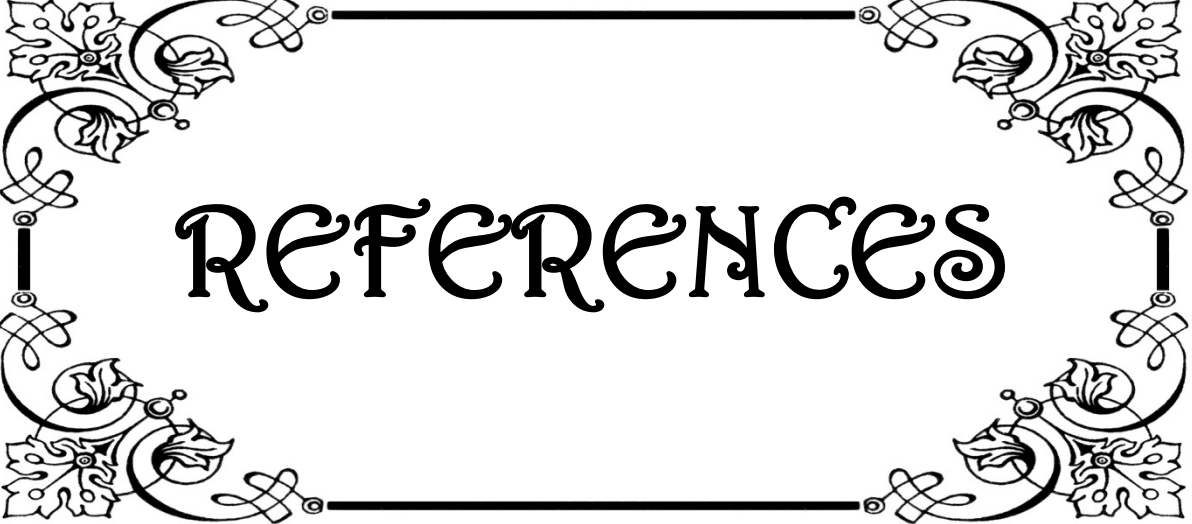
- **Option A:** patients will receive 6 courses of IVA without radiotherapy.

- **Option B:** patients will receive 6 courses of IVA without radiotherapy only if the CR has been obtained through a secondary operation (histologically CR). Otherwise they will be treated as patients in CR with unfavourable features. **NOTE:** The German (CWS), the Italian (STSC) and the Spanish Group do recommend option B.



- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (max. single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly, for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course.
- * Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.





REFERENCES

1. **D'Andon .A, Hartmann. O, Vassal. G.**
Tumeurs mésenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles.
Institut Gustave Roussy. 2003 Mai: 1–14
2. **Zafad S, M. Harif, S. Benchekroun et collaborateurs.**
Les rhabdomyosarcome de l'enfant.
Esp. Médicale. 2002; 9(80): 96–98
3. **Sommelet D, Pinkerton R, Brunat–Mentigny M, Farsi F et al.**
Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of rhabdomyosarcoma (RMS) and other soft tissue sarcoma in children.
Federation of the French Cancer Centers.French Society of Pediatric Oncology. Bull Cancer 1998; 85: 1015–42.
4. **Pizzo, Philip A., Poplack, David G.**
Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma.
Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th Edition2006:971–996
5. **Guido Pastore, Rafael Peris–Bonet, Modesto Carli et al.**
Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project.
E.J.C 2006; 42:2136–2149
6. **Christophe Bergeron, Dominique Ranchere–Vince, Perrine Berard–Marec.**
Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant.
Bulletin de cancer. 2002 Janvier; 89 (1): 108–112
7. **Xiaoli Ma, Don sheng Huang, Weighing Zhao, Liming Sun, Hao Xiong, Yi Zhang, Mei Jin, Dawei Zhang, Cheng Huang, Huanmin Wang, Weiping Zhang, Ning Sun, Lejian He, Jingyan Tang.**
Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a ten–year retrospective multicenter study
Int J ClinExp Med 2015;8(10):17196–17205

