

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

**ANNEE: 2012**

**THESE N°: 89**

**LE RHABDOMYOSARCOME UTÉROVAGINAL À  
PROPOS DE DEUX CAS**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

**PAR**

**MR. KALLALI ABDELALI**

*Né le 22 aout 1984 à jorf el melha*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** rhabdomyosarcome – vagin – utérus – Enfant

**JURY**

**Mr.M. N. BENHMAMOUCHE**

Professeur de chirurgie pédiatrique

**PRESIDENT**

**Mr. KISSRA MONIR**

Professeur de chirurgie pédiatrique

**RAPPORTEUR**

**Mr. ABDELHAK MBARK**

Professeur de chirurgie pédiatrique

**Mme. CHAT LATIFA**

Professeur en radiologie

**Mr. CHENGUETI ANSARI Anas**

Professeur en gynécologie obstétrique

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمنا  
إنك أنت العظيم الخليم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ الرَّحْمَنُ الْعَظِيمُ





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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

***PROFESSEURS :***

**Février,Septembre,Décembre1973**

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**JanvrietDécembre1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Mars,AvriletSeptembre1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

**MaietOctobre1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie  
7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALIM Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor\*
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

Décembre 1988

- |                                     |                          |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique    |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida              | Radiologie               |
| 46. Pr. FAIK Mohamed                | Urologie                 |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed              | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida*             | Médecine Interne         |

Décembre 1989, Janvier et Novembre 1990

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed                 | Médecine Interne         |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed                   | Médecine Interne         |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*               | Radiologie               |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali      | Cardiologie              |
| 53. Pr. CHAD Bouziane                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid                   | Pathologie Chirurgicale  |
| 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH | Pédiatrique              |
| 56. Pr. HACHIM Mohammed*                | Médecine-Interne         |
| 57. Pr. HACHIMI Mohamed                 | Urologie                 |
| 58. Pr. KHARBACH Aïcha                  | Gynécologie -Obstétrique |
| 59. Pr. MANSOURI Fatima                 | Anatomie-Pathologique    |
| 60. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda     | Neurologie               |
| 61. Pr. SEDRATI Omar*                   | Dermatologie             |
| 62. Pr. TAZI Saoud Anas                 | Anesthésie Réanimation   |

Février, Avril, Juillet et Décembre 1991

- |  |  |
|--|--|
| 63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia              | Anatomie-Pathologique                          |
| 64. Pr. ATMANI Mohamed*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim               | Anesthésie Réanimation                         |
| 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM         | Néphrologie                                    |
| 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader             | Chirurgie Générale                             |
| 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad            | Hématologie                                    |
| 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  | Chirurgie Générale                             |
| 70. Pr. BENSOUDA Yahia                   | Pharmacie galénique                            |
| 71. Pr. BERRAHO Amina                    | Ophtalmologie                                  |
| 72. Pr. BEZZAD Rachid                    | Gynécologie Obstétrique                        |
| 73. Pr. CHABRAOUI Layachi                | Biochimie et Chimie                            |
| 74. Pr. CHANA El Houssaine*              | Ophtalmologie                                  |
| 75. Pr. CHERRAH Yahia                    | Pharmacologie                                  |
| 76. Pr. CHOKAIRI Omar                    | Histologie Embryologie                         |
| 77. Pr. FAJRI Ahmed*                     | Psychiatrie                                    |
| 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*          | Chirurgie Générale                             |
| 79. Pr. KHATTAB Mohamed                  | Pédiatrie                                      |
| 80. Pr. NEJMI Maati                      | Anesthésie-Réanimation                         |
| 81. Pr. OUAALINE Mohammed*               | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie                                  |

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
85. Pr. BENOUDA Amina
86. Pr. BENSOUA Adil
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
89. Pr. CHRAIBI Chafiq
90. Pr. DAOUDI Rajae
91. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
94. Pr. FELLAT Rokaya
95. Pr. GHAFIR Driss\*
96. Pr. JIDDANE Mohamed
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
101. Pr. AL BAROUDI Saad
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
104. Pr. BENJELLOUN Samir
105. Pr. BEN RAIS Nozha
106. Pr. CAOUI Malika
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
109. Pr. EL AOUAD Rajae
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
111. Pr. EL HASSANI My Rachid
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
115. Pr. ESSAKALI Malika
116. Pr. ETTAYEBI Fouad
117. Pr. HADRI Larbi\*
118. Pr. HASSAM Badredine
119. Pr. IFRINE Lahssan
120. Pr. JELTHI Ahmed
121. Pr. MAHFOUD Mustapha
122. Pr. MOUDENE Ahmed\*
123. Pr. OULBACHA Said

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

- |                                       |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| 124. Pr. RHRAB Brahim                 | Gynécologie –Obstétrique    |
| 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie                |
| 126. Pr. SLAOUI Anas                  | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars1994

- |                                 |                            |
|---------------------------------|----------------------------|
| 127. Pr. ABBAR Mohamed*         | Urologie                   |
| 128. Pr. ABDELHAK M'barek       | Chirurgie – Pédiatrique    |
| 129. Pr. BELAIDI Halima         | Neurologie                 |
| 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane    | Gynécologie Obstétrique    |
| 131. Pr. BENTAHILA Abdelali     | Pédiatrie                  |
| 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  | Gynécologie – Obstétrique  |
| 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  | Traumatologie – Orthopédie |
| 134. Pr. CHAMI Ilham            | Radiologie                 |
| 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophthalmologie             |
| 136. Pr. EL ABBADI Najia        | Neurochirurgie             |
| 137. Pr. HANINE Ahmed*          | Radiologie                 |
| 138. Pr. JALIL Abdelouahed      | Chirurgie Générale         |
| 139. Pr. LAKHDAR Amina          | Gynécologie Obstétrique    |
| 140. Pr. MOUANE Nezha           | Pédiatrie                  |

Mars1995

- |  |  |
|--|--|
| 141. Pr. ABOUQUAL Redouane               | Réanimation Médicale                           |
| 142. Pr. AMRAOUI Mohamed                 | Chirurgie Générale                             |
| 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz               | Gynécologie Obstétrique                        |
| 144. Pr. BARGACH Samir                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 145. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*             | Urologie                                       |
| 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha               | Gastro-Entérologie                             |
| 147. Pr. CHAARI Jilali*                  | Médecine Interne                               |
| 148. Pr. DIMOU M'barek*                  | Anesthésie Réanimation                         |
| 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation                         |
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas               | Chirurgie Générale                             |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila         | Oto-Rhino-Laryngologie                         |
| 152. Pr. FERHATI Driss                   | Gynécologie Obstétrique                        |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil                  | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid*                 | Cardiologie                                    |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed     | Urologie                                       |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa                  | Ophthalmologie                                 |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz                   | Radiothérapie                                  |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia            | Ophthalmologie                                 |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader*                | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale      |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz               | Génétique                                      |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali              | Réanimation Médicale                           |

Décembre1996

- |                        |            |
|------------------------|------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
|------------------------|------------|

163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

#### Novembre1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdeselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

#### Novembre1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie

204. Pr. LAZRAC Khalid ( M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre1998

205. Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

206. Pr. KHATOURI ALI\*

Cardiologie

207. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

Janvier2000

208. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

209. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

210. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophthalmologie

211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

213. Pr. CHAOUI Zineb

Ophthalmologie

214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

216. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

218. Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

219. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

220. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

222. Pr. ISMAILI Hassane\*

Traumatologie Orthopédie

223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Anesthésie-Réanimation

225. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre2000

227. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

229. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

230. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophthalmologie

232. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

234. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

235. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

236. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*

Rhumatologie

238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

239. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

241. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

242. Pr. MAFTAH Mohamed\*

Neurochirurgie

243. Pr. MAHASSINI Najat  
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
 245. Pr. NASSIH Mohamed\*  
 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Anatomie Pathologique  
 Pédiatrie  
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
 Neurologie

Décembre2001

247. Pr. ABABOU Adil  
 248. Pr. AOUAD Aicha  
 249. Pr. BALKHI Hicham\*  
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed  
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria  
 252. Pr. BENAMAR Loubna  
 253. Pr. BENAMOR Jouda  
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane  
 255. Pr. BENNANI Rajae  
 256. Pr. BENOUACHANE Thami  
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil  
 258. Pr. BERRADA Rachid  
 259. Pr. BEZZA Ahmed\*  
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
 263. Pr. CHAT Latifa  
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia  
 265. Pr. DAALI Mustapha\*  
 266. Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed  
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
 270. Pr. EL MADHI Tarik  
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed  
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
 274. Pr. ETTAIR Said  
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
 276. Pr. GOURINDA Hassan  
 277. Pr. HRORA Abdelmalek  
 278. Pr. KABBAJ Saad  
 279. Pr. KABIRI EL Hassane\*  
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
 281. Pr. LEKEHAL Brahim  
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
 283. Pr. MEDARHRI Jalil  
 284. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
 285. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Pneumo-phtisiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Pédiatrie  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie-Réanimation  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie Clinique  
 Chirurgie Générale

- |                                     |                                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 286. Pr. NABIL Samira               | Gynécologie Obstétrique           |
| 287. Pr. NOUINI Yassine             | Urologie                          |
| 288. Pr. OUALIM Zouhir*             | Néphrologie                       |
| 289. Pr. SABBAH Farid               | Chirurgie Générale                |
| 290. Pr. SEFIANI Yasser             | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
| 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia | Pédiatrie                         |
| 292. Pr. TAZI MOUKHA Karim          | Urologie                          |

Décembre 2002

- |   |   |
|---|---|
| 293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*         | Anatomie Pathologique                   |
| 294. Pr. AMEUR Ahmed *                    | Urologie                                |
| 295. Pr. AMRI Rachida                     | Cardiologie                             |
| 296. Pr. AOURARH Aziz*                    | Gastro-Entérologie                      |
| 297. Pr. BAMOU Youssef *                  | Biochimie-Chimie                        |
| 298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*             | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 299. Pr. BENBOUAZZA Karima                | Rhumatologie                            |
| 300. Pr. BENZEKRI Laila                   | Dermatologie                            |
| 301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*               | Gastro-Entérologie                      |
| 302. Pr. BERNOUSSI Zakiya                 | Anatomie Pathologique                   |
| 303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya          | Psychiatrie                             |
| 304. Pr. CHOHO Abdelkrim *                | Chirurgie Générale                      |
| 305. Pr. CHKIRATE Bouchra                 | Pédiatrie                               |
| 306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair | Chirurgie Pédiatrique                   |
| 307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed                 | Urologie                                |
| 308. Pr. EL BARNOUSSI Leila               | Gynécologie Obstétrique                 |
| 309. Pr. EL HAOURI Mohamed *              | Dermatologie                            |
| 310. Pr. EL MANSARI Omar*                 | Chirurgie Générale                      |
| 311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid              | Chirurgie Générale                      |
| 312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai             | Gynécologie Obstétrique                 |
| 313. Pr. HADDOUR Leila                    | Cardiologie                             |
| 314. Pr. HAJJI Zakia                      | Ophtalmologie                           |
| 315. Pr. IKEN Ali                         | Urologie                                |
| 316. Pr. ISMAEL Farid                     | Traumatologie Orthopédie                |
| 317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*               | Traumatologie Orthopédie                |
| 318. Pr. KRIOULE Yamina                   | Pédiatrie                               |
| 319. Pr. LAGHMARI Mina                    | Ophtalmologie                           |
| 320. Pr. MABROUK Hfid*                    | Traumatologie Orthopédie                |
| 321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*          | Gynécologie Obstétrique                 |
| 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*          | Cardiologie                             |
| 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid              | Traumatologie Orthopédie                |
| 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*              | Médecine Interne                        |
| 325. Pr. OUJILAL Abdelilah                | Oto-Rhino-Laryngologie                  |
| 326. Pr. RACHID Khalid *                  | Traumatologie Orthopédie                |
| 327. Pr. RAISS Mohamed                    | Chirurgie Générale                      |
| 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*    | Pneumophtisiologie                      |

329. Pr. RHOU Hakima  
 330. Pr. SIAH Samir \*  
 331. Pr. THIMOU Amal  
 332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique

**PROFESSEURSAGREGES:**

Janvier2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan  
 335. Pr. AMRANI Mariam  
 336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 337. Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 338. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 340. Pr. BOULAADAS Malik  
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 342. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 343. Pr. CHERRADI Nadia  
 344. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 348. Pr. HACHI Hafid  
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 351. Pr. KHABOUZE Samira  
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 353. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 354. Pr. MOUGHIL Said  
 355. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 356. Pr. SAADI Nozha  
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 358. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 359. Pr. TIJAMI Fouad  
 360. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah  
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 364. Pr. ALLALI Fadoua  
 365. Pr. AMAR Yamama  
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 367. Pr. AZIZ Noureddine\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie

368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

#### AVRIL2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie

443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

### Octobre2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
 466. Pr. SELKANE Chakir \*  
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*  
 469. Pr. EL ABSI Mohamed  
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader \*  
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 473. Pr. GHARIB Noureddine  
 474. Pr. TABERKANET Mustafa \*  
 475. Pr. ISMAILI Nadia  
 476. Pr. MASRAR Azlarab  
 477. Pr. RABHI Monsef \*  
 478. Pr. MRABET Mustapha \*  
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine \*  
 480. Pr. SEFFAR Myriame  
 481. Pr. LOUZI Lhoussain \*  
 482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie  
 Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie

484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

### Mars2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne

Pr. ENNIBI Khalid \*  
Pr. EL OUENNASS Mostapha  
Pr. ZOUHAIR Said\*  
Pr. L'kassimi Hachemi\*  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AGADR Aomar \*  
Pr. KARBOUBI Lamy  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. BASSOU Driss \*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha \*  
Pr. KADI Said \*

Médecine interne  
Microbiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Neuro-chirurgie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Rhumatologie  
Traumatologie orthopédique  
Traumatologie orthopédique

#### Octobre2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. KANOUNI Lamy  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. BOUSSIF Mohamed\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. RAISSOUNI Zakaria\*  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Médecine interne  
Gastro entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie réanimation  
Radiothérapie  
Radiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Médecine aérologique  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Ophtalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**  
**PROFESSEURS**

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia             | Physiologie                            |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima          | Biochimie                              |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM                | Pharmacologie                          |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  | Histologie-Embryologie                 |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed              | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz         | Applications Pharmaceutiques           |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed             | Génétique Humaine                      |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed          | Microbiologie                          |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie                              |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie                            |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha            | Chimie Analytique                      |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen         | Pharmacognosie                         |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader          | Zootecnie                              |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas     | Pharmacologie                          |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed          | Chimie Organique                       |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine          |  |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae              | Biochimie                              |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine       | Biologie                               |
| 19. Pr. REDHA Ahlam                | Biochimie                              |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique                       |
| 21. Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                         |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                          |
| 23. Pr. ZELLOU Amina               | Chimie Organique                       |

\* *Enseignants Militaires*



# Dédicaces

*Toutes les lettres*

*ne sauraient trouver les mots qu'il faut....*

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

*Aussi, c'est tout simplement que...*

*✿ Je dédie cette thèse à.... ✍*



*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A MES TRÈS CHERS PARENTS :*

*Pour votre inéluctable patience et pour tous les efforts que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être.*

*Rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez enduré durant mes longues années d'études.*

*C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis aujourd'hui.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que vous m'avez donné.*

*Puisse ALLAH vous accorder sante, bonheur et longue vie.*

*A mes êtres chers, je vous témoigne mon profond amour et mes amour et respects les plus dévoués.*

*A mes CHERS FRÈRES ibrahim ETahmed et MES CHERES  
SŒURS : aziza ET khadija.*

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

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

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

*MES CHERS AMIS ET COLLEGUES :*

*Sanae , meriem, houda, hind, soukaina, chakir, Najib, Youssef,  
Ahmed, Amine, Brahim, Issam, Issam.*

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

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

*Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité.*

*A tous ceux qui me sont cher et que j'ai omis de citer.*

*A tous ceux qui ont pour mission cette tâche de soulager  
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être  
physique, psychique et social.*



# Remerciement

*-A notre maître, Rapporteur de thèse Monsieur le Professeur*

*Monir KISRA*

*Professeur agrégé de chirurgie pédiatrique.*

*Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.*

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.*

*-A notre maitre, Président de thèse, Monsieur le Professeur*

*BENHMAMMOUCH Mohammed Najib*

*Professeur de chirurgie pédiatrique.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

*-A notre maitre et Juge de thèse, Monsieur le professeur*

*Abdelhak MBARK*

*Professeur de chirurgie pédiatrique.*

*Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir parmi les  
membres de notre jury.*

*Veillez accepter nos remerciements et notre admiration pour  
vos qualités d'enseignant et votre compétence.*

*A notre maître et juge de thèse Mme le professeur*

*CHAT latifa*

*Professeur de radiologie*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en  
acceptant de juger ce travail.*

*Veillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect  
et de notre reconnaissance.*

*A notre maître et juge de thèse Mr le professeur*

*CHENGUETI Ansari*

*Professeur de gynécologie obstétrique*

*C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de  
juger ce travail.*

*Veillez croire cher maître à notre très haute considération et  
notre profond respect.*

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>LES RAPPELS .....</b>	<b>3</b>
I.    RAPPEL EMBRYOLOGIQUE : .....	4
A. <i>Stade indifférencié</i> : .....	4
B. <i>Stade différencié</i> : .....	4
C. <i>Différenciation du vagin</i> : .....	5
II.   RAPPEL ANATOMIQUE : .....	7
A. <i>anatomie de l'utérus</i> : .....	7
B. <i>anatomie du col</i> : .....	13
C. <i>Anatomie du vagin</i> : .....	16
<b>MATERIELS &amp; METHODES .....</b>	<b>17</b>
OBSERVATION N° 1 .....	19
OBSERVATION N : 2 .....	29
<b>RESULTATS .....</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>39</b>
I.    ÉPIDÉMIOLOGIE : .....	41
A. <i>Épidémiologie des rhabdomyosarcome</i> : .....	41
B. <i>Épidémiologie des rhabdomyosarcomes utéro vaginaux</i> : .....	43
II.   DIAGNOSTIC DES RHABDOMYOSARCOMES UTEROVAGINAUX : .....	45
A. <i>Circonstances de découverte</i> : .....	45
B. <i>Examen clinique</i> : .....	46
C. <i>Imagerie</i> : .....	47
D. <i>Bilan sanguin</i> : .....	51
E. <i>Diagnostic de certitude</i> : .....	52
F. <i>Diagnostic différentiel</i> : .....	53
III.  CLASSIFICATION : .....	54
A. <i>Classification générale des sarcomes des tissus mous</i> : .....	54
B. <i>Classification des Rhabdomyosarcomes</i> : .....	56
C. <i>Les rhabdomyosarcomes utéro vaginaux</i> : .....	63

IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE : .....	64
A. <i>Stadification pré thérapeutique</i> : .....	64
B. <i>Stadification post opératoire</i> : .....	67
C. <i>Le control systémique :Chimiothérapie:</i> .....	70
D. <i>Le control local:</i> .....	76
E. <i>La conduite thérapeutique</i> : .....	101
F. <i>Éléments pronostics</i> .....	114
V. ÉVOLUTION.....	117
A. <i>Évolution de la survie au cours du temps</i> : .....	117
B. <i>Survie après traitement</i> .....	118
C. <i>Effets secondaires des thérapeutiques</i> .....	121
VI. PATHOGÉNIE.....	127
A. <i>Circonstances favorisantes</i> .....	127
B. <i>Anomalies et altérations génétiques</i> .....	127
VII. LE RHABDOMYOSARCOME NÉONATALE.....	132
VIII. CONCLUSION: .....	133
<b>RESUMES .....</b>	<b>135</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>139</b>

# LISTE DES FIGURES

<b>FIGURE 1</b> .....	<b>6</b>
<b>FIGURE 2</b> .....	<b>6</b>
<b>FIGURE 3 :</b> .....	<b>6</b>
<b>FIGURE 4</b> .....	<b>6</b>
<b>FIGURE 5</b> .....	<b>7</b>
<b>FIGURE 6 :</b> .....	<b>9</b>
<b>FIGURE 7 :</b> .....	<b>10</b>
<b>FIGURE 8 :</b> .....	<b>12</b>
<b>FIGURE 9 :</b> .....	<b>14</b>
<b>FIGURE 10 :</b> .....	<b>15</b>
<b>FIGURE 11 :</b> .....	<b>21</b>
<b>FIGURE 12</b> .....	<b>23</b>
<b>FIGURE 13</b> .....	<b>24</b>
<b>FIGURE 14</b> .....	<b>25</b>
<b>FIGURE 15A</b> .....	<b>26</b>
<b>FIGURE 15B</b> .....	<b>26</b>
<b>FIGURE 16</b> .....	<b>30</b>
<b>FIGURE 17A</b> .....	<b>31</b>
<b>FIGURE 17C</b> .....	<b>31</b>
<b>FIGURE 18</b> .....	<b>33</b>
<b>FIGURE 19</b> .....	<b>34</b>
<b>FIGURE 20</b> .....	<b>35</b>
<b>FIGURE 21.</b> .....	<b>46</b>

<b>FIGURE 22</b> .....	<b>47</b>
<b>FIGURE23 :</b> .....	<b>48</b>
<b>FIGURE 24</b> .....	<b>49</b>
<b>FIGURE 25.</b> .....	<b>50</b>
<b>FIGURE 26</b> .....	<b>50</b>
<b>FIGURE 27:</b> .....	<b>57</b>
<b>FIGURE 28:</b> .....	<b>57</b>
<b>FIGURE 29:</b> .....	<b>58</b>
<b>FIGURE 30:</b> .....	<b>59</b>
<b>FIGURE 31:</b> .....	<b>60</b>
<b>FIGURE 32:</b> .....	<b>62</b>
<b>FIGURE 33.</b> .....	<b>62</b>
<b>FIGURE 34</b> .....	<b>73</b>
<b>FIGURE 35:</b> .....	<b>74</b>
<b>FIGURE 36A</b> .....	<b>78</b>
<b>FIGURE 36 B.</b> .....	<b>78</b>
<b>FIGURE36C</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
<b>FIGURE 37:</b> .....	<b>82</b>
<b>FIGURE38:</b> .....	<b>83</b>
<b>FIGURE38B.</b> .....	<b>86</b>
<b>FIGURE 38A:</b> .....	<b>86</b>
<b>FIGURE39 :</b> .....	<b>88</b>
<b>FIGURE40 :</b> .....	<b>89</b>
<b>FIGURE41 :</b> .....	<b>89</b>
<b>FIGURE 42</b> .....	<b>92</b>

**FIGURE43 : ..... 93**  
**FIGURE 44: ..... 96**  
**FIGURE 45: ..... 97**  
**FIGURE 46 ..... 100**  
**FIGURE 47 ..... 117**  
**FIGURE 48 ..... 118**  
**FIGURE 49 ..... 119**  
**FIGURE 50 ..... 120**  
**FIGURE 52 ..... 129**

## **GLOSSAIRE:**

- RMS : Rhabdomyosarcome TMM: tumeurs mésenchymateuses malignes
- Topo : Topotecan VA : Vincristine, Actinomycine
- IVADo : Ifosfamide, Vincristine, Actinomycine, Doxorubicin
- VAIA : Vincristine, Actinomycin, Ifosfamide, Adriamycin (doxorubicin)
- TDM : Tomodensitométrie
- IRM : Imagerie par resonance magnétique
- NFS : Numération Formule Sanguine
- $\alpha$ FP :  $\alpha$ foeto-protéine VCR : Vincristine
- VNL : Vinorelbine
- IRS : Intergroup rhabdomyosarcoma study
- SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
- MMT4 : Malignant Mesenchymal Tumors
- IVA : Ifosfamide, Vincristine, Actinomycine
- VAC : Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide
- CEVAIE : Epidoxorubicine, Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide, Etoposide
- EPSSG : the European paediatric Soft tissue Sarcoma Study Group
- aRMS : Alveolar Rhabdomyosarcoma
- Carbo : Carboplatine
- CAV : Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine
- CEVAIE Carboplatin, Epirubicin, Vincristine, Actinomycin, Ifosfamide, Etoposide
- CWS : Cooperative Weichteilsarkom Studie
- eRMS : Embryonal Rhabdomyosarcoma
- IFO : Ifosfamide
- RCP: reunion de concertation pluridisciplinaire



# Introduction



Les sarcomes, du mot grec "sarkôma", qui signifie littéralement "excroissance de chair", sont des tumeurs malignes, dérivées des cellules mésenchymateuses, qui se développent aux dépens des cellules du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérivent comme l'os ou les muscles. Ils constituent ainsi un ensemble extrêmement diversifié de tumeurs selon l'origine initiale du clone cellulaire malin. Cependant leur diversité ne se traduit pas par une fréquence en rapport. En effet, bien que l'épidémiologie des sarcomes soit globalement mal connue, l'incidence est estimée entre 3 et 4.5/100 000 personnes (1). Pour la France, le nombre de sarcomes annuels peut être estimé autour de 2 000, ce qui reste tout à fait minoritaire par rapport aux cas de cancers épidermoïdes ou glandulaires (2).

Il est de ce fait facile de comprendre que parmi la diversité des sarcomes, chacun d'entre eux représente ce qu'il convient d'appeler une tumeur rare voire exceptionnelle. Le rhabdomyosarcome ne déroge pas à la règle. Il s'agit, littéralement, d'une tumeur maligne dérivée des cellules mésenchymateuses donc du tissu conjonctif embryonnaire à destinée musculaire (rhabdo signifie "aspect en baguette" et en l'occurrence "fibres" musculaires). Cependant, sa rareté doit être modulée par le fait qu'il s'agit de tumeurs dont les pics d'incidence se situent dans la petite enfance, avant 10 ans pour 70% des cas et à l'adolescence (3).

L'origine embryonnaire des cellules impliquées dans la transformation maligne conduisant au rhabdomyosarcome témoigne des multiples localisations possibles: tête, cou, tronc, extrémités ou appareil génito-urinaire., chacune de ces localisations divisant encore d'autant la fréquence de leur survenue. On peut ainsi imaginer que la localisation utérovaginale ne soit qu'une des localisations possibles et rares de cette forme de cancer.

C'est pourquoi, d'une part très la faible fréquence des rhabdomyosarcomes utérovaginales et d'autre part leur survenue à un âge jeune expliquent l'importance de relater le plus grand nombre de cas apparus qu'ils soient isolés ou non, afin de ne pas ignorer un tel diagnostic dont la méconnaissance conduirait à une fin tragique potentiellement évitable.

Ces dernières constatations résument tout l'intérêt de ces observations que nous allons présenter, et à l'occasion desquelles nous proposons de mieux connaître la place de la chirurgie dans la prise en charge de ces tumeurs et de rappeler les différents aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs.



# Des Rappels

# **I. Rappel Embryologique :**

Le développement de l'appareil génital féminin est marqué par l'existence d'un stade indifférencié quelque soit le sexe jusqu'à la fin de la 6ème semaine, et par les liaisons étroites avec le développement de l'appareil urinaire à partir d'ébauches en partie communes.

## **A. Stade indifférencié :**

A partir de la 5ème semaine, le coelome, cavité embryonnaire creusée dans le mésoblaste, présente sur sa paroi postérieure la crête urogénitale, origine du développement du tractus génital féminin. Celui-ci provient, donc, du mésothélium coelomique et du mésenchyme primitif sous jacent.

Entre la 3ème et la 7ème semaine de la vie embryonnaire, on observe la mise en place de 2 systèmes urogénitaux :

- Les canaux de Wolf qui apparaissent à partir de la 5ème semaine
- Les canaux de Muller qui apparaissent plus tardivement au cours de la 6ème semaine

La différenciation dans le sens féminin est due à l'absence de l'hormone antimüllérienne d'origine testiculaire qui inhibe le développement des canaux de Muller.

## **B. Stade différencié :**

- Les canaux de Wolf dégénèrent chez la femme.
- Les canaux de Muller, au nombre de 2, se développent dans le sens crânio caudal :
- L'extrémité craniale de chaque canal de Muller est largement ouverte dans la cavité coelomique, c'est le futur orifice abdominal de la trompe et deviendra le pavillon tubaire. Les 2/3 supérieurs du canal contribuent à la constitution de la trompe de Fallope.
- L'extrémité caudale des 2 canaux de Muller s'ouvre dans le sinus urogénital.

A la 9ème semaine, les canaux de Muller, préalablement verticaux et parallèles, finissent par converger au niveau de leur portion terminale et fusionner, vers la 10ème semaine, dans le sens caudo cranial.

A la 11ème semaine, apparaissent 2 bulbes sino vaginaux provenant des portions cervicales des canaux de Muller. Ces 2 bulbes fusionnent pour constituer la lame vaginale, celle-ci commence à se canaliser à la 13ème semaine.

A la 13ème semaine, la cloison médiane, séparant les 2 canaux de Muller fusionnés, se résorbe en commençant au niveau de l'isthme et s'étendant vers le bas et vers le haut.

A la 16ème semaine, l'utérus prend un aspect en sablier comportant une zone inférieure allongée (le col utérin), et supérieure globuleuse (le corps utérin).

A la 20ème semaine, l'organogenèse de l'appareil génital féminin est achevée. L'endomètre a pour origine l'épithélium des canaux de Muller, de même que les glandes cervicales qui se différencient au cours du 4ème mois.

Le chorion et le myomètre proviennent, en revanche, du mésenchyme environnant.

### **C. Différenciation du vagin :**

L'origine embryologique du vagin est controversée.

La portion supérieure du vagin dériverait des canaux de Muller.

La partie inférieure prendrait naissance à partir du sinus urogénital.

Le tubercule Mullerien, en se développant, va constituer un cordon solide qui unit les canaux de Muller au sinus pour donner la lame vaginale. L'hymen est un épaissement de la lame vaginale.

**Etapes de différenciation de l'utérus et du vagin**

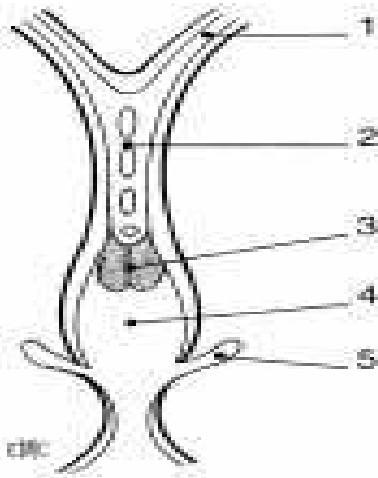


Figure 1

1. Canal de Müller
2. Fusion des canaux de Müller
3. Formation des bulbes sinovaginaux
4. Sinus urogénital
5. bourgeon de la glande vestibulaire



Figure 2

1. Utérus
2. Bulbes sinovaginaux fusionnés : plaque vaginale
3. glande vestibulaire de Bartholin
4. Sinus urogénital.

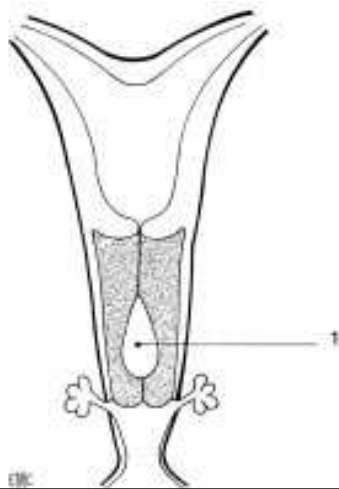


Figure 3 : canalisation de la plaque vaginale

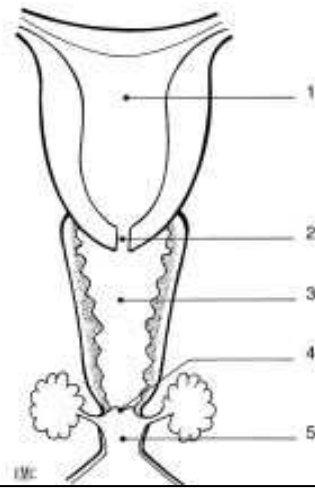


Figure 4

- 1 : Utérus ; 2 : Col de l'utérus ; 3 : Vagin;  
4 : Hymen 5 :Vestibule.;

## II. Rappel anatomique :

### A. anatomie de l'utérus :

L'utérus est l'organe central de la cavité pelvienne chez la femme, situé entre la vessie en avant et le rectum en arrière. Il est formé d'un muscle épais, appelé myomètre. La cavité utérine est tapissée d'une muqueuse, appelée endomètre.

L'angle formé entre l'axe du vagin et l'axe du col détermine l'antéversion ou la rétroversion utérine. La flexion utérine est déterminée par l'angle entre l'axe de la cavité utérine et l'axe du col. L'orientation utérine la plus fréquente est l'antéversion et l'antéflexion

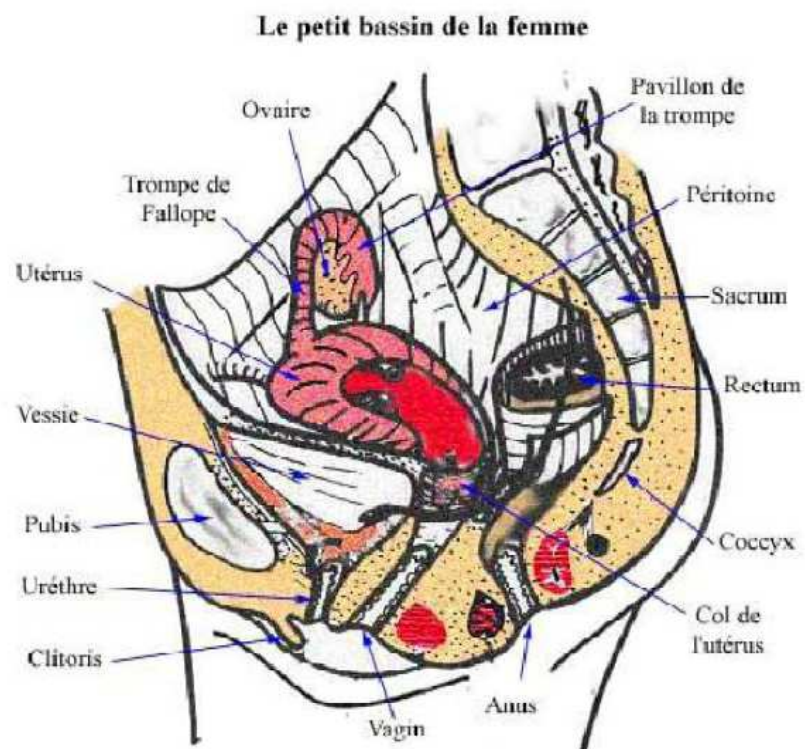


Figure 5 :le petit bassin de la femme

L'utérus est divisé en fond, corps et col. La région située au-dessus de l'insertion des trompes est appelée fond utérin. En dessous on parle de corps utérin.

Latéralement, en regard de l'insertion des trompes sont situées les cornes utérines.

Le péritoine recouvre partiellement l'utérus au niveau de la face postérieure du corps et du fond utérin. Il forme en arrière le cul-de-sac de Douglas et en avant le cul-desac vésico-utérin.

Le col utérin est moins mobile que le corps de l'utérus. Une portion fibromusculaire entoure le canal cervical qui est recouvert d'une muqueuse. Le canal cervical communique en haut avec la cavité utérine par l'orifice interne du col et en bas avec le vagin par l'orifice externe. La limite entre le corps utérin et le col est appelée l'isthme utérin.

#### **a. Les moyens de fixité :**

Les moyens de suspension de l'utérus correspondent à des plicatures du péritoine qui forment le ligament large et à trois ligaments fibreux :

- Les ligaments utéro-sacrés,
- Les ligaments ronds,
- Les ligaments cardinaux ou ligaments de Mackenrodt vont du col jusqu'aux culs-de-sac vaginaux externes

La partie haute du ligament large contient le mésosalpinx et le mésovarium.

Son bord libre est antérieur et contient les trompes. Le segment du ligament large qui s'étend du pavillon tubaire et du pôle supérieur de l'ovaire à la paroi latérale du pelvis est nommé ligament suspenseur de l'ovaire (ligament lombo-ovarien). En arrière le ligament large s'étend vers le Douglas. (4)

Les paramètres sont des formations organisées autour des vaisseaux utérins.