8. **Aung L, Soe TA, Chang KT, Quah TC.**
Singapore rhabdomyosarcoma (RMS) experience: shall we change our practice?
Ann Acad Med Singapore, FEB 2014. 4352°/ 86–95.
9. **Thèse de Chagdali A. les tumeurs mésenchymateuses malignes de l'enfant.**
A propos de 34 cas : expérience du service d'Hémo-oncologie pédiatrique de l'Hôpital d'enfant de rabat.
Soutenue le 28/1/1993.
10. **Tarek Shouman, Ihab El-Kest, 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., 2005 June Vol. 17, No. 2: 67–75
11. **Hessissen L, Kanouni L, Kili A, Nachef MN, El Khorassani M, Benjaafar N, Khattab M, El Gueddari Bel K.**
Pediatric rhabdomyosarcoma in Morocco.
Pediatr Blood Cancer 2010; 54: 25–28.
12. **Stiller CA, Parkin DM.**
International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas.
Paediatr Perinat Epidemiol 1994;8: 107–19.
13. **Farzad Company, Mohammad Pedram, Nazila Rezaei.**
Clinical Characteristics and the Prognosis of Childhood Rhabdomyosarcoma in 60 Patients treated at a Single Institute.
ActaMedicalranica 2011; 49(4): 219–224.
14. **M. A. Badr, Y. A. Al-Tonbary, A. K.Mansour, T. H. Hassan, M. R. Beshir, A. Darwish, R. A. El-Ashry.**
Epidemiological Characteristics and Survival Studies of Rhabdomyosarcoma in East Egypt: A Five-Year Multicenter Study
International Scholarly Research Network, ISRN Oncology, Volume 2012, Article ID 674523, 8 pages

15. **B. J. Brown & A. O. Oluwasola.**
Childhood rhabdomyosarcoma in Ibadan, Nigeria: 1984–2003.
Annals of Tropical Paediatrics. 2006; 26: 349–355

16. **Hisham H., ABD EL–AAL., EmmadE. 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):51–60

17. **Eduardo A. Perez, M.D., Noor Kassira, M.D., Michael C. Cheung, M.D., Leonidas G. Koniaris, M.D., Holly L. Neville, M.D., and Juan E. Sola, M.D.**
Association For Academic Surgery Rhabdomyosarcoma in Children: A SEER Population Based Study
Journal of Surgical Research 170, e243–e251 (2011)

18. **Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A, et al.**
Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee (representing the Children’s Cancer Study Group, the Pediatric Oncology Group, the United Kingdom Children’s Cancer Study Group and the Pediatric Intergroup Statistical Center).
Med Pediatr Oncol 1988; 16:33–9.

19. **Hennekam RC.**
Costello syndrome: an overview.
Am J Med Genet 2003; 117C:42–8.

20. **Miller RW, Rubinstein JH.**
Tumors in Rubinstein–Taybi syndrome.
Am J Med Genet 1995; 56:112–5.

21. **Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al.**
Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV.
J Pediatr 2004; 144:666–668.

22. **Hartley AL, Birch JM, Blair V, et al.**
Patterns of cancer in the families of children with soft tissue sarcoma.
Cancer 1993; 72: 923–930.

23. **Goldberg, N.S. and Collins, F.S**
The hunt for the neurofibromatosis gene.
Arch. Dermatol. 127, 1705–1707. (1991).

24. **Matsui, I., Tanimura, M., Kobayashi, N., Sawada, T., Nagahara, N., and Akatsuka, J.**
Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer.
Cancer 72, 2746–2754. (1993).

25. **Li, F.P. and Fraumeni, J.F., Jr.**
Soft tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome
Ann Intern. Med. 71, 747–752. (1969)

26. **Diller, L., Sexsmith, E., Gottlieb, A., Li, F.P., and Malkin, D.**
Germline p53 mutations are frequently detected in young children with
rhabdomyosarcoma
J. Clin. Invest 95, 1606–1611. (1995).

27. **Smith, A.C., Squire, J.A., Thorner, P., Zielenska, M., Shuman, C., Grant, R., Chitayat, D.,
Nishikawa, J.L., and Weksberg, R.**
Association of alveolar rhabdomyosarcoma with the Beckwith Wiedemann syndrome.
Pediatr. Dev. Pathol. 4, 550–558. (2001).

28. **Reik, W., Brown, K.W., Slatyer, R.E., Sartori, P., Elliott, M., and Maher, E.R.**
Allelic methylation of H19 and IGF2 in the Beckwith Wiedemann syndrome. Hum.
Mol. Genet. 3, 1297–1301. (1994).

29. **Hartley AL, Birch JM, Blair V, et al.**
Foetal loss and infant deaths in families of children with soft-tissue sarcoma.
Int J Cancer 1994; 56: 646–649.

30. **Gripp,K.W., Scott,C.I., Jr., Nicholson,L., McDonald McGinn,D.M., Oze-ran,J.D., Jones,M.C., Lin,A.E., and Zackai,E.H.**
Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol.
Am. J. Med. Genet. 108, 80–87. (2002).
31. **Aoki,Y., Niihori,T., Kawame,H., Kurosawa,K., Ohashi,H., Tanaka,Y., Filocamo,M., Kato,K., Suzuki,Y. Kure,S., and Matsubara,Y.**
Germlin mutations in HRAS proto oncogene cause Costello syndrome.
Nat. Genet. 37, 1038–1040. (2005)
32. **Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FM, et al.**
Parents use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children.
Can-cer Causes Control 1993; 4:217–224.
33. **P. Philippe–Chomette D, Orbach Y, Aigrain et collaborateurs. Rhabdomyosarcomes du sinus urogénital de l'enfant.**
Annales d'urologie 2006 ; 40 : 280–296
34. **Horn, R.C. and Enterline, H.**
Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases.
Cancer 11, 181–199. (1958).
35. **La classification cyto–histologique de Palmer en 1978.**
36. **Caillaud,J.M., Gerard Marchant,R., Marsden,H.B., van Unnik,A.J., Rodary,C., Rey,A., and Flamant,F.**
Histopathological classification of childhood rhabdomyosarcoma: a report from the International Society of Pediatric Oncology pathology panel.
Med. Pediatr. Oncol. 17, 391–400. (1989).
37. **Parham, D.M.**
Pathologic classification of rhabdomyosarcomas□ and correlations with molecular studies
Mod.Pathol. 14, 506–514. (2001).

38. **Newton,W.A., Jr., Gehan,E.A., Webber,B.L., Marsden,H.B., van Unnik,A.J., Hamoudi,A.B., Tsokos,M.G., Shimada,H., Harms,D., Schmidt,D**
Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas.Pathologic aspects and proposal for a new classification an Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.
Cancer 76, 1073–1085. (1995).
39. **Merlino,G. and Helman,L.J.**
Rhabdomyosarcoma working out the pathways.
Oncogene 18, 5340–5348. (1999).
40. **Wexler,L.H., Meyer,W.H., and Helman,L.J.**
Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas
Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th Edition). (2006).
41. **Cavazzana AO, Schmidt D, Ninofo V et al,**
Spindle cell rhabdomyosarcoma.A prognostically favorable variant of rhabdomyosarcoma.
Am J Surg Pathol, 1992, 16: 229–235.
42. **DrElhamdaoui, drhakkou**
laboratoired'anatomopathologie : Zohorelhadaikelkobra
43. **Richard B. Womer, Frederic G. Barr, and Corrine M. Linardic,**
Rhabdomyosarcoma, 2015, chapitre 59.
44. **Tsokos,M.G., Webber,B.L., Parham,D.M., Wesley,R.A., Miser,A.,Miser,J.S., Etcubanas,E., Kinsella,T., Grayson,J., Glatstein,E .**
Rhabdomyosarcoma. A new classification scheme related to prognosis.
Arch. Pathol. Lab Med. 116, 847–855. (1992).
45. **Chantal Kalifa, Odile Oberlin, François Pein, Olivier Hartmann, Jean Lemerle.**
Cancer de l'enfant , 2008
46. **Louise galmiche.**
Prise en charge anatomo–pathologique des tumeurs pédiatriques, 2017