Leur valeur fonctionnelle pour le maintien de l'utérus est considérable.

- Le paramètre latéral (figure 6): C'est une lame porte-vaisseau oblique de dehors en dedans et d'arrière en avant qui :

- naît du tronc ombilico-utérin.
- Se termine au contact du col utérin ;
- Présente une expansion à mi-longueur vers la vessie, dénommée pilier externe de vessie, contenant les vaisseaux de la corne vésicale.
- Présente une expansion postérieure vers le rectum, dénommée ligament recto-utérin.

Le paramètre antérieur (figure 6) : Il comprend deux éléments :

- Le pilier externe de vessie, expansion à mi-longueur du paramètre latéral contenant les vaisseaux de la corne vésicale.
- Le pilier interne de vessie, tendu de la jonction cervicovaginale jusqu'à l'entrée vésicale de l'uretère qui est la portion génitovésicale de la lame sacro-rectogénito-vésico-pubienne de Delbet.

- Le paramètre postérieur (figure 6) : Il comprend deux éléments intimement liés

- Le ligament recto-utérin, expansion postérieure du paramètre latéral.
- La portion rectogénitale des lames de Delbet.

**Attaches de l'utérus : prévention des prolapsus**

moyens d'orientation : ligt. ronds + ligt. utéro-sacrés

moyens de suspension : lames S.R.G.P.

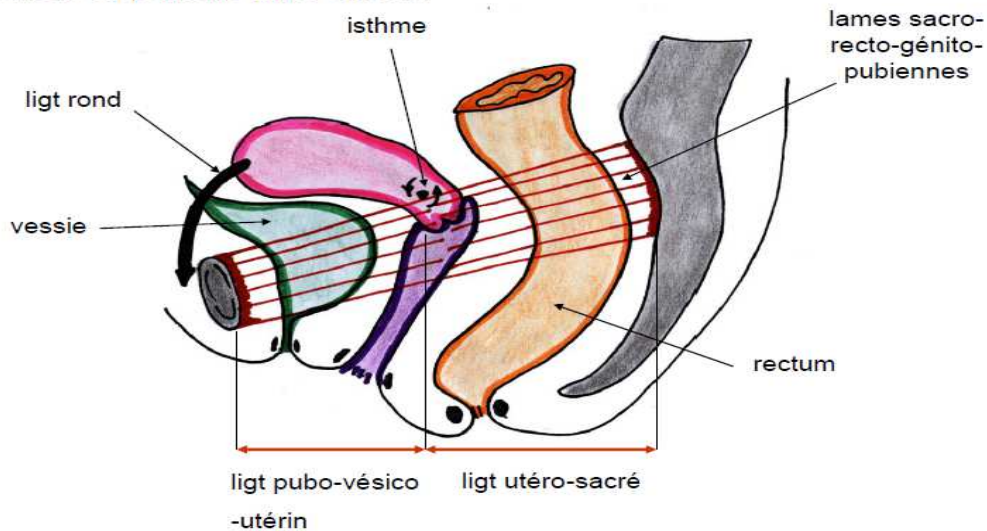
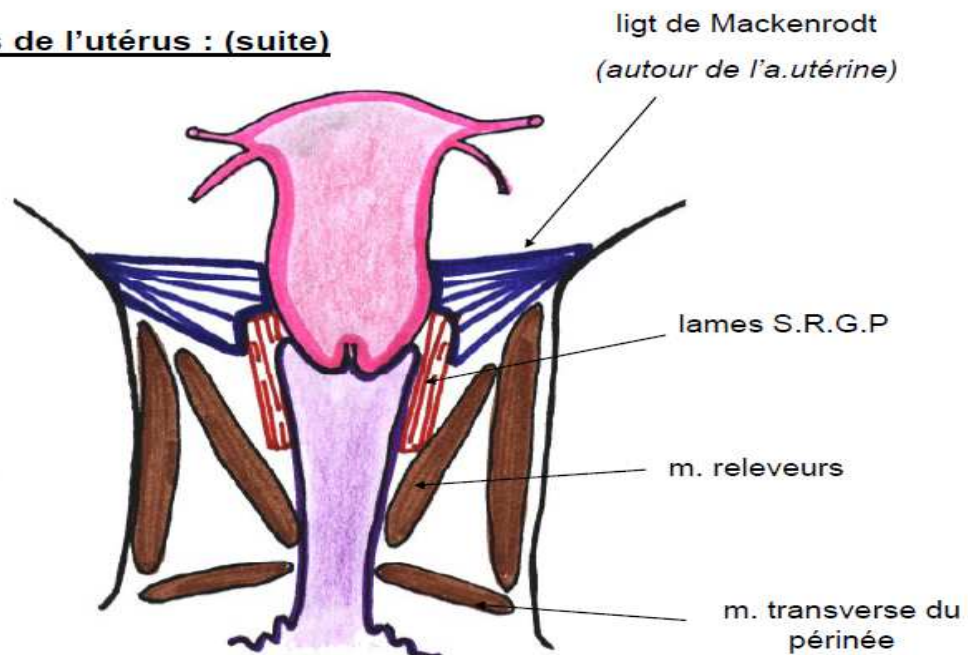


Figure 6 : attaches de l'utérus .professeur philipe CHAFFANJON « utérus et annexes »

**Attaches de l'utérus : (suite)**

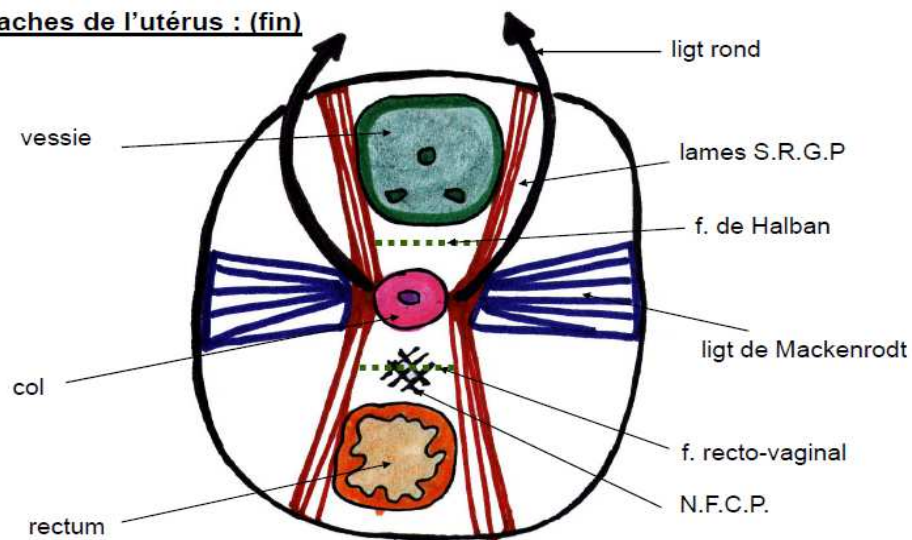


moyens de soutien : m. releveurs + plancher du périnée

moyens de suspension : lames S.R.G.P. + ligt. de Mackenrodt

Figure 7 :attaches del'utérus

**Attaches de l'utérus : (fin)**



moyens d'orientation : ligt. ronds + ligt. utéro-sacrés

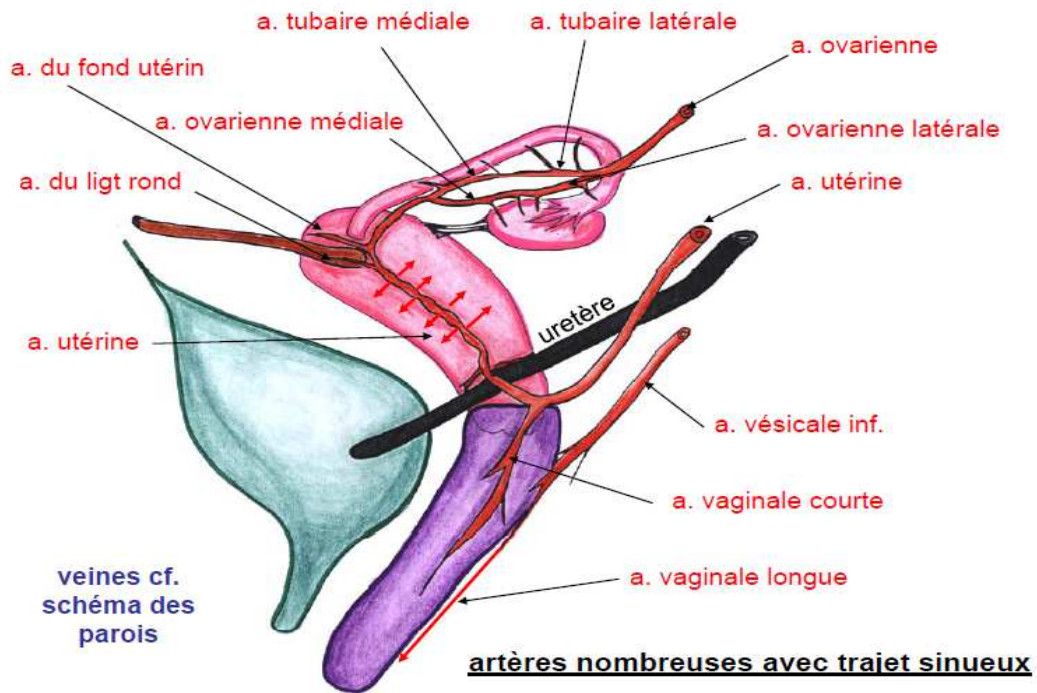
moyens de soutien : m. releveurs + plancher du périnée

moyens de suspension : lames S.R.G.P. + ligt. de Mackenrodt

## **b. Vascularisation artérielle et veineuse :**

La vascularisation de l'utérus est assurée par une artère utérine droite et gauche provenant des artères iliaques internes. L'artère utérine chemine dans le ligament cardinal et aborde l'utérus à la jonction cervico-isthmique. Elle donne à ce niveau des branches cervicales et vaginales. Elle prend ensuite une direction ascendante en longeant la face externe de l'utérus dans le ligament large.

Elle s'anastomose avec les branches terminales de l'artère ovarienne. Sur son trajet l'artère utérine, abandonne de nombreux vaisseaux à direction perpendiculaire, les artères arquées. Celles-ci pénètrent le myomètre et se terminent par des branches radiales qui vont jusqu'à l'endomètre. La vascularisation veineuse suit parallèlement celle des artères.(4)



### c. Le drainage lymphatique :

Le col de l'utérus a un riche réseau lymphatique, particulièrement abondant dans les couches musculaires. Le drainage cervical part du réseau collecteur péri cervical et se jette dans trois pédicules principaux ; Le pédicule pré urétéral, qui traverse le paramètre et atteint les ganglions iliaques externes (ganglion obturateur de Leveuf et Godard sous la veine), qui constituent le groupe médian situé au dessus du nerf obturateur et en dehors de l'artère ombilicale et contre la paroi pelvienne. Ils se drainent dans les ganglions situés au niveau de la bifurcation iliaque externe- iliaque interne. Le pédicule iliaque interne, en arrière de l'uretère, se jette dans les lymphatiques iliaques internes (hypogastriques). Le pédicule sacral se porte en arrière au sein des ligaments utérosacrés, se jette dans les lymphatiques sacraux et dans ceux du promontoire dans l'angle de la bifurcation aortique. On distingue également le groupe intermédiaire (entre artère et veine) et le groupe latéral (au dessus de la veine). Les ganglions pelviens se drainent ensuite vers les ganglions iliaques primitifs puis vers les ganglions lomboartiques.(figure 8)

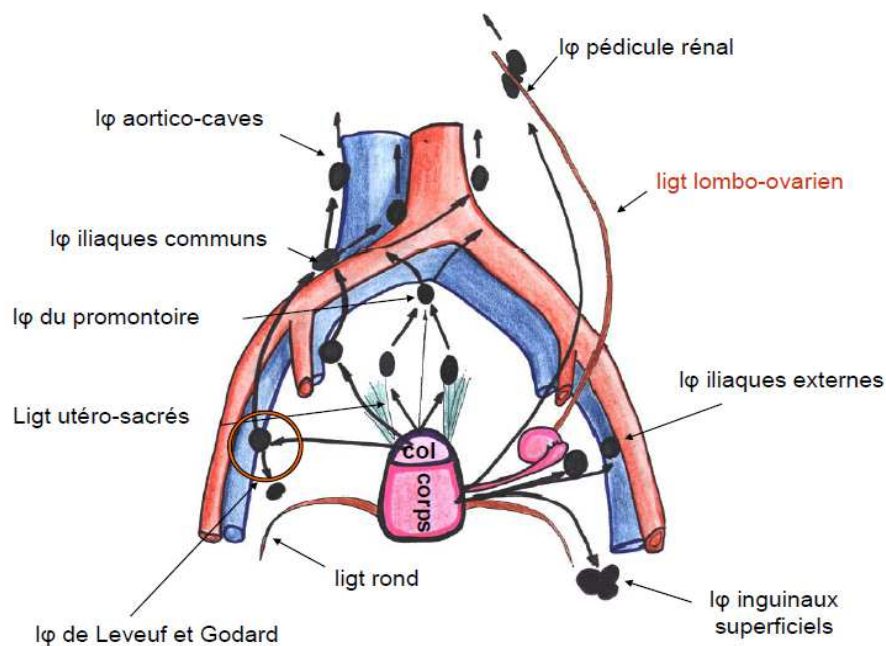


Figure 8 : drainage lymphatique de l'utérus

## **B. anatomie du col :**

Le col utérin, qui fait saillie dans le fond du vagin, est traversé par le canal endocervical reliant la cavité utérine au vagin. Sa fonction est de laisser passer les spermatozoïdes vers les voies génitales lorsque la fécondation est possible, c'est-à-dire avant l'ovulation ; en revanche à d'autres périodes, notamment en cas de grossesse, son rôle est de protéger l'utérus et les voies génitales hautes contre les infections bactériennes. De plus, le col utérin doit être capable de se dilater considérablement pour permettre le passage du fœtus lors de l'accouchement.

En forme de museau de tanche, le col utérin mesure environ 2cm de diamètre chez la nullipare, 3 à 4cm chez la multipare. Il paraît au spéculum de coloration rose pâle homogène centré par l'orifice cervical dont la forme varie d'un point (nullipare) à une fente (multipare) [10].

- L'orifice externe divise le col en deux moitiés : la lèvre antérieure et la lèvre postérieure.
- L'orifice interne du canal endocervical est en réalité un canal rétréci entre les cavités cervicales et endométriales. Il est entouré de couches musculaires moins développées que celle du corps, ce qui facilite la dilatation à son effacement pendant le travail.
- Le canal endocervical est fusiforme, atteint 8mm de diamètre dans sa portion moyenne et présente sur ses faces des plis arciformes longitudinaux (arbre de vie). L'hypertrophie de ceux-ci ou leur fusion à la suite d'inflammation (synéchie) peuvent empêcher le passage de la curette. La longueur de la muqueuse endocervicale est constante, en relation avec la taille du col et peu influencée par l'âge. La longueur moyenne de la muqueuse endocervicale est de 3.1cm, la longueur moyenne du canal de 2.79cm, la profondeur moyenne des cryptes de 0.4cm (mais de 0.6cm dans la portion moyenne de l'endocol) [10].

### a. Vascularisation :

La vascularisation cervicale s'effectue par la branche descendante cervico-vaginale, de l'artère utérine destinée à la partie inférieure du col et à la paroi antérolatérale du vagin.

Cette branche descend le long des ligaments paracervicaux et aboutit à deux réseaux vasculaires distincts, un exocervical et un autre endocervical.

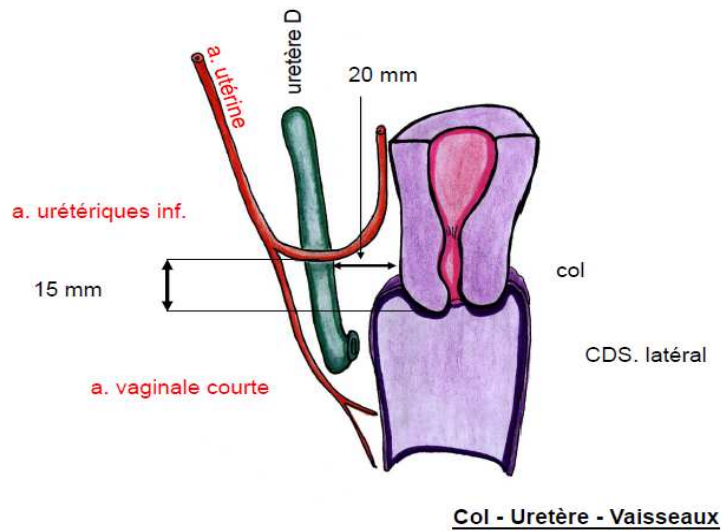


Figure 9 : vascularisation du col

### ***b. Drainage Lymphatique :***

Les lymphatiques du col naissent de la muqueuse et du myomètre cervical : aboutissant à deux plexus latéraux dans la région de l'isthme et suivent ensuite 4 voies (fig. 2, 3) :

1. ganglion iliaque externe et obturateur.
2. ganglion hypogastrique et iliaque commun.
3. ganglion sacré
4. ganglion de la paroi postérieure.