- 47. Molenaar,W.M., Oosterhuis,J.W., Oosterhuis,A.M., and Ramaekers,F.C.**
Mesenchymal and muscle specific intermediate filaments (vimentin and desmin) in relation to differentiation in childhood rhabdomyosarcomas.
Hum. Pathol. 16, 838–843. (1985).
- 48. Kumar,S., Perlman,E., Harris,C.A., Raffeld,M., and Tsokos,M.**
Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin embedded tissues.
Mod.Pathol.13,988–993. (2000).
- 49. Raffaella A. Morotti, Kathleen K. Nicol, 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; 30:962–968
- 50. Scrable,H., Witte,D., Shimada,H., Seemayer,T., Sheng,W.W., Soukup,S., Koufos,A., Houghton,P., Lampkin,B., and Cavenee,W.**
Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma.Genes Chromosomes.
Cancer 1, 23–35. (1989).
- 51. Winqvist,R., Mannermaa,A., Alavaikko,M., Blanco,G., Taskinen,P.J., Kiviniemi,H., Newsham,I., and Cavenee,W.n**
Refinement of regional loss of heterozygosity for chromosome 11p15.5 in human breast tumors.
Cancer Res. 53, 4486–4488. (1993).
- 52. Anderson,J., Gordon,A., McManus,A., Shipley,J., and Pritchard Jones,K.**
Disruption of imprinted genes at chromosome region 11p15.5 in paediatric rhabdomyosarcoma.
Neoplasia. 1, 340–348. (1999a).
- 53. Werner,H. and Le Roith D.**
The insulin like growth factor receptor signaling pathways are important for tumorigenesis and inhibition of apoptosis.
Crit Rev. Oncog. 8, 7–92. (1997).

54. **Zhan,S., Shapiro,D.N., and Helman,L.J.**
Activation of an imprinted allele of the insulin like growth factorII gene implicated in rhabdomyosarcoma.
J. Clin. Invest 94, 445–448. (1994).
55. **Williamson,D., Missiaglia,E., de,R.A., Pierron,G., Thuille,B., Palenzuela,G., Thway,K., Orbach,D., Lae,M., Freneaux,P., Pritchard Jones,K., Oberlin,O., Shipley,J., and Delattre,O.**
Fusion gene negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma.
J. Clin. Oncol. 28,2151–2158.(2010).
56. **Hayashi,Y., Inaba,T., Hanada,R., and Yamamoto,K.**
Translocation 2;8 in a congenital rhabdomyosarcoma.
Cancer Genet.Cytogenet. 30, 343–345. (1988).
57. **Ho,R.H., Johnson,J., Dev,V.G., and Whitlock,J.A.**
A novel t(2;20)(q35;p12) in embryonal rhabdomyosarcoma.
Cancer Genet.Cytogenet. 151, 73–77. (2004).
58. **Hosoi,H., Kakazu,N., Konishi,E., Tsuchihashi,Y., Hada,S., Amaya,E., Nakabayahi,Y., Misawa Furihata,A., TabataMaruyama,H., Iehara,T., Sugimoto,T., Yamane,H., Yamasaki,M., Shiwaku,K., Yanagisawa,A., Ono,M., Tokiwa,K., Iwai,N., Hashiba,M., Abe,T., and Sawada,T.**
A novel PAX3 rearrangement in embryonal rhabdomyosarcoma.
Cancer Genet.Cytogenet. 189, 98–104. (2009).
59. **Davis,A.M., Bell,R.S., and Goodwin,P.J. TurcCarel,C., Lizard Nacol,S., Justrabo,E., Favrot,M., Philip,T., and Tabone,E.**
Consistent chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma.
Cancer Genet.Cytogenet.19,361–362. (1986).
60. **Barr,F.G., Galili,N., Holick,J., Biegel,J.A., Rovera,G., and Emanuel,B.S.**
Rearrangement of the PAX3 paired box gene in the paediatric solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma.
Nat. Genet. 3, 113–117. (1993).

61. **Biegel,J.A., Meek,R.S., Parmiter,A.H., Conard,K., and Emanuel,B.S. (1991).** Chromosomal translocation t(1;13)(p36;q14) in a case of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes. Cancer* 3, 483–484.

62. **Davis,A.M.,Bell,R.S.,andGoodwin,P.J.**
Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review.
J. Clin. Oncol. 12, 423–431. (1994a).

63. **Barr,F.G., Qualman,S.J., Macris,M.H., Melnyk,N., Lawlor,E.R., Strzelecki,D.M., Triche,T.J., Bridge,J.A., and Sorensen,P.H.**
Genetic heterogeneity in the alveolar rhabdomyosarcoma subset without typical gene fusions.
Cancer Res. 62, 4704–4710. (2002).

64. **Wachtel,M., Dettling,M., Koscielniak,E., Stegmaier,S., Treuner,J., Simon Klingenstein,K., Buhlmann,P., Niggli,F.K., and Schafer,B.W.**
Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2)(q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1.
Cancer Res. 64, 5539–5545.(2004).

65. **Sumegi,J., Streblow,R., Frayer,R.W., Dal,C.P., Rosenberg,A., MeloniEhrig,A., and Bridge,J.A.**
Recurrent t(2;2) and t(2;8) translocations in rhabdomyosarcoma without the canonical PAX FOXO1 fuse PAX3 to members of the nuclear receptor transcriptional coactivator family. *Genes Chromosomes.*
Cancer 49, 224–236. (2010).

66. **Liu,J., Guzman,M.A., Pezanowski,D., Patel,D., Hauptman,J., Keisling,M., Hou,S.J., Papenhausen,P.R., Pascasio,J.M., Punnett,H.H., Halligan,G.E., and de Chadarevian,J.P.**
FOXO1FGFR1 fusion and amplification in a solid variant of alveolar rhabdomyosarcoma.
Mod.Pathol. 24, 1327–1335. (2011).

67. **Epstein,J.A., Lam,P., Jepeal,L., Maas,R.L., and Shapiro,D.N.**
Pax3 inhibits myogenic differentiation of cultured myoblast cells.
J. Biol. Chem. 270, 11719–11722. (1995).

68. **Scheidler,S., Fredericks,W.J., Rauscher,F.J., III, Barr,F.G., and Vogt,P.K.**
The hybrid PAX3–FKHR fusion protein of alveolar rhabdomyosarcoma transforms fibroblasts in culture.
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 93, 9805–9809. (1996).
69. **Hollenbach,A.D., Sublett,J.E., McPherson,C.J., and Grosveld,G.**
The Pax3–FKHR oncoprotein is unresponsive to the Pax3–associated repressor hDaxx.
EMBO J. 18, 3702–3711. (1999).
70. **Margue,C.M., Bernasconi,M., Barr,F.G., and Schafer,B.W.**
Transcriptional modulation of the anti-apoptotic protein BCL-XL by the paired box transcription factors PAX3 and PAX3/FKHR.
Oncogene 19, 2921–2929. (2000).
71. **Anderson,J., Ramsay,A., Gould,S., and Pritchard Jones,K.**
PAX3–FKHR induces morphological change and enhances cellular proliferation and invasion in rhabdomyosarcoma.
Am. J. Pathol. 159, 1089–1096. (2001).
72. **Wang,W., Slevin,M., Kumar,S., and Kumar,P.**
The cooperative transforming effects of PAX3–FKHR and IGF–II on mouse myoblasts.
Int. J. Oncol. 27, 1087–1096. (2005).
73. **Miller,P.J. and Hollenbach,A.D.**
The oncogenic fusion protein Pax3–FKHR has a greater post– translational stability relative to Pax3 during early myogenesis.
Biochim.Biophys.Acta 1770, 1450– 1458. (2007).
74. **Roeb,W., Boyer,A., Cavenee,W.K., and Arden,K.C.**
Guilt by association: PAX3–FOXO1 regulates gene expression through selective destabilization of the EGR1 transcription factor.
Cell Cycle 7, 837–841. (2008).