Des anastomoses lymphatiques relient le col au corps. [38]

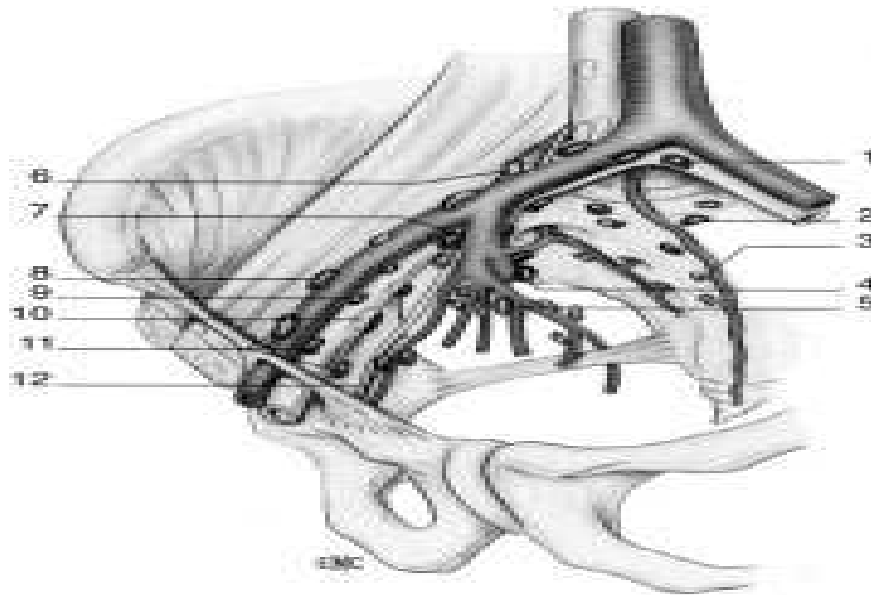


Figure 10 : **Lymphocentres du petit bassin (d'après Kamina ).**

- |   |  |
|---|--|
| <i>1. Nœuds subaortiques</i>  | <i>7. Nœuds interiliaques</i>                    |
| <i>2. Nœuds du promontaire</i>  | <i>8. Nœuds iliaques externes latéraux</i>       |
| <i>3. Nœuds sacraux</i>   | <i>9. Nœuds iliaques externes intermédiaires</i> |
| <i>4. Nœuds glutéaux supérieurs</i>                                       | <i>10. Nœuds iliaque externes médiaux</i>        |
| <i>5. Nœuds glutéaux inférieurs</i>                                       | <i>11. Nœuds rétrolacunaires</i>                 |
| <i>6. Nœuds iliaques communs intermédiaires dans la fosse iliolumbale</i> | <i>12. Nœuds obturateurs</i>                     |

## **C. Anatomie du vagin:**

Le vagin est un conduit musculo-membraneux d'environ 8 cm de long, dont la paroi est constitué de replis longitudinaux et transversaux. Le fond du vagin, occupé par la saillie cylindrique du col utérin, forme autour de celui-ci un bourrelet, le culde-sac vaginal. L'orifice inférieur du vagin est en partie fermé par un repli qui est l'hymen.



*M*atériels et  
*M*éthodes

Nous menons une étude d'une série de 2 cas de rhabdomyosarcomes utérovaginaux colligés dans le service de chirurgie et d'oncologie pédiatrique de rabat sur une période de 11 ans , de 2000 à 2011.

Les deux filles ont bénéficié d'une biopsie d'une masse vaginale.

Le bilan d'extension a consisté en une radiographie pulmonaire, une échographie abdominopelvienne et une scintigraphie osseuse, seule la deuxième fille a eu un myélogramme, une IRM pelvienne pour la première et une TDM abdominopelvienne pour la deuxième.

## **OBSERVATION N° 1**

F.Z âgée de 2 ans et demi, 3eme d'une fratrie de 3,est issue d'un mariage non consanguin ,résidente à Meknès .

Elle était admise le 27/10/2009 au centre hospitalier d'oncologie pédiatrique de rabat pour un polype accouché à la vulve.

FZ est issue d'une grossesse non suivie, elle était née à terme par voie basse.

Nous n'avons noté aucun antécédent pathologique médicale ni familiale.

Le début de la symptomatologie a commencé 2mois avant son admission par l'apparition d'hémorragie génitale ayant poussé la maman à consulter au chu de Meknès ou on a découvert un polype à la vulve qui a été réséqué.

L'examen anatomopathologique de la pièce a été en faveur d'un hémangiome capillaire avec absence de signes de malignité .

Un mois après ,elle a présenté la même symptomatologie avec apparition d'une diarrhée d'où la consultation au urgences pédiatrique de rabat

A l'admission, l'enfant était en assez bon état général ses conjonctives étaient normo-colorées apyrétique à 37 degré C , pesant 10 kg.

L'examen gynécologique avait trouvé une masse pédiculée au niveau de la lumière vaginale qui était réséqué et envoyé pour examen anatomopathologique

L'examen abdominale trouvait un abdomen souple sans viscéralomégalie,les orifices herniaire étaient libres.

L'examen des aires ganglionnaires ne montre pas d'adénopathie palpable notamment pas d'adénopathie inguinale .

Le reste de l'examen était sans particularité .

- ***Diagnostic anatomopathologique et immunohistochimique :***

Dans son compte rendu daté du 27/10/2009 l'anatomopathologiste Dr benzekri du laboratoire des nations unies écrit à propos des prélèvements envoyés :

Il a été communiqué une formation tissulaire pesant 0,5 mg et mesurant 1x1x0,3 cm incluse en totalité .ces prélèvements intéressant une formation d'aspect polypoïde revêtue d'un épithélium malpighien ne présentant pas d'atypies nucléocytoplasmique . Cet épithélium repose sur un axe fibrovasculaire d'aspect myxoïde Au sein de cette substance myxoïde on note la présence de nombreuses cellules arrondies ou fusiformes présentant par endroit un aspect de cellules têtard.ces cellules ont un noyau hyper-chromatique augmenté de volume et parfois nucléolé avec un cytoplasme éosinophile

De rares mitoses sont observées

Une densification cellulaire sous épithéliale est observée

Ces cellules expriment la desmine et la myogénine et n'exprime pas l'actine musculaire lisse

**Conclusion :**

L'aspect histologique et le profil immun-histochimique oriente vers le diagnostic de rhabdomyosarcome embryonnaires de types botryoïde.

- **Prise en charge thérapeutique :**

- **Bilan d'extension réalisé au service :**

- Radiographie pulmonaire : normal
- Echographie abdominopelvienne : effectué le 28/10/2009, montre la présence d'un processus lésionnel de la lumière vaginale de 09 mm d'épaisseur sans d'adénopathie profondes



Figure 11 : échographie pelvienne montrant une petite masse vaginale

- **Scintigraphie osseuse :** réalisée le 29/10/2009 et qui affirme l'absence de foyer osseux typiques d'une localisation secondaire
- **L'IRM PELVIENNE :** n'est réalisée qu'après la troisième cure d'IVA le 07/12/2009 (problème de rendez-vous) et qui met en évidence un Processus lésionnel du tiers supérieur du vagin qui envahit le col utérin
- **Myélogramme : non effectué**
- **En résumé** Le bilan d'extension est donc en faveur d'une atteinte maligne localisée a priori.

▪ **Bilan préthérapeutique :**

- Une numération formule sanguine : normale
- Un ionogramme sanguin avec fonction rénale et hépatique normales
- L'hémostase est normale

▪ **Chimiothérapie :**

L'équipe d'oncologie de l'hôpital d'enfant de rabat décide d'une chimiothérapie de type IVA, sur six cures, selon le protocole TMM 95 avec pour médecin référent le PR. KHATTAB.

La première cure sera effectuée à deux tiers de la dose à partir du 03/11/ 2009 (J1) et comprend :

- IFOSFAMIDE (HOLOXAN®) 3g/m<sup>2</sup> soit environ 1 g à J1 et J2.
- VINCRISTINE (ONCOVIN ®): 0 ,5 mg à J1
- ACTINOMYCINE: 0,5 mg à J1.

Ce traitement na pas été administré par manque

La chimiothérapie est administrée en association avec

- Une hyperhydratation,
- Une protection vésicale par MESNA
- Un traitement anti émétique par VOGASET en perfusion de 4 mg
- Un traitement antiparasitaire et antibiotique fait de : METROZAL, TRISULFA, ET VERMOX

▪ **Suivi thérapeutique :**

- La première cure est bien tolérée sous traitement anti-émétique à base de VOGASET
  - La patiente est à nouveau hospitalisée du 24 au 27/11/2009 pour sa deuxième cure de type IVA aux mêmes doses toujours les deux tiers
    - Le bilan sanguin pratiqué ne montre pas de déficit leucocytaire. Les leucocytes sont à 6800 cellules/mm<sup>3</sup> dont 2516 polynucléaires neutrophiles. L'hémoglobine est à 13.7g/100mL et les plaquettes sanguines à 606 000/mm<sup>3</sup>.
    - La tolérance de la cure est cette bonne
- Le 5/12/2009 : Une troisième cure par IVA est effectuée du 14/12/2009 au 21/12/2009
  - L'hémogramme reste satisfaisant avec 6400 leucocytes dont 3200 polynucléaires neutrophiles
  - Hémoglobinémie à 11.5 g/100mL et plaquettes sanguines à 466 000/mm<sup>3</sup>
  - L'examen clinique ne retrouve aucun signe en faveur d'une neuropathie liée à la prise de VINCRISTINE.

La maman a apporté les résultats de l'IRM pelvienne faite le 07/12/2009

Un Processus lésionnel du tiers supérieur du vagin envahissant le col utérin à été affirmé. (figure 12)

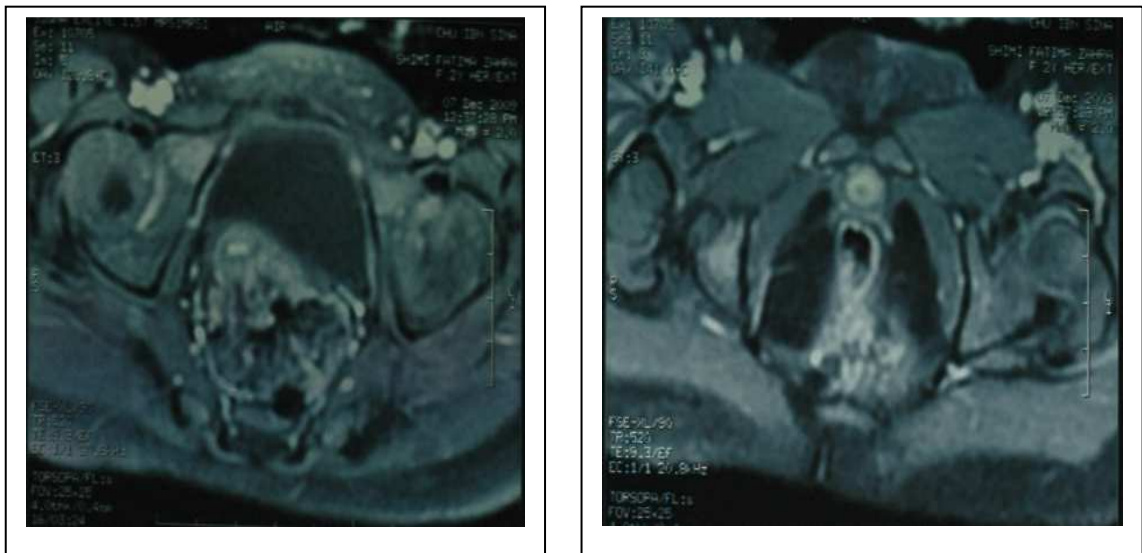


Figure 12 : processus lésionnel du tiers supérieur du vagin

➤ Le 05/01/2010 : La patiente est revue ce jour

Une consultation pour bilan général est effectuée, L'enfant était asymptomatique avec un bon état général et un examen clinique complet normal en dehors d'une alopecie et d'une petite adénopathie lenticulaire latérocervicale droite.

Une échographie abdominopelvienne effectuée (04/01/2010) montre une régression du processus cervico-vaginal antérieur mesurant 4,2x3,3x6,5 cm avec un volume tumoral estimé à 46,84 mm<sup>3</sup>.



Figure 13 : processus cervico-vaginal antérieur

Le volume tumoral lors de la première échographie n'a pas été calculé seul le grand diamètre est donné (9 mm)

L'hémogramme est toujours satisfaisant

Une quatrième cure d'IVA est débutée le lendemain (06/01/2010)

➤ Le 27/01/2010 : Une cinquième cure d'IVA est effectuée

➤ Le 22/02/2010 : l'enfant revient pour la 6 eme cure d'IVA

L'examen clinique : ADP inguinal lenticulaire bilatéral

Le bilan fait d'une NFS et un ionogramme avec urée créatinine est normal

L'IVA 6 est effectuée le 23/02/2010

L'enfant déclaré sortant le 25/02/2010

Une deuxième évaluation est prévue pour le 16/03/2010, une IRM pelvienne et une échographie abdominopelvienne est demandé

➤ Le 18/03/2010 /

- Enfant réhospitalisé ce jour
- Elle était asymptomatique
- L'examen clinique et le bilan biologique sont normaux
- L'échographie de control daté du 16/03/2010 : Dr. ALAMI a écrit : Col utérin épaissi mesurant 9,9 mm avec un endocol echogène de 4,3 mm d'épaisseur  
Par ailleurs le corps utérin est de morphologie normale l'endomètre est fine.

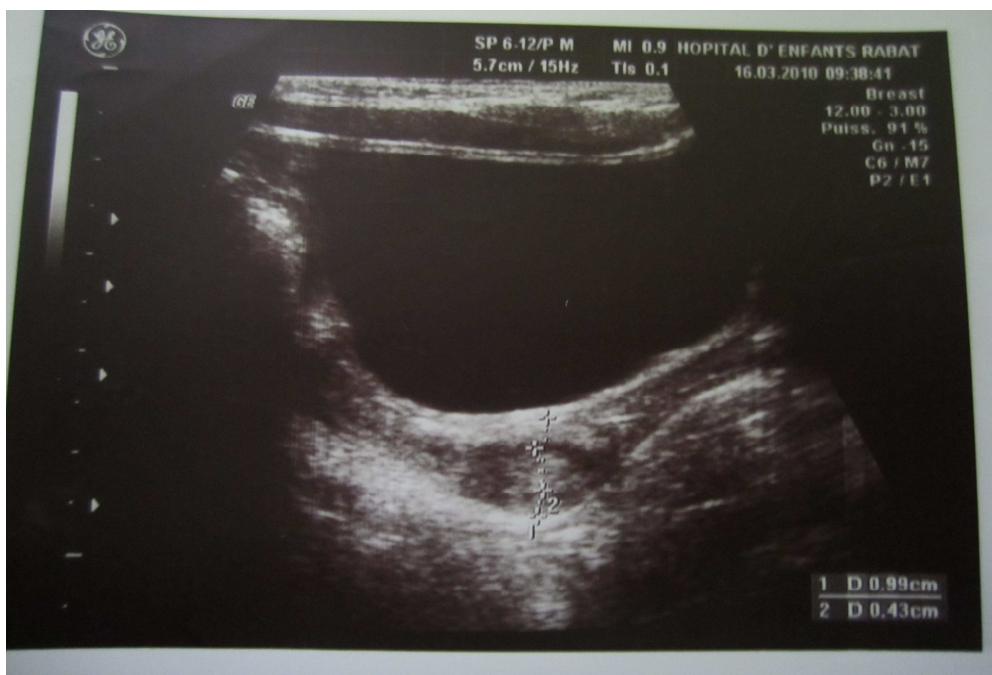


Figure 14 : échographie pelvienne montrant un col utérin épaissi

- L'IRM pelvienne de control daté du 15/03/2010 : trouve une lésion nodulaire résiduelle cervico-isthmique (figure15a et b)

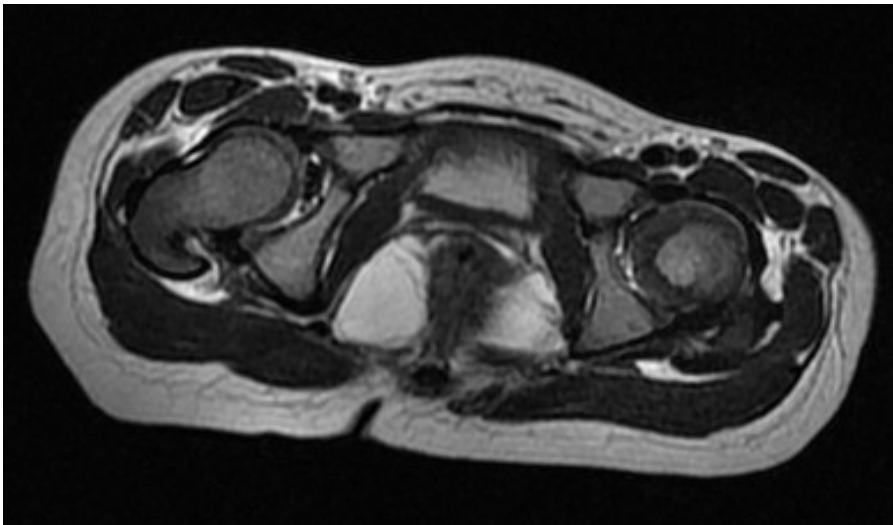


Figure 15a

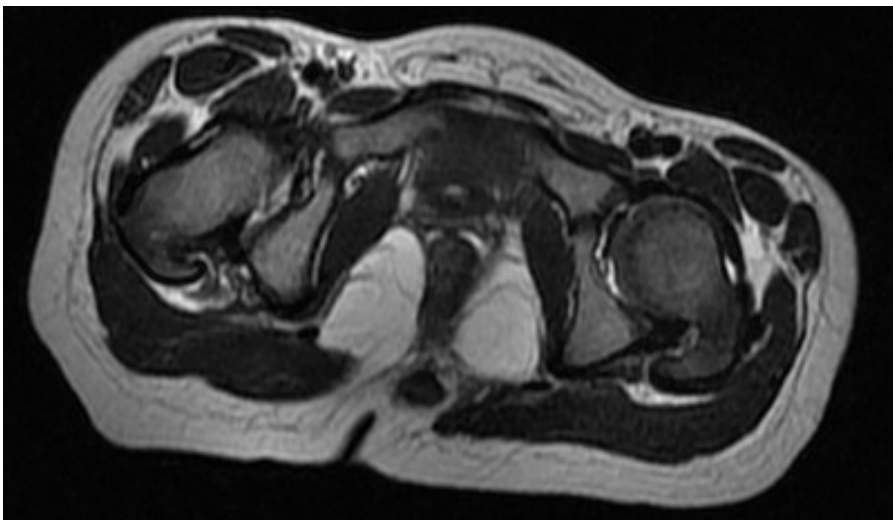


Figure 15b

- Le 22/03/2010 : une réunion de concertation pluridisciplinaire est faite
  - 3 cures d'IVA et un traitement locale sont décidés
  - Les 2 types de traitement local discuté :  
PR benhmammouch propose une hystérectomie emportant le tiers sup du vagin , ce geste va compromettre le devenir obstétrical

- PR benjafer estime que la radiothérapie chez cette fille comporte beaucoup de risque, rectite cystite en plus du devenir obstétrical
- Il propose d'avoir l'avis de l'IGR
  - Une 7 eme cure d'IVA est faite(le 24/03/2010) en attendant l'avis de l'IGR
- Le 29/03/2010 : la RCP a opté pour une conisation et une curiethérapie
- Le 07/04/2010 : la fille a été opérée et a bénéficiée d'une conisation avec hyménoplastie dont voila le compte rendu opératoire :
- Sous anesthésie générale, en décubitus dorsale et en position gynécologique
- Après la mise en place d'un spéculum l'examen retrouve une tumeurs botryoïde du col utérin
- Une conisation mesurant 3,5 x 2 associée à une hyménoplastie est faite
- Le 21/04/2010 :
- L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire réaffirme l'aspect morphologique compatible avec un rhabdomyosarcome embryonnaire type botryoïde.
  - L'IVA 8 est faite ce jour
- Le 12/05/2010 :
- L'IVA 9 est faite ce jour
  - L'IRM post opératoire : effectuée le 03/05/2010 :  
Epaississement péri-vaginal sans syndrome de masse nettement visible en rapport avec des remaniement post opératoires .
- L'enfant est revue à 1 mois avec une échographie abdominopelvienne et radiographie thoracique qui ont été normaux
- Il est suivi régulièrement par échographie abdominopelvienne et examen clinique tous les 3 mois

- **Conclusion :**

Au total, chez une fillette de 2 ans et demi , la constatation d'une hémorragie génitale ,a conduit sa famille à consulter l'hôpital de Meknès ou une résection du polype vaginal ,découvert à l'examen ,a été effectuée

L'examen anatomopathologique a été en faveur d'un hémangiome capillaire avec absence de signes de malignité

Un mois plutard , le polype a récidivé et a été , cette fois ci , réséquée au CHU de rabat et dont l'examen anatomopathologique objective un rhabdomyosarcome vaginal la fillette est donc confié au CHOP

Le bilan d'extension a été en faveur du caractère localisé de la tumeur maligne

L'équipe d'oncologie propose et conduit une chimiothérapie de type IVA

Les 4 premières cures n'ont conduit à aucune toxicité hématologique ou neurologique

l'évaluation tumoral par échographie pelvienne effectuée à 3 cures montre une régression du volume tumorale avec une réponse jugée supérieur à 50 % ,d'autres3 cures IVA ont été réalisées.

la deuxième réévaluation par IRM pelvienne après les 6 cures met en évidence un résidu tumoral cervico-isthmique elle a reçue la 7 eme cure avant d'être opérée par conisation un traitement adjuvant de 2cures d'IVA est reçu l'IRM de control après la 9 cures ne montre pas de résidu tumoral.

Actuellement la fillette est suivi régulièrement en consultation et ne présente aucun signe clinique ou radiologique de rechute tumorale locale ou systémique.

## **OBSERVATION N : 2**

Aya, petite fille âgée de 4ans, née le 15/12/2008, la deuxième d'une fratrie de 2. issu d'un mariage non consanguin, résidente à Temara.

Elle était admise le 10/02/2011 au centre hospitalier d'oncologie pédiatrique de rabat pour prolapsus d'une masse vaginale

Aucun antécédent pathologique médicale ni familiale n'a été rapporté

Le début de la symptomatologie a commencé en septembre 2011 par l'apparition de leucorrhées jaunâtres aggravées, une semaine avant son admission, par une hémorragie génitale poussant la maman à consulter un gynécologue, celui-ci a réalisé une échographie pelvienne le 04/02/2011 objectivant une masse utérine mesurant 11,1x 47,3x 46,2 mm. La fille est alors adressée au centre hospitalier d'oncologie pédiatrique de rabat pour prise en charge

A l'admission, l'enfant était en bon état général ses conjonctives sont normo- colorées apyrétique à 37 degré C , pesant 18kg .

L'examen gynécologique avait objectivé une masse vaginale qui s'exteriorise au moment des efforts .

L'examen abdominale trouvait un abdomen souple sans viscéralomégalie,les orifices herniaire étaient libres.

L'examen des aires ganglionnaires ne montre pas d'adénopathie palpable notamment pas d'adénopathie inguinale .

Le reste de l'examen est sans particularité .

- **Diagnostic anatomopathologique et immunohistochimique :**

Une biopsie vaginale a été réalisée le 09 /02 /2011 dont l'examen anatomopathologique était en faveur d'un rhabdomyosarcome embryonnaire botryoïde .

- **Prise en charge thérapeutique :**

- **Bilan d'extension réalisé au service :**

- Radiographie pulmonaire : le 15/02 /2011 normal
- Echographie abdominopelvienne : effectué le 03/02/2011, montre la présence d'un processus utérin de 11,1x 47,3x 46,2 mm (VT=12,61cm<sup>3</sup>)

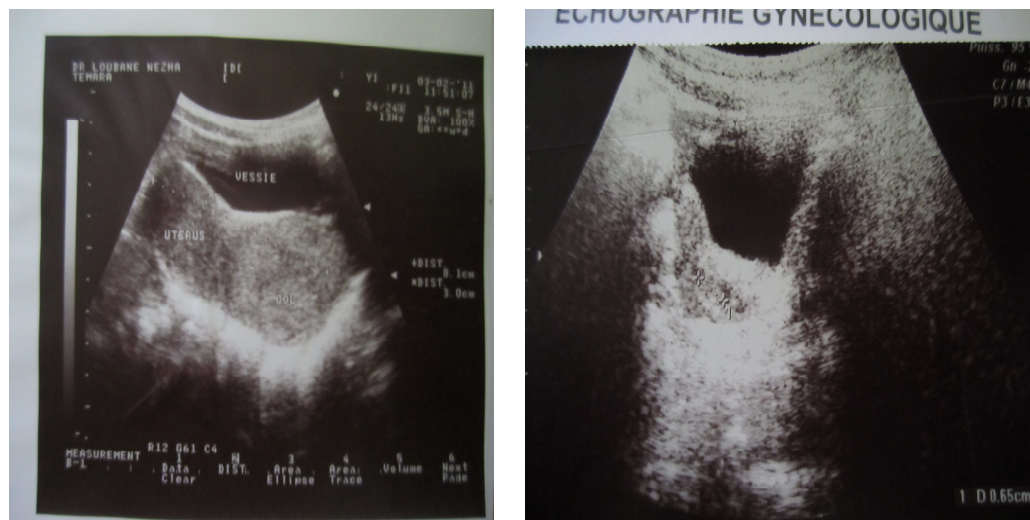


Figure 16: échographie pelvienne montrant le processus utérin

- **Scintigraphie osseuse :** réalisée le 14/02/2011 et qui affirme l'absence de foyer osseux typiques d'une localisation secondaire
- **La TDM abdominopelvienne :** réalisée le 15/02/2011 et qui met en évidence un Processus lésionnel de la loge utérine (figure17a,b,c,d) avec extension locorégionale et ganglionnaires mais sans signes d'extension osseuse ou abdominale, la tumeur mesure 100 x70, 5x 51, 2 mm (VT= 187 ,7 cm<sup>3</sup>)

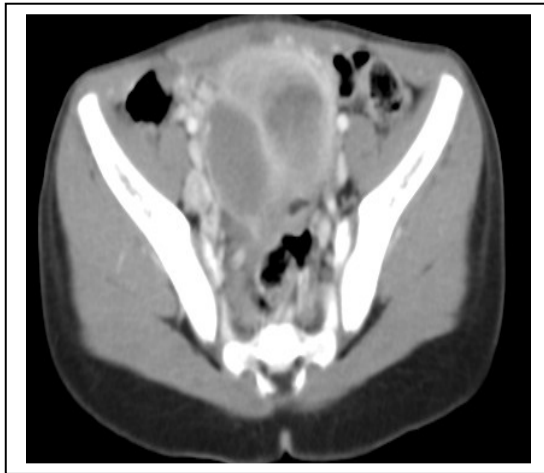


Figure 17a



figure 17b



figure 17c



figure 17d

- **Myélogramme : normale**

En résumé, il s'agit d'un rhabdomyosarcome embryonnaire non métastatique T2a N 1 M0 considérée stade II de la classification de la SIOP

## ▪ Bilan préthérapeutique :

- Une numération formule sanguine : normale
- Un ionogramme sanguin avec fonction rénale et hépatique normales
- L'hémostase est normale

## ▪ Chimiothérapie :

L'équipe d'oncologie de l'hôpital d'enfant de rabat décide d'une chimiothérapie de type IVA, sur six cures, selon le protocole TMM 95 avec pour médecin référent le PR. Leila Hessissen

La première cure sera effectuée à partir du 01/03/ 2011 (J1) et comprend :

- IFOSFAMIDE (HOLOXAN®) 3g/m<sup>2</sup> soit environ 2 g à J1 et J2.en perfusion sur 3heures
- VINCRISTINE (ONCOVIN ®): 1 mg à J1 en IVD
- ACTINOMYCINE: 1 mg à J1.en IVD

La chimiothérapie est administrée en association avec

- Une hyperhydratation,
- Une protection vésicale par MESNA
- Un traitement anti émétique par VOGASET en perfusion de 4 mg x 2/j

## ▪ Suivi thérapeutique :

- La première cure d'IVA réalisée le 01/03/2011 est bien tolérée sous traitement anti-émétique à base de VOGASET
- La patiente est à nouveau hospitalisée du 21/03/2011 au 01/04/2011 pour sa deuxième cure de type IVA aux mêmes doses toujours, réalisée le 31/03/2011

Le bilan sanguin pratiqué ne montre pas de déficit leucocytaire. Les leucocytes sont à 7650 cellules/mm<sup>3</sup> dont 4320 polynucléaires neutrophiles. L'hémoglobine est à 10,5g/100mL et les plaquettes sanguines à 408 000/mm<sup>3</sup>.

La tolérance de la cure est cette bonne

- La troisième cure IVA est effectuée le 29/04/011 et est passée sans incidents
- L TDM étant en panne, une évaluation par échographie abdominale a été réalisée après les 3 cures IVA(13 /05/11)montrant un processus rétro-vésicale mesurant 57,1 x 87,5 x 32,3mm le volume tumorale est ainsi de 83,9cm<sup>3</sup>, comparé à l'échographie initiale, le volume tumorale a considérablement augmenté de volume passant de 12,61 cm<sup>3</sup> à 83,9cm<sup>3</sup> pendant 3 mois , la décision est alors été de démarrer un traitement de 3 cures CEV, IVE ,CEV



Figure 18: processus rétro-vésicale à l'échographie pelvienne

- La première cure CEV est reçue le 18 /05/2011,cette fois-ci mal tolérée, la fille va entrer dans une série de complications débutée par des vomissements bilieux et une fièvre à 38 C à J2 de CEV traitée par VOGASET 4 mg avec hydratation .
- Une semaine après, elle va présenter une toux avec douleur buccale (mucite) traitées par un antibiotique avec RHINATHIOL et FUNGIZONE( pour soins de la bouche) pour finir à J12 de la CEV par une neutropénie fébrile à 50 PNN/mm<sup>3</sup> jugulée par FORTUM et GENTAMYCINE associés ultérieurement à la vancomycine pour persistance de la fièvre , la patiente est déclarée sortante le 06/06/2011 sous amoxicilline protégé pendant 5 jours .
- La cure IVE ne sera faite qu'après un mois de la CEV : le 20/06/2011
- Un mois après, la dernière cure CEV sera effectuée
- Une deuxième évaluation par une TDM abdominopelvienne(figure19) sera réalisée le 29/07/2011 montrant une régression tumorale estimée à 63 % par rapport à la TDM

initiale du 15/02/2011 en passant d'un volume tumorale de 187,7 cm<sup>3</sup> au 67,9cm<sup>3</sup> (68x40x48 mm), une chirurgie associée ou non à la radiothérapie selon la qualité de l'exérèse, a été décidée lors du staff multidisciplinaire du 08/08/2011

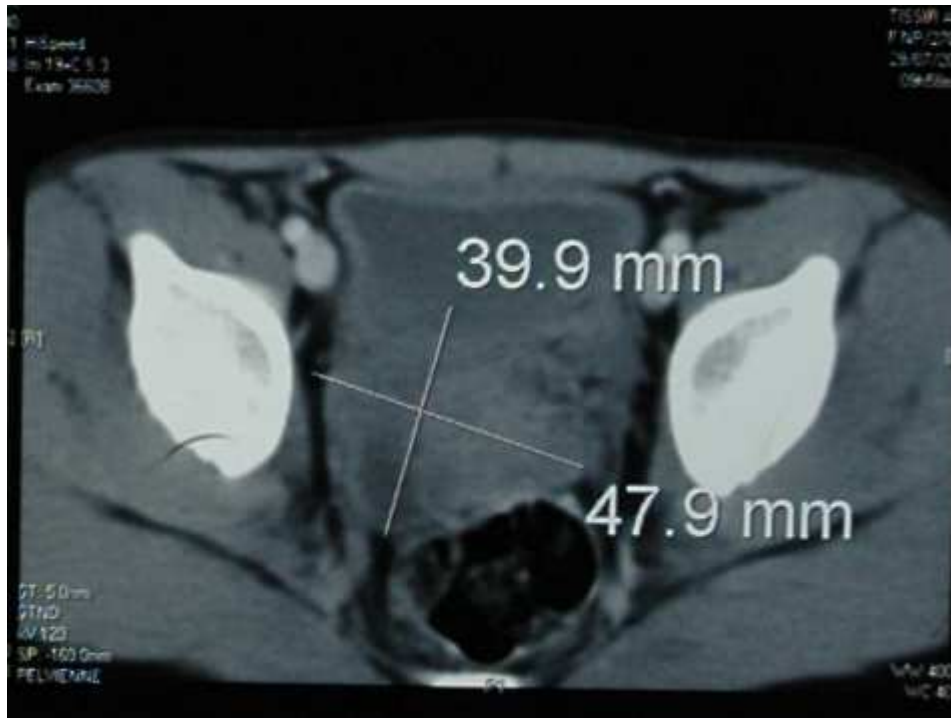


Figure 19

- La patiente a été opérée le 18/08/2011 par l'équipe de chirurgie A de l'HER avec comme médecin référant le PR KISRA, l'exploration avait trouvé une tumeur utérine prenant son origine au niveau du col et infiltrant la paroi postérieure de l'utérus et du cul de sac vaginal supérieur, une résection macroscopique complète de la tumeur en monobloc prenant la paroi postérieure (col, isthme et paroi postérieure réséqués de l'utérus) a été faite
- L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire et des ganglions montre des limites pathologiques(R1) et des foyers métastatiques des ganglions iliaques d'où l'indication de la cure IVE -CEV -IVE et une radiothérapie
- Suite aux deux cures IVE et CEV réalisées respectivement le 04 et le 20 septembre 2011, la patiente va entrer dans une deuxième série de complications faite de neutropénie fébrile et de mucite tous les deux traitées avec une bonne évolution au décours, la cure IVE ne sera réalisée qu'après 38 jours (le 28/10/2011)

- Après une transposition des ovaires, la patiente a commencé son radiothérapie le 05/12/2011 jusqu'au 16/01/2012 avec 28 séances de radiothérapie à une dose totale de 50,5 Gray 1,8 pour chaque fraction. Aux cours des séances de la radiothérapie elle a présenté une pneumopathie
- Après la radiothérapie La patiente a été vue le 09/02/2012 en consultation du CHOP l'examen clinique était sans particularités, l'échographie pelvienne de control du 08/02/2012(figure 20) montre une masse isthmique résiduelle de 9/9 mm sans adénopathies ni épanchement.



Figure 20

un control par échographie abdominale et radiographie pulmonaire a été prévu pour le prochain control.

- **Conclusion :**

Au total, chez une fille de 2 ans, la constatation d'un prolapsus d'une masse vaginale associée à des hémorragies génitales, a conduit sa famille à consulter son médecin traitant , celui-ci après avoir effectué une échographie abdominale objectivant une masse utérine ,l'a dirigée au CHOP de rabat .

la biopsie vaginale effectuée a permis d'affirmer la présence d'un rhabdomyosarcome embryonnaire. dans un deuxième temps , le bilan à la recherche d'une éventuelle diffusion a été en faveur du caractère localement avancé de la tumeur maligne classée T2a N0M0 selon la SIOP , ainsi l'équipe d'oncologie propose et conduit une chimiothérapie de type IVA selon le protocole TMM95.

les 3 cures IVA reçues, une évaluation par échographie pelvienne a été en faveur d'une augmentation du volume tumorale d'où l'instauration d'un traitement à base de 3 cures CEV, IVE, CEV.

la patiente a mal toléré cette dernière thérapeutique et a fait une série de complications allant de vomissements, toux et mucite jusqu'à une neutropénie fébrile.

La deuxième évaluation cette fois-ci par TDM pelvienne, a montré une régression tumorale estimée à 63 %, une chirurgie + ou – une radiothérapie a été décidée.

La patiente a bénéficiée d'une résection du col, de l'isthme et de la paroi postérieure de l'utérus pour tumeur du col utérin, la chirurgie était, selon l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, de type R1 avec marges d'exérèse et ganglions envahit, d'où la réalisation de la cure IVE CEV IVE (mal tolérée également) et une radiothérapie à une dose de 50,4 Gray sur 28 séances.

Vue après la radiothérapie, son examen clinique était sans particularité, par contre l'échographie post-radiothérapie montre un résidu isthmique .

Actuellement elle est suivie en consultation du CHOP.



# Résultats



L'âge des 2 cas rapportés était similaire : 2ans

Le motif de consultation était une hémorragie génitale chez les deux filles avec une masse spontanément extériorisée à la vulve chez la première et extériorisée au moment des efforts chez la deuxième.

L'examen clinique a mis en évidence une masse vaginale qui été biopsiée et envoyée pour examen anatomopathologique chez les deux filles, ainsi le diagnostic de rhabdomyosarcome embryonnaire botryoïde a été posé également chez les deux .