75. **Keller,C., Arenkiel,B.R., Coffin,C.M., El-Bardeesy,N., DePinho,R.A., and Capecchi,M.R.**
Alveolar rhabdomyosarcomas in conditional Pax3:Fkhr mice: cooperativity of Ink4a/ARF and Trp53 loss of function.
Genes Dev. 18, 2614–2626. (2004).
76. **Lagutina,I., Conway,S.J., Sublett,J., and Grosveld,G.C.**
Pax3–FKHR knock-in mice show developmental aberrations but do not develop tumors.
Mol. Cell Biol. 22, 7204–7216. (2002).
77. **Sherr,C.J.**
Principles of tumor suppression.
Cell 116, 235–246. (2004).
78. **Kruse,J.P. and Gu,W.**
Modes of p53 regulation.
Cell 137, 609–622. (2009).
79. **Wade,M., Wang,Y.V., and Wahl,G.M.**
The p53 orchestra: Mdm2 and Mdmx set the tone.
Trends Cell Biol. 20, 299–309. (2010).
80. **Kusafuka,T., Fukuzawa,M., Oue,T., Komoto,Y., Yoneda,A., and Okada,A.**
Mutation analysis of p53 gene in childhood malignant solid tumors.
J. Pediatr. Surg. 32, 1175–1180. (1997).
81. **Yoo,J., Lee,H.K., Kang,C.S., Park,W.S., Lee,J.Y., and Shim,S.I.**
P53 gene mutations and p53 protein expression in human soft tissue sarcomas.
Arch. Pathol. Lab Med. 121, 395–399. (1997).
82. **Keleti,J., Quezado,M.M., Abaza,M.M., Raffeld,M., and Tsokos,M.**
The MDM2 oncoprotein is overexpressed in rhabdomyosarcoma cell lines and stabilizes wild-type p53 protein.
Am. J. Pathol. 149, 143–151. (1996).

- 83. Taylor,A.C., Shu,L., Danks,M.K., Poquette,C.A., Shetty,S., Thayer,M.J., Houghton,P.J., and Harris,L.C.**
P53 mutation and MDM2 amplification frequency in pediatric rhabdomyosarcoma tumors and cell lines.
Med. Pediatr. Oncol. 35, 96–103. (2000).
- 84. Takahashi,Y., Oda,Y., Kawaguchi,K., Tamiya,S., Yamamoto,H., Suita,S., and Tsuneyoshi,M.**
Altered expression and molecular abnormalities of cell-cycle-regulatory proteins in rhabdomyosarcoma.
Mod.Pathol. 17, 660–669. (2004).
- 85. Sherr,C.J.**
Cancer cell cycles.
Science 274, 1672–1677. (1996).
- 86. Sherr,C.J. and Weber,J.D.**
The ARF/p53 pathway.Curr.Opin.
Genet. Dev. 10, 94–99. (2000).
- 87. Westermarck,U.K., Wilhelm,M., Frenzel,A., and Henriksson,M.A.**
The MYCN oncogene and differentiation in neuroblastoma.Semin.
Cancer Biol. 21, 256–266. (2011).
- 88. Dias,P., Kumar,P., Marsden,H.B., Gattamaneni,H.R., Heighway,J., and Kumar,S.**
N-myc gene is amplified in alveolar rhabdomyosarcomas (RMS) but not in embryonal RMS.
Int. J. Cancer 45, 593– 596. (1990).
- 89. Driman,D., Thorner,P.S., Greenberg,M.L., Chilton–MacNeill,S., and Squire,J.**
MYCN gene amplification in rhabdomyosarcoma.
Cancer 73, 2231–2237. (1994).
- 90. Pandita,A., Zielenska,M., Thorner,P., Bayani,J., Godbout,R., Greenberg,M., and Squire,J.A.**
Application of comparative genomic hybridization, spectral karyotyping, and microarray analysis in the identification of subtype-specific patterns of genomic changes in rhabdomyosarcoma.
Neoplasia. 1, 262–275. (1999).

- 91. Hachitanda,Y., Toyoshima,S., Akazawa,K., and Tsuneyoshi,M.**
N-myc gene amplification in rhabdomyosarcoma detected by fluorescence in situ hybridization: its correlation with histologic features.
Mod. Pathol. 11, 1222–1227 (1998)..
- 92. Daniel Pissaloux,**
Profils d'expression des microARN dans les sarcomes : des données brutes aux applications cliniques,2012.
- 93. Diamond DA, Breitfeld PP., Bur M., gang D.**
melanoticneuroectodermal tumor of infancy: an important mimicker of paratesticular rhabdomyosarcoma.
J Urol; 1992; 147; 3: 673–675.
- 94. Rodary C, Flamant F,Rey A. et al.**
A report of common critères in childhood rhabdomyosarcoma.
J.Clin.Oncol1987 ; 6 :324–325
- 95. Mohammed Harrif,**
cancer de l'enfant ,
Juillet 2012.
- 96. Christophe Bergeron, Dominique Ranchere–Vince, Perrine Berard–Marec.**
Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant.
Bulletin de cancer. 2002 Janvier ; 89 (1) : 108–112
- 97. Rodary C, Flamant F,Rey A. et al.**
A report of common critères in childhood rhabdomyosarcoma.
J.Clin.Oncol1987 ; 6 :324–325
- 98. Lawrence W Jr, Heyn R, et al.**
Lymphatic metastases with childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.
Cancer 1987;60: 910–5