Sur le plan du bilan d'extension :

- l'échographie abdominopelvienne réalisée a montré : chez la fille F.Z un processus vaginal de 9 mm de grand diamètre et un processus utérin chez AYA.

Aucun signe de métastase n'a été détecté chez les 2 filles

- L'IRM pelvienne de FZ parle d'un processus du tiers supérieur du vagin envahissant le col sans signes d'adénopathies décelables, par contre la TDM abdominopelvienne de AYA parle d'un processus utérin avec extension locorégionale.
- Le myélogramme de AYA était normale, celui de FZ n'a pas été effectuée
- La scintigraphie et la radiographie pulmonaire étaient normales chez les deux filles.

Sur le plan thérapeutique :

- tous les deux ont bénéficié d'une chimiothérapie première de type IVE selon le protocole TMM 95 : stratégie 95.2 du groupe II.

La tolérance chez FZ était bonne par contre AYA a mal supporté la chimiothérapie

- Chirurgie : FZ a bénéficiée d'une conisation alors que AYA a eu une trachélectomie emportant la paroi postérieure de l'utérus
- Une chimiothérapie adjuvante a été administrée ches les deux filles 2 cures IVA pour FZ et 3 cures IVE CEV IVE pour AYA .
- Seule AYA a bénéficiée d'une radiothérapie

Les 2 filles sont régulièrement suivis en consultation d'oncologie pédiatrique L'IRM pelvienne de control avait montré l'absence de résidu tumorale chez FZ, alors que l'échographie post-radiothérapie de AYA montre un résidu isthmique.



# Discussion



# LE RHABDOMYOSARCOME

## UTEROVAGINAL

# **I. ÉPIDÉMIOLOGIE :**

## **A.Épidémiologie des rhabdomyosarcome :**

### **1. Caractères généraux :**

Le rhabdomyosarcome est la tumeur maligne la plus fréquente dans l'enfance. Elle représente 5 à 8% des tumeurs malignes solides de l'enfant et 60% à 70% des tumeurs mésoenchymateuses malignes des enfants (11). Il s'agit généralement d'enfants de moins de 15 ans mais l'adolescent n'est pas épargné. La fréquence des rhabdomyosarcomes toute localisation confondue serait plus marquée chez le garçon (12).

Le rhabdomyosarcome n'épargne aucun organe. Il survient toutefois de manière préférentielle dans 3 régions principales:

La tête et le cou dans 44% des cas (13) avec pour sites privilégiés : l'orbite, les cavités nasales et la région naso-pharyngée.

Le tractus génito-urinaire et la région rétropéritonéale dans 34% des cas (13) dont les localisations utéro-vaginales et vésicales.

Les extrémités : membres supérieurs et inférieurs avec 14% des cas, touchant surtout l'avant bras, la main et le pied.

Il existe de rares cas sans primitif connu simulant une leucémie (14).

### **2. Selon le type histologique :**

La fréquence des types histologiques varie selon l'âge. L'âge moyen est de 4 ans pour les rhabdomyosarcomes embryonnaires. Les enfants plus âgés vont souffrir plus habituellement de rhabdomyosarcomes alvéolaires.

Les rhabdomyosarcomes embryonnaires représentent les 3/4 des rhabdomyosarcomes. Ils touchent préférentiellement l'enfant de moins de 10 ans. Parmi les sous groupes, le rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules fusiformes mérite une mention particulière.

La fréquence des rhabdomyosarcomes embryonnaires selon la localisation a été déterminée par la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) sur la période 1989-1995 avec inclusion de 941 cas. La SIOP estime à 12% l'incidence des localisations vaginale et paratesticulaires confondue (cf. tableau 2)

<b>Localisation des Rhabdomyosarcomes embryonnaires (SIOP 1989-1995) sur 941 cas</b>	
• Tête et Cou	34%
• Orbite	10%
• Parois du tronc	9%
• Vagin – Région paratesticulaire	12%
• Abdomen –Pelvis	8%

**Tableau 2 (17)**

En résumé, prédominant chez l'enfant, on peut estimer la fréquence des rhabdomyosarcomes embryonnaires à 4% et celle des rhabdomyosarcomes de type alvéolaire et pléomorphe à moins de 1% (5).

## **B.Épidémiologie des rhabdomyosarcomes**

### **utérovaginaux :**

Le rhabdomyosarcome **génital**( vulvaire ,du col, vagin et utérus) représente 3-4 % de l'ensemble des rhabdomyosarcomes toutes localisations confondues, dont :

54 % sont au niveau vagin

17 % au niveau du fond utérin

15 % au niveau du col de l'utérus

13 % vulvaire

L'incidence annuelle des sarcomes des tissus mous est estimée entre 3 et 4.5/100 000 (17). Elle est 100 fois inférieure à celle des tumeurs bénignes des parties molles.

Le rhabdomyosarcome embryonnaire est le type histologique le fréquent des localisations utérovaginales.

Les publications concernant l'âge moyen au moment de diagnostic des ces rhabdomyosarcomes sont disparates

<b>Auteurs</b>	<b>Vagin</b>	<b>col</b>	<b>Utérus</b>
<b>NICOLAS MAGNE (126)</b>	16,3 mois	-	-
<b>ISRAEL FERNANDEZ PINEDA (127)</b>	3,7 ans	-	-
<b>RICHARD J .ANDRASSY(128)</b>	20 mois	-	-
<b>HELENE MARTELLI (129)</b>	21 mois	-	15 ans
<b>HOLSINGER FC(130)et ARNT C(131)</b>	3 ans	-	-
<b>N.AMRANI (132)</b>	-	10 et 20 ans	-
<b>Cynthia A. (133)</b>	-	9ans	5,5 ans
<b>HAYS ET AL (143 ,135)</b>	-	-	15 ans

Tableau : l'âge moyen au moment du diagnostic selon les auteurs

Les informations concernant le rhabdomyosarcomes utérovaginale sont difficiles à obtenir de la littérature parce que le point de départ des ces tumeurs est souvent mal connues

Mais généralement, les rhabdomyosarcomes vaginaux sont surtout diagnostiqués avant l'âge de 3 ans par contre ceux de l'utérus intéresse surtout l'adolescente entre 10 et 20 ans mais ils peuvent se voir dès l'âge de 4 mois

## **II. DIAGNOSTIC DES RHABDOMYOSARCOMES UTEROVAGINAUX :**

### **A. Circonstances de découverte :**

Il s'agit classiquement, pour les formes vaginales d'une fillette de moins de 3 ans présentant des saignements vaginaux répétés, sans argument pour un corps étranger.

Il s'agit parfois d'une consultation devant la constatation d'une masse volumineuse végétante « polype » ou kystique extériorisée à la vulve (évoquant alors une histologie de type botryoïde)(fig 1)(125). D'où l'indication systématique d'un examen du périnée sous anesthésie générale devant des saignements vaginaux de la petite fille pour permettre des prélèvements biopsiques éventuels.

Dans une étude rétrospective de 1970 à 2009 à « ST jude children's research hospital » portant sur 80 fillettes ayant un rhabdomyosarcome vaginale, l'âge moyen était de 3,7 ans, l'hémorragie génitale ou les pertes tachées de sang dans 61 % des cas alors qu'une masse extériorisée à la vulve a été vue chez 39 %.

Les formes utérines ou paramétriques concernent des filles plus âgées, pré-pubères ou pubères. Les symptômes de révélation peuvent être là aussi des ménorrhagies, des leucorrhées (isolées ou associées à des métrorragies), ou encore des douleurs pelviennes associées souvent à une constipation ou à une masse palpable. Parfois, cette masse est complètement asymptomatique et elle est révélée simplement par des signes urinaires avec dysurie, rétention vésicale, mais aussi épreintes et ténesmes.

Un toucher rectal doit être réalisé ; celui-ci permet de sentir la masse et de réaliser la biopsie.

Un saignement chronique peut être à l'origine d'anémie, fatigue et perte de poids.

## **B.Examen clinique :**

### **❖ L'examen gynécologique :**

▪ L'inspection trouve souvent une masse extériorisée à la vulve spontanément ou à la toux , fréquemment bourgeonnante ou ulcérate en grappe de raisin plus ou moins étendue, saignant au contact.



Figure 21.masse vaginale extériorisée à la vulve

L'examen gynécologique par vaginoscopie sous sédation est souvent nécessaire(102), il va permettre non seulement d'évaluer l'étendue de la maladie notamment toute extension vers le col de l'utérus, mais aussi l'excision chirurgicale précise avec l'utilisation de l'électrode bipolaire. Un spéculum nasal Killian avec une source de lumière peut être utile pour la visualisation directe du vagin et du col de l'utérus (figure 22 ). La fillette est examinée en décubitus dorsal avec ses genoux écartés, le vaginoscope est inséré à travers l'hymen,

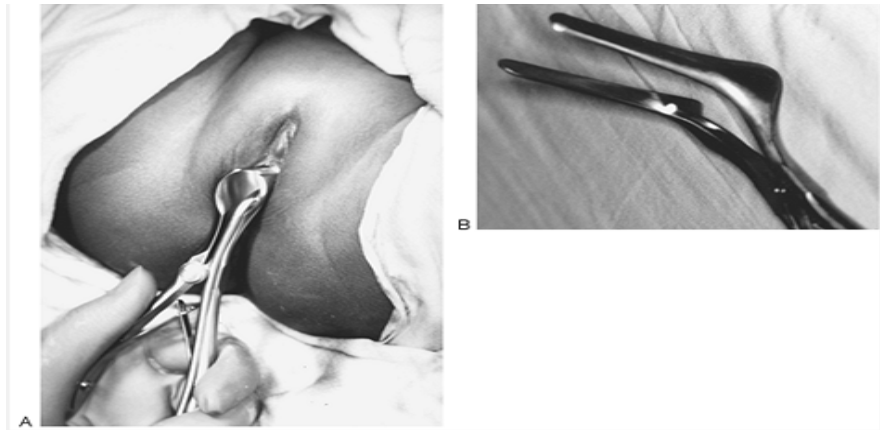


Figure 22 :(A) Examen du patient sous anesthésie, (B) en utilisant un spéculum nasal Killian avec de la lumière à fibre optique ( pediatric and adolescent gynecology 4th edition ).

▪ Le toucher rectal combiné à la palpation abdominale apprécie la présence d'une infiltration des paramètres.

Il est important de compléter l'examen par la recherche au niveau des aires ganglionnaires superficielles d'une éventuelle adénopathie palpable qui serait d'autant plus suspecte qu'elle serait d'apparition récente. Le reste de l'examen clinique et le plus souvent sans particularités.

## **C.Imagerie :**

### **1. IRM :**

L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est l'examen de référence.

Il permet de préciser les critères suivants :

- Rechercher le point de départ tumoral bien défini : vagin,utérus, parametres
- Mesure de la taille tumorale
- Evaluation de l'extension aux cloisons recto-vaginale ,vésico-vaginale , des fosses ischiorectales
- Recherche d'un envahissement ganglionnaire
- Recherche d'un retentissement rénal (dilatation pyélo-urétérale)

Avec une sensibilité de 60%, l'IRM est peu performante pour l'analyse des ganglions,

le scanner a une performance un peu meilleure.

Une étude complémentaire du foie recherche une ou plusieurs métastases éventuelles.

Des signaux non spécifiques sont mis en évidence pour le rhabdomyosarcome vaginale, avec un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2.fig 10. La pseudocapsule, si elle est présente, apparaît avec un signal de faible intensité sur les deux séquences, mais ce n'est pas une caractéristique constante. L'hétérogénéité est due à une hémorragie et une nécrose de la tumeur.



Figure23 : une fille avec un rhabdomyosarcome vaginal: tumeur avec hypersignal hétérogène en T2 (flèches) s'étendant dans l'abdomen.

(100)

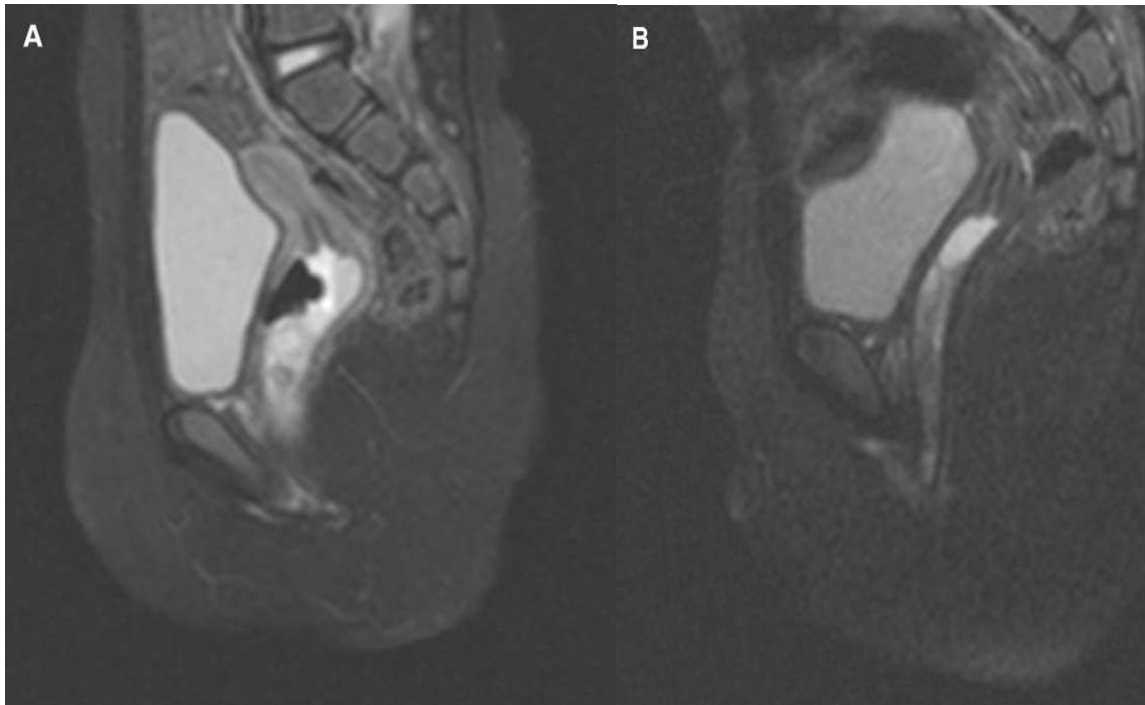


Figure 24 : (A) IRM montrant la tumeur dans le vagin, peut-être impliquant le col.

(B) IRM post chimiothérapie a révélé une réduction du volume tumorale et une résolution de la zone en hyposignal dans le col

## **2. Échographie pelvienne :**

Du fait de son innocuité et de la facilité de son exécution, la découverte d'une masse vaginale doit conduire systématiquement, en premier lieu, à la pratique d'une échographie de la région pelvienne. Celle-ci objective l'existence d'une masse intravaginale

À l'échographie, le rhabdomyosarcome vaginale apparaît comme une grande masse, hétérogène ou hypoéchogène en rétrovésical (figure 8).



Figure 25. Rhabdomyosarcome chez une fille de 18 mois avec des saignements vaginaux. Échographie longitudinale du bassin montrant clairement une grande masse solide dans le vagin (flèche). B vessie.

(103)

### **3. Tomodensitométrie abdominopelvienne :**

La TDM abdominopelvienne doit être envisagée dans le cadre du bilan de diffusion d'un processus tumoral. Elle va permettre de rechercher un éventuel envahissement des chaînes ganglionnaires profondes, surtout lombo-aortiques et pelviennes et des métastases hépatiques. Elle ne constitue en aucun cas un examen à visée diagnostique. Elle demeure néanmoins incontournable dans le cadre du bilan préthérapeutique.

### **4. La radiographie thoracique**

Radiographie thoracique est essentiel dans la détection des métastases pulmonaires

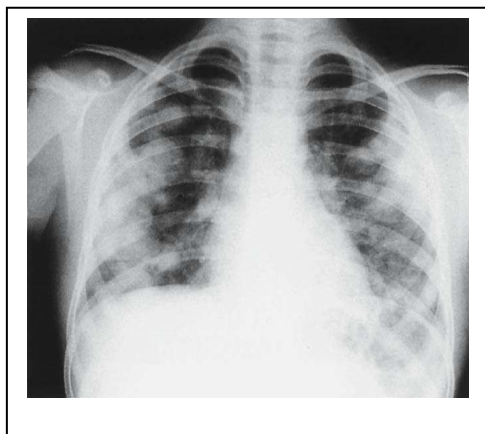


Figure 26: Métastases pulmonaires de rhabdomyosarcome vaginal chez une fillette de 4 ans présentant une toux persistante à la suite d'une résection chirurgicale de rhabdomyosarcome vaginal.

La radiographie thoracique montre des métastases pulmonaires multiples avec des tailles différentes

## **5. Le TEP-Scan :**

La fixation par tomographie d'émission de positons du F-fluoro-2-deoxy-D-glucose est indiscutable sur les rhabdomyosarcomes (33). Dans le travail récent de Tateishi U et al, elle s'est même montrée supérieure aux autres techniques d'imagerie chez 35 patients souffrant de rhabdomyosarcomes de toutes localisation pour une stadification plus fiable de ces malades (33).

Récemment, Benz et al ont montré l'importance de la fixation sur l'évaluation de la réponse thérapeutique dans une population de 50 patients souffrant de sarcome des tissus mous (19).

Comme pour la TDM, le TEP-Scan est probablement un moyen important dans l'avenir proche dans le cadre du bilan d'extension des rhabdomyosarcomes.

Bref, Le bilan d'extension doit comporter :

- Une IRM ou TDM abdominopelvienne
- Une radiographie ou une TDM thoracique
- Une scintigraphie osseuse
- Un myélogramme.

## **D. Bilan sanguin :**

Il n'existe pas de marqueurs tumoraux qui puissent aider au diagnostic. Les dosages des marqueurs habituels,  $\alpha$ -foeto-protéine sérique ou  $\beta$ -HCG plasmatique sont normaux. La normalité de ce bilan sanguin aura au moins le mérite d'éliminer les autres étiologies devant la découverte d'une masse pelvienne (diagnostic différentiel de tératome de volk sac tumor ou de tumeur de la granulosa )

Il faut signaler cependant une étude récente de Wachtel et al en 2006 qui présente un certain nombre de marqueurs permettant de classer au-delà de la signature génétique les sous groupes histologiques de rhabdomyosarcomes suivant le type des marqueurs reconnus en immunohistochimie (20 et 21). La présence d'anticorps spécifiques dirigés contre AP2 $\beta$  et contre p-cadhérine facilite la reconnaissance d'un rhabdomyosarcome de type alvéolaire. La

présence d'anticorps anti EGFR et anti Fibrilline est en faveur d'une forme embryonnaire. La sensibilité pour les marqueurs des types alvéolaires et embryonnaires est respectivement de 64% et 60% et la spécificité de 85% et 92%.

## **E. Diagnostic de certitude :**

Le diagnostic de certitude ne peut être obtenu que par l'examen histopathologique d'un prélèvement tissulaire. Dans ce cas, les patients sont considérés comme à classer dans le groupe clinique IIa indépendamment du caractère complet de la résection chirurgicale (23).

### **➤ Profils immunohistochimique**

La détection de la desmine est considérée à l'heure actuelle comme le marqueur de choix des rhabdomyosarcomes avec 90% environ de positivité. Il semble cependant que cette recherche doive se faire sur plusieurs clones de la desmine incluant plus particulièrement la desmine D33 (24).

L'actine musculaire globale (HHF35) de sensibilité équivalente peut lui être associée. L'actine musculaire lisse de type  $\alpha$  est en principe négative. La myoglobine est peu sensible. L'actine sarcomérique est positive dans les rhabdomyosarcomes mais elle l'est également dans les lésions musculaires lisses

L'antigène MyoD1, produit du gène MyoD1 (Myf3) serait spécifique mais il est peu fiable du fait d'un marquage cytoplasmique non spécifique associé.

La myogénine (Myf4) s'avère le marqueur le plus sensible et spécifique, tout au moins dans les formes alvéolaires où le marquage est diffus et intense (25). Kumar et al confirment l'intérêt de la myogénine comme marqueur avec une plus grande spécificité sur les formes alvéolaires (26), les positivités sur les formes embryonnaires ne se retrouvant que dans 25% des 20 tumeurs étudiées.

Il peut exister une réactivité occasionnelle avec les anticorps anti-protéine S100, anti-cytokératine, anti-neurofilament. D'exceptionnelles réactivités avec des marqueurs

lymphoïdes ont été décrites: CD10, CD19 et CD20 (27). Enfin, l'équipe de Kobayashi et al a montré, il y a une dizaine d'années, l'intérêt de l'expression des filaments de nestine dans le cadre de l'étude de 29 cas de rhabdomyosarcomes pédiatriques (28). Bien que la nestine soit présente dans des tumeurs du système nerveux central et périphérique comme dans les cellules endothéliales et certaines cellules musculaires au voisinage des tumeurs, elle semblerait être un marqueur complémentaire des rhabdomyosarcomes, particulièrement dans les tumeurs très indifférenciées desmine-négatives.

En pratique les 2 seuls marqueurs ayant un intérêt d'orientation étiologique sont en tout premier lieu la desmine, l'actine des muscles lisses pour les formes embryonnaires et la myogénine essentiellement pour les formes alvéolaires.

## **F. Diagnostic différentiel :**

De nombreux diagnostics peuvent être évoqués suivant l'âge du patient le type histologique ou les constatations cliniques.

En cas de rhabdomyosarcomes embryonnaires à cellules rondes, chez l'enfant, on devra envisager la possibilité d'autres tumeurs à cellules rondes, en particulier un lymphome, un neuroblastome, 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. 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. 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.

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.

### **III. CLASSIFICATION :**

#### **A. Classification générale des sarcomes des tissus mous :**

Les rhabdomyosarcomes utéro vaginaux sont une des localisations des rhabdomyosarcomes, et, à ce titre, ils doivent être inclus dans le groupe général des sarcomes des tissus mous. La classification des groupes et sous groupes des sarcomes des tissus mous vient à nouveau d'être actualisée (Figure 1) dans un rapport datant du 17 mai 2009 (5)

Les tissus mous peuvent être définis comme les tissus non épithéliaux extra squelettiques de l'organisme, à l'exclusion des viscères, du tissu lymphoïde et du système nerveux central. Ils sont donc représentés par les muscles striés, la graisse, les tissus fibreux, les vaisseaux et le système nerveux périphérique.

Les sarcomes des tissus mous regroupent donc un large ensemble de tumeurs pouvant impliquer de très nombreuses cibles cellulaires dont toutes ont la même origine embryologique : le mésenchyme. Il peut s'agir de fibres nerveuses, vasculaires, musculaires ou encore osseuses, cartilagineuses, voire lipidiques. Suivant l'individualisation et la maturation du clone cellulaire malin primitif, les transformations tumorales vont conduire à des caractères histopathologiques particuliers. De ce fait, les sarcomes des tissus mous vont couvrir une large palette d'aspects cellulaires extrêmement divers expliquant le nombre et la terminologie appliquée de nature essentiellement descriptive. Les sarcomes des tissus mous sont ainsi divisés en 7 groupes différents, les rhabdomyosarcomes constituant un groupe spécifique.

La diversité des groupes et sous groupes reconnus peut au moins en partie expliquer la difficulté d'assurer un diagnostic certain non seulement entre les divers tissus malins mais également dans un nombre non négligeable de cas entre tumeurs bénignes et malignes comme le montre l'étude d'Arbiser et al sur 500 cas consécutifs de cancers des tissus mous (6).

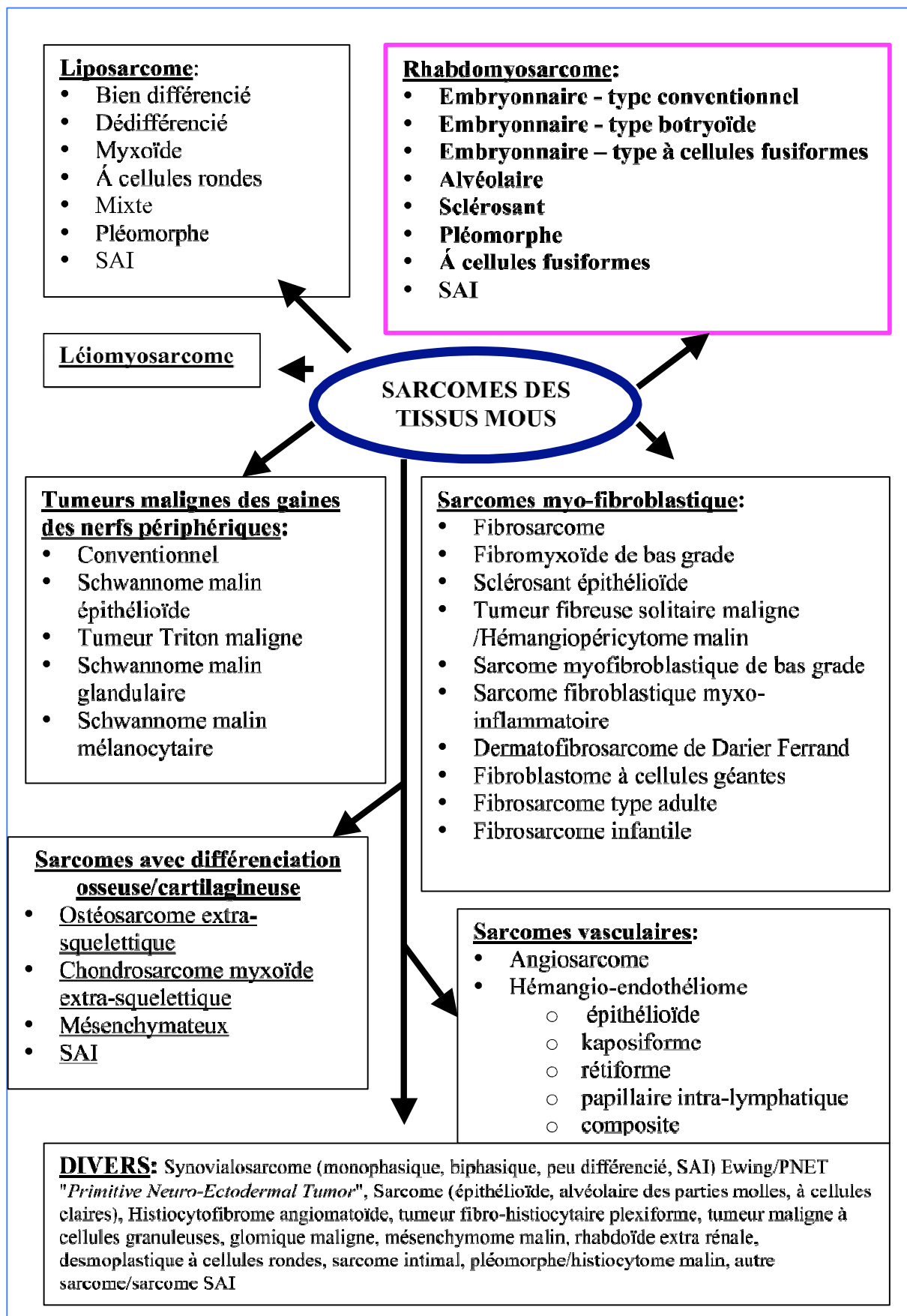


Tableau I. D'après J-L Binet (5)

## **B. Classification des Rhabdomyosarcomes :**

On reconnaît, selon cette toute récente classification, 8 sous types différents de rhabdomyosarcomes, tous regroupés en tant que tumeur dérivée de cellules embryonnaires à destinée musculaires. Cependant, globalement, on distinguait essentiellement jusque là, seulement 4 sous types: les formes embryonnaires, de type botryoïde ou à cellules fusiformes, les rhabdomyosarcome de type alvéolaire et les rhabdomyosarcomes pléomorphes. Á cette classification, il faudrait ajouter une distinction suivant la localisation primitive de la tumeur qui a au moins pour intérêt celui d'intervenir dans les indications thérapeutiques et moduler le risque pronostic. Il peut s'agir d'une localisation orbitaire, au niveau de la région de la tête ou du cou, intrathoracique, intra abdominal, etc...

### **6. Les rhabdomyosarcomes embryonnaires**

Le diagnostic de rhabdomyosarcome embryonnaire exige la présence de rhabdomyoblastes (Image 1). Il s'agit de cellules dont le noyau est déjeté au sein d'un cytoplasme éosinophile, comportant des doubles striations mieux après coloration du Masson et du PTAH des noyaux plus vésiculeux et nucléolés, et d'une positivité en immunoperoxydase avec les marqueurs musculaires de type desmine ou musculaire striés de type myogénine.

En effet, le diagnostic de rhabdomyosarcome ne peut être retenu que si la nature musculaire de la tumeur est certaine : les doubles striations étant exceptionnelles, c'est habituellement l'immunohistochimie qui permettra d'affirmer le diagnostic par la positivité fréquente avec l'anti-desmine (Image 2).

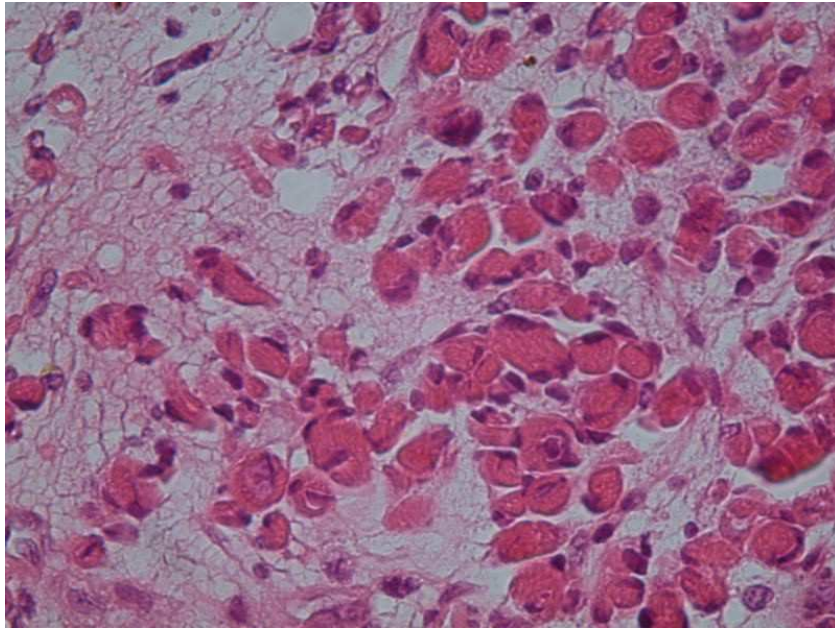


Figure 27:Aspects des rhabdomyoblastes (7)

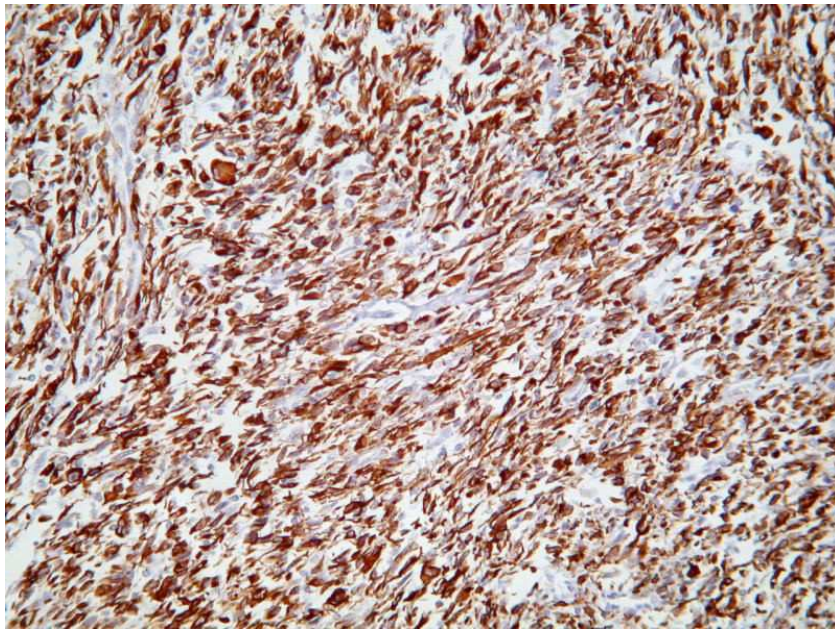


Figure 28: Positivité à l'anti-desmine (7)

Les anticorps dirigés contre la myogénine (myf4) ne donnent qu'une positivité focale (positivité nucléaire: Image 3). La microscopie électronique est une aide précieuse et parfois décisive au diagnostic.

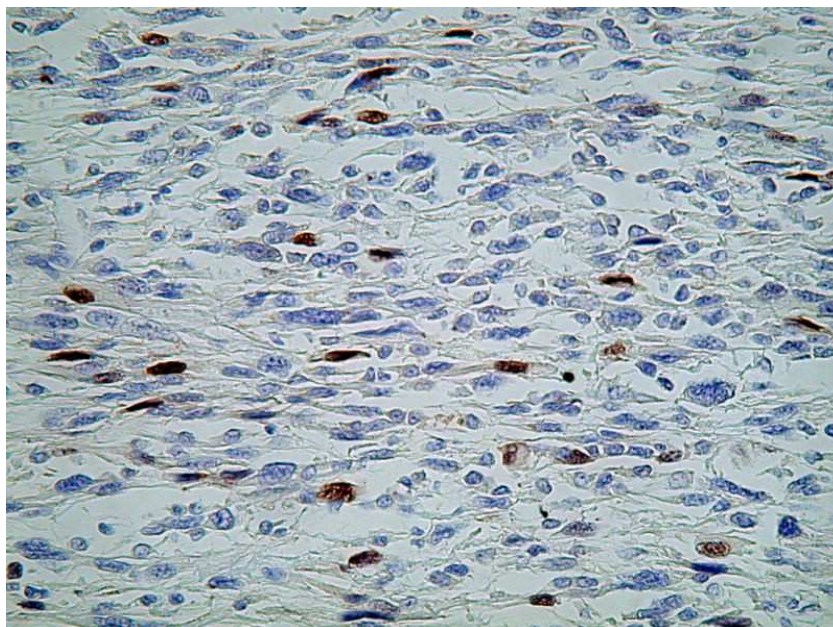


Figure 29: Positivité à la myogénine (7)

La présentation histologique est variable. Ces atteintes ont en commun une cellularité hétérogène, le plus souvent avec présence de zones myxoïdes (Figure 4) et denses, sans architecture particulière. Selon la prédominance de l'un ou l'autre de ces aspects, on parlera de rhabdomyosarcome de type dense ou de type lâche. Les cellules peuvent être très indifférenciées, rondes ou un peu plus fusiformes, à noyau hyperchromatique, plutôt irrégulier ou présenter des signes morphologiques de différenciation musculaire. Le rhabdomyoblaste peut alors prendre de nombreuses configurations : rhabdomyoblaste dégénératif comportant une boule rouge, densément acidophile refoulant un noyau rétracté densifié, cellules plus volumineuses comportant un matériel fibrillaire juxta ou péri nucléaire, cellules têtards, en raquette, multivacuolées ou araignées. Les doubles striations authentifiant l'origine musculaire striée sont inconstantes. Il existe également des formes très indifférenciées ne comportant que de rares rhabdomyoblastes ou au contraire des formes bien différenciées riches en cellules plus grandes, rondes, ovales ou rubanées.