- 99. Oberlin O, Rey A, Anderson J, et al.**
Treatementof orbital rabdomyosarcoma: survival and late effects of traitement: result of an international workshop.
J Clin Oncol 2001;19: 197–204
- 100. Benk V, Rodary C, Donaldson SS, et al.**
parameningeal rhabdomyosarcoma: results of an international workshop.
Int J Radiat Oncol BiolPhys 1996;36: 533–40
- 101. Hays DM, Raney RB Jr, Lawrence W Jr, et al.**
bladder and prostatic tumors in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS1).
Cancer 1982;50: 1472–82.
- 102. Martelli H, Oberlin O, Rey A, et al.**
Conservatrive treatment for girls with nonmetastatic 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.
- 103. Heyn R, Beltangary 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
- 104. Lanzkowsky.P, M.B.,Ch.B., Sc.D. and collaborators.**
Rhabdomyosarcoma and other soft tissu sarcomas.
Manual of Pediatric Hematology and Oncology third edition : 527–553
- 105. Neville HL, Andrassy RJ, Link MP, et al.**
preoperative staging: prognostic factors and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 4(1991–1997).
J Pediatr Surg 2000;35:317–21.

- 106. Blatt J, Snyderman C, Wollman MR, et al.**
delayed resection in the management of non-orbital rhabdomyosarcoma of the head and neck in childhood.
Med Pediatr Oncol 1997;29:294-8.
- 107. Hays DM, Raney RB, Crist WM, et al.**
secondary surgical procedures to evaluate primary tumor status in patients with chemotherapy responsive stage 3 et 4 sarcomas: a report from the IRS.
J Pediatr Surg 1990;25:1100
- 108. Giovanni Cecchetto, Gianni Bisogno, 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; 110:2561-7.
- 109. American Cancer Society:**
"How is rhabdomyosarcoma staged?" in
http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_rhabdomyosarcoma_staged_53.asp
- 110. C. Haie-Medera,*, R. Mazerona, H. Martellib, O. Oberlinc ,**
Place de la curiethérapie dans les rhabdomyosarcomes pédiatriques (2013)
- 111. JoernTreuner et al,**
EpSSG RMS2005 Protocol(2008)
- 112. Maurer HM, Moon T, Donaldson M, Fernandez C, Gehan EA et al.**
The intergroup rhabdomyosarcoma study :a primary report.
Cancer 1977 ; 40 :2015-26.
- 113. Maurer HM, Beltangardy M, Gehan EA et al .**
The intergroup rhabdomyosarcoma study -I : a final report .
Cancer 1988 ; 61 : 209-20.
- 114. Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al.**
The third intergroup rhabdomyosarcoma study.
J. Clin Oncol 1995 ; 13 :610-30.

- 115. William M. Crist, James R. Anderson, Jane L. Meza et al.**
Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV: Results for Patients With Nonmetastatic Disease.
J Clin Oncol 2001 ; 19:3091–3102.
- 116. Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, 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; 10:146–152.
- 117. Baker KS, Anderson JR, Link MP, et al.**
Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: Results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV.
J Clin Oncol 2000; 18:2427–2434.
- 118. Spunt SL, Smith LM, 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; 10:6072–6079.
- 119. Sandler E, Lyden 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; 37:442–448.
- 120. Breitfeld PP, Lyden 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; 23:225–233.

- 121. Brenda J. Weigel, Elizabeth Lyden, James R. Anderson, William H. Meyer, David M. Parham, David A. Rodeberg, Jeff M. Michalski, Douglas S. Hawkins, and Carola A.S. Arndt,**
Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group,
Journal of clinical oncology, page 105, Janvier 2016
- 122. Flamant F, Rodary C, Voute PA, Otten J.**
Primary treatment of rhabdomyosarcoma in children : trial of the international society of pediatric oncology (SIOP) preliminary results.
Radiotherapy and oncology 1985 ; 3 :227-36.
- 123. Oberlin O, Rodry 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)
- 124. Otten J, Flamant 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) : S30.
- 125. Rousseau P, Flamant 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 : 516-21.
- 126. Michael C.G. Stevens, Annie Rey, 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 ; 23:2618-2628.

127. INC

Essais Cliniques: "Registre des essais cliniques en cancérologie"
http://www.ecancer.fr/v1/index.php?option=com_etudecliniquev2&Itemid=738&task=detailec1&idc=170&lang=1&vers=1

128. N. Ducrey, M. Nenadov-Beck, B. Spahn.

La thérapie actuelle du rhabdomyosarcome orbitaire de l'enfant
J Fr. Ophtalmol., 2002; 25, 3, 298-302

129. Raney RB, Meza J, Anderson JR, et al.

Treatment of children and adolescents with localized parameningeal sarcoma: Experience of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group protocols IRS-II through -IV, 1978-1997.
Med Pediatr Oncol 2002;38: 22-32.

130. Walterhouse DO, Pappo AS, Baker KS, et al.

Rhabdomyosarcoma of the parotid region occurring in childhood and adolescence. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group.
Cancer 2001;92:3135-3146.

131. Paul F. Schouwenburg, MD, PhD, David Kupperman, MD, Frans P. Bakker, et al.

New combined treatment of surgery, radiotherapy, and reconstruction in head and neck rhabdomyosarcoma in children: the amore protocol head neck,
Cancer 1998 Septembre ; 20 :283-292

132. Joeri Buwalda, MD, PhD, Nicole J. Freling et al.

Amore protocol in pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: descriptive analysis of failure patterns Head Neck,
Cancer 2005 ; 27: 390- 396

133. Stephanie E Combs, Wolfgang Behnisch, Andreas E Kulozik et al. Intensity Modulated

Radiotherapy (IMRT) and Fractionated Stereotactic Radiotherapy (FSRT) for children with head-and-neck-rhabdomyosarcoma
BMC Cancer 2007, 7:177

134. **Andrea Ferrari, Michela Casanova, Gianni Bisogno et al.**
Rhabdomyosarcoma in Infants Younger than One Year Old : A Report from the Italian Cooperative Group
Cancer 2003; 97: 2597–604.
135. **Kenji Kashima, Miho Watanabe, Yasuko Sato, Junichi Hata, Nobuya Ishii and Yuko Aoki,**
Inhibition of metastasis of rhabdomyosarcoma by a novel neutralizing antibody to CXC chemokine receptor-4 ,
Cancer Sci 105 (2014) 1343–1350
136. **1Elliot Kahen, Diana Yu, Douglas J. Harrison, Justine Clark, Pooja Hingorani, Christopher L. Cubitt, Damon R. Reed,**
Identification of clinically achievable combination therapies in childhood rhabdomyosarcoma,
Cancer ChemotherPharmacol (2016) 78:313–323
137. **JA Canner, M Sobo, S Ball, B Hutzen, S DeAngelis, W Willis, AW Studebaker, K Ding, S Wang, D Yang and J Lin,**
MI-63: A novel small-molecule inhibitor targets MDM2 and induces apoptosis in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma cells with wild-type p53 ,
British Journal of Cancer (2009) 101, 774 – 781

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون اختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

أطروحة رقم 171

سنة 2017

غرن العضل المخطط عند الطفل في مصلحة سرطان وأمراض الدم للأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 20 / 06 / 2017
من طرف

الآنسة ليلى حبيبي

المزداة في 15 مارس 1991 بمراكش
طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس
لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

غرن العضل المخطط - طفل - موضع - علاج - أمد الحياة

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد

م. أولاد الصياد
أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة

ج. الهودزي
أستاذة في طب الأطفال

السيدة

ح. رايس
أستاذة في علم التشريح المرضي

السيدة

ك. فريجي
أستاذة في جراحة الأطفال

السيد

ع. العمراني
أستاذ مبرز في طب الأشعة