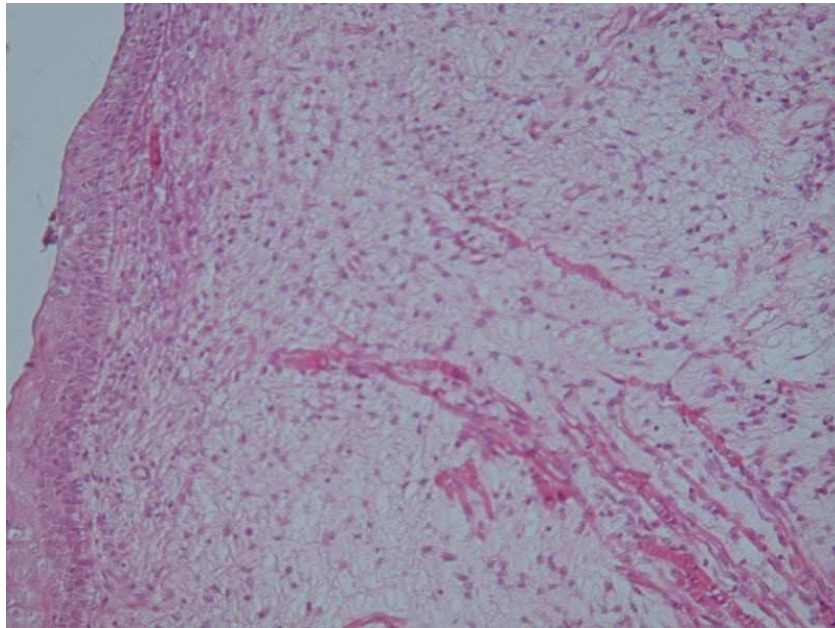


Figure 30: zones myxoïdes (7)

Deux formes particulières doivent être individualisées, car de meilleurs pronostics:

➤ **Le rhabdomyosarcome embryonnaire de type botryoïde**

Il s'agit d'une forme macroscopique, polypoïde, en grappe, intra cavitaire, sous-muqueuse, caractérisée microscopiquement par l'existence d'une "couche cambiale" (Image 5). Il s'agit, localisée dans la zone sous épithéliale, d'une densification des éléments cellulaires tumoraux juste sous la membrane basale de l'épithélium.

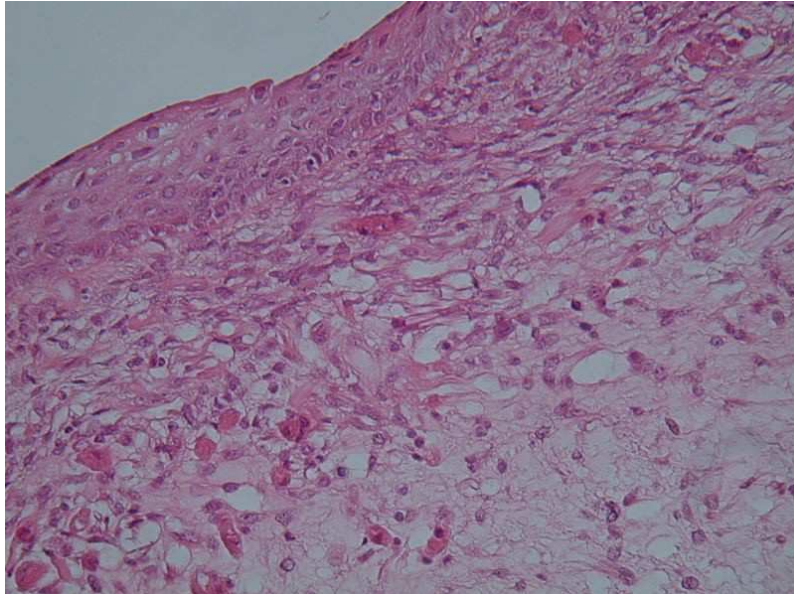


figure 31: couche cambiale (7)

➤ **Le rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules fusiformes ou leiomyomatoïde (8) :**

La définition en est histologique: il faut qu'il y ait plus de 50% à 80% de cellules fusiformes. Deux sous types ont été décrits: une forme pseudo-leiomyomateuse et une forme plus storiforme, plus riche en collagène hypocellulaire . Généralement, la lésion se présente avec une pseudo capsule.

À noter, sortant en partie du cadre des tumeurs à petites cellules rondes, l'existence de rhabdomyosarcome de l'enfant avec des signes d'anaplasie ou pléomorphes classées malgré tout dans le cadre embryonnaire et non dans celui des rhabdomyosarcomes pléomorphe de l'adulte (9) dont la signification pronostique reste mal définie.

## **7. Les Rhabdomyosarcomes alvéolaires :**

Ces rhabdomyosarcomes, plus fréquents à l'adolescence, siègent plus volontiers au niveau des extrémités. Ils sont considérés comme de mauvais pronostic. La reconnaissance de cette forme par le pathologiste est importante puisqu'elle va conduire à une thérapeutique adaptée avec une chimiothérapie plus lourde.

La définition est actuellement cyto-histologique associant 2 critères:

$\alpha$ / Une prolifération dense et monomorphe de cellules avec un rapport nucléocytoplasmique très élevé, des noyaux très irréguliers indentés (plus que dans la forme embryonnaire), des nucléoles proéminents. La lésion comporte assez fréquemment des cellules plurinucléées dispersées pouvant constituer un argument supplémentaire. Les rhabdomyoblastes typiques sont par contre rares.

$\beta$ / Un cloisonnement par de larges bandes fibreuses. Ainsi se différencient deux formes architecturales : la forme alvéolaire typique, la seule jusque là bien individualisée, et la forme solide où l'on conserve généralement les bandes fibreuses mais où l'architecture alvéolaire n'est plus présente.

Un aspect alvéolaire, même focal, qui répond à ces définitions suffit à classer la lésion comme alvéolaire.

À noter une variante rare à cellules claires où les cellules sont pseudolipoblastiques.

Dans les deux formes décrites, il peut exister après chimiothérapie néoadjuvante des modifications histologiques à type de "maturation musculaire".

## **8. Les rhabdomyosarcomes pléomorphes :**

Dans ces cas, l'architecture est lâche et les cellules sont disposées au hasard (image 6). Les cellules sont pléomorphes. De taille variable, elles sont rondes ou allongées, rubanées, en raquette, en têtard (image 7). Le noyau est également pléomorphe, unique ou multiple, atypique, nucléolé. Le cytoplasme est habituellement abondant, éosinophile, d'aspect granuleux, parfois vacuolisé.

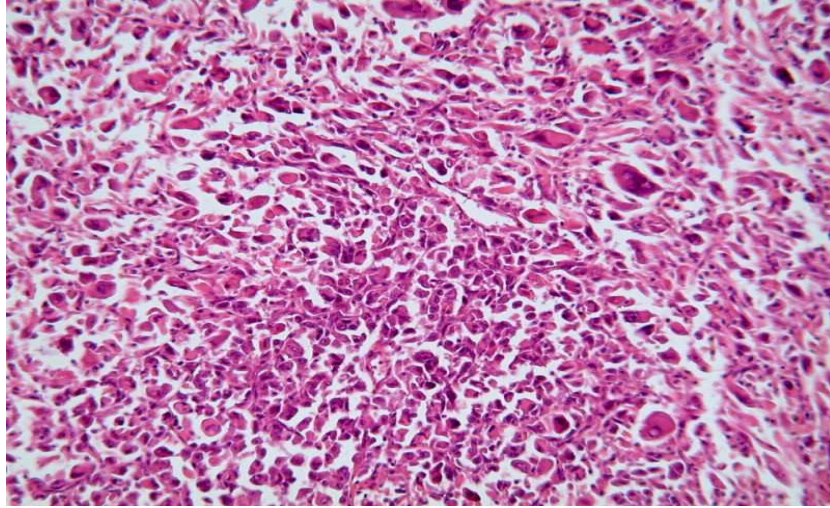


figure 32: architecture pléomorphe (7)

Des doubles striations sont exceptionnellement retrouvées (10). Cette tumeur est habituellement pauvre en collagène.

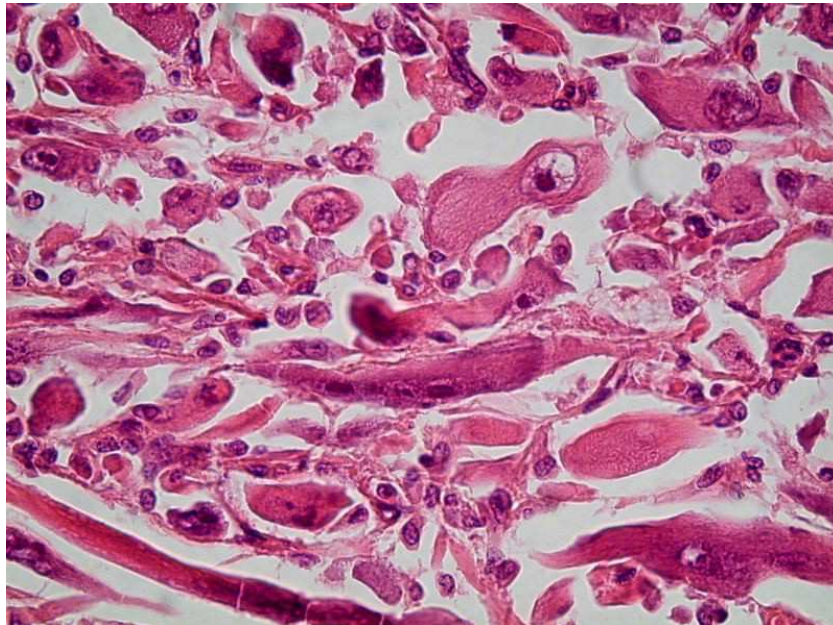


figure 33. Cellules pléomorphes (7)

La coloration au PAS montre fréquemment la présence de glycogène au niveau de ces cellules.

Le rhabdomyosarcome pléomorphe est une tumeur de l'adulte et les cas infantiles sont très rares (11). Cette tumeur s'observe surtout après 45 ans et siège au niveau des membres, particulièrement au niveau de la cuisse.

### **C. Les rhabdomyosarcomes utéro vaginaux :**

Ils ne se distinguent de l'ensemble des rhabdomyosarcomes que par leur localisation. On retrouve en effet tous les types histopathologiques décrits, embryonnaires, alvéolaires ou pléomorphe. Seule la fréquence de chacun de ces sous groupe varie suivant l'âge des patients.

## **IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :**

### **A. Stadification pré thérapeutique :**

#### **1. La Stadification SIOP :**

La classification préthérapeutique habituellement retenue est celui qui a été élaboré par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) (Tableau 2) dans les années 1980-1990 (29). Elle est fonction du bilan d'extension.

Rapporté à la localisation TNM, le bilan pré thérapeutique nécessite donc l'exécution des méthodes d'imagerie déjà citées. En premier, la pratique d'une échographie non seulement de la région pelvienne mais également des aires ganglionnaires locorégionales. La TDM demeure incontournable dans la recherche d'une diffusion ganglionnaire lombo-aortique. En ce qui concerne la recherche de métastases, outre la radio pulmonaire, voire suivant la symptomatologie, une scintigraphie, il est important d'envisager dans la mesure du possible un TEP-scan quand il est accessible, et d'effectuer un myélogramme.

<b>Classification TNM des rhabdomyosarcomes chez l'enfant</b>	
<b>STADE I</b>	<input type="checkbox"/> Tumeur localisée au tissu ou à l'organe primitif: T1 T1A= $T \leq 5$ cm T1B= $T > 5$ cm <input type="checkbox"/> Pas de preuve en faveur d'une diffusion ganglionnaire: N0
<b>STADE II</b>	<input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/> Pas de preuve en faveur d'une diffusion ganglionnaire: N0 <input type="checkbox"/> Pas de preuve d'une métastase: M0
<b>STADE III</b>	<input type="checkbox"/> Toute taille tumorale <input type="checkbox"/> Preuve d'une diffusion ganglionnaire: N1 <input type="checkbox"/> Pas de preuve d'une métastase: M0
<b>STADE IV</b>	<input type="checkbox"/> Tous T <input type="checkbox"/> Tout N <input type="checkbox"/> Métastases à distance

Tableau 2: classification TNM (SIOP )

Cette stadification clinique a pour intérêt premier celui d'élaborer une prise en charge thérapeutique la mieux adaptée possible au patient en fonction du bilan d'extension effectué. Elle a également pour intérêt de représenter un des éléments essentiel du pronostic tumoral initial.

En dernière analyse, le traitement va reposer sur les 3 possibilités thérapeutiques habituelles en matière de cancers: la chirurgie, la polychimiothérapie et la radiothérapie

## **2. La stadification de l'IRSG:**

Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group

	<b>Site</b>	<b>Taille</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
<b>Stade I</b>	Orbite, tête, cou (nonparaméningée) , génito-urinaire (vessie, prostate exclus)	Toute taille	Tout N	Sans
<b>Stade II</b>	Vessie / prostate, extrémité, crâne, paraméningées, d'autres (y compris le tronc, rétropéritoine)	Inf à 5 cm	N0	Sans
<b>Stade III</b>	Vessie / prostate, extrémité, crâne, paraméningées, d'autres (y compris le tronc, rétropéritoine)	Sup à 5 cm	N+	Sans
<b>Stade IV</b>	Tout site	Toute taille	Tout N	M+

## **B. Stadification post opératoire :**

### **1. Stadification SIOP :**

L'analyse de la pièce opératoire et le bilan d'extension permettent de préciser la Stadification de la tumeur (tableau 3).( Tableau 3: Stadification post chirurgical (29))

<b>Stadification tumorale postchirurgicale</b>	
<b>pT1</b>	<input type="checkbox"/> Tumeur limitée à l'organe ou au tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie sans invasion confirmée histologiquement.
<b>pT2</b>	<input type="checkbox"/> Invasion tumorale dépassant l'organe ou le tissu d'origine avec excision complète. Limites de la tumorectomie saines, confirmées histologiquement.
<b>pT3</b> <b>pT3a</b> <b>pT3b</b>	<input type="checkbox"/> Tumeur incomplètement réséquée. <input type="checkbox"/> Preuve d'une tumeur résiduelle en microscopie. <input type="checkbox"/> Preuve d'une tumeur résiduelle macroscopique ou biopsie seule.

## **2. Stadification IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)**

Plus récemment, l'American Cancer Society (33) 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.

Elle nous a paru cependant, digne d'attention dans la mesure où elle s'attache à décrire et classer, le plus précisément possible, la totalité des situations cliniques potentielles post chirurgicales.

Cette stadification recoupe et précise la classification précédente. Elle établit des sous groupes définis suivant les résultats chirurgicaux et la diffusion tumorale particulièrement ganglionnaire.

<b>Stadification clinique post chirurgicale</b>
<p><b>Groupe I:</b> 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ <b>Groupe IA:</b> tumeur ne dépassant pas l'organe impliqué initialement avec résection chirurgicale complète. Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique.</li> <li>□ <b>Groupe IB:</b> 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.</li> </ul>
<p><b>Groupe II:</b> 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ <b>Groupe IIA:</b> résection chirurgicale macroscopique complète mais persistance du cancer sur les bords de résection (marges carcinologiques de sécurité positives). Pas de diffusion ganglionnaire ou métastatique.</li> <li>□ <b>Groupe IIB:</b> Le cancer s'est étendu aux ganglions de voisinage, mais le chirurgien a pu éliminer complètement l'ensemble des structures malignes.</li> <li>□ <b>Groupe IIC:</b> 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.</li> </ul>
<p><b>Groupe III:</b> 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ <b>Groupe IIIA:</b> Résection chirurgicale complète impossible. Seule une biopsie a pu être effectuée.</li> <li>□ <b>Groupe IIIB:</b> Résection complète impossible mais le chirurgien a pu enlever au moins la moitié de la tumeur.</li> </ul>
<p><b>Groupe IV:</b> Il existe un envahissement métastatique certain au moment du diagnostic (poumons, foie, moelle osseuse, ganglions à distance...) Ce groupe représente environ 15% des cas.</p>

Tableau 4: Stadification clinique post chirurgicale (33)

Groupe	Description anatomique
I	Maladie localisée, opérée de façon complète
II	Maladie localisée, opérée mais persistance d'un résidu microscopique, non visible radiologiquement
II	Résection incomplète avec résidu macroscopique visible radiologiquement ou simple biopsie
IV	Métastases à distance lors du diagnostic

## **C. Le control systémique : Chimiothérapie:**

### **1. Les protocoles VACA, VA et VAC:**

La chimiothérapie est indiquée dans tous les cas de rhabdomyosarcome utérovaginal. Des protocoles variés de chimiothérapie ont été adoptés au cours du temps, selon les tendances en cours, et selon l'étendue de la maladie. Elle est toujours administrée dans un second temps après la chirurgie, qui est surtout une biopsie ou une biopsie exérèse pour cette localisation utérovaginale, et la classification post opératoire.

Elle varie également selon les pays. Le groupe allemand des rhabdomyosarcomes utilise l'association VACA: Vincristine, Dactinomycine (Actinomycine D), Cyclophosphamide et Doxorubicine dans le protocole CWS-81 (34). Dans les études suivantes CWS-86 et CWS-91, le cyclophosphamide est remplacé par l'Ifosfamide, le protocole chimiothérapique associant Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Doxorubicine (VAIA). Le groupe Italien, quant à lui, va remplacer son protocole (VAC) Vincristine, Dactinomycine et Cyclophosphamide adopté dans l'étude RMS-79 (35) par le protocole VAIA dans l'étude RMS-88. Finalement, dans les 2 pays le protocole VA (Vincristine, Dactinomycine) sera adopté dans les études CWS-96 et RMS-96 pour les patients à faible risque définis comme ceux qui ont:

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

Dans les atteintes métastatiques, les patients vont bénéficier du protocole européen

MMT4 ("*Malignant Mesenchymal Tumors*") associant Carboplatine, Epidoxorubicine, Vincristine, Dactinomycine, Ifosfamide et Etoposide (CEVAIE) suivi dans certains cas par de fortes doses de Melphalan ( $200\text{mg}/\text{m}^2$ ) avec apport de cellules souches autologues du sang périphérique (36).

Tous ces protocoles combinent les produits qu'ils ont en commun aux mêmes doses pour chaque produit, et en général aux mêmes espacements des séances tout au moins des premières cures. L'ensemble des protocoles durant entre 22 et 27 semaines.

## **2. Les protocoles IVA, et CEV:**

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

Le protocole IVA<sub>6</sub> combine Ifosfamide  $3\text{g}/\text{m}^2$  à J1 et J2, Vincristine  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  à J1 avec une dose maximale de 2mg et Dactinomycine à la dose de  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  à J1 avec une dose maximale de 2mg. Le nombre de cures va dépendre du stade tumoral et du protocole en cours (Tableau 5). Il est répété toutes les 3 semaines avec une durée totale de traitement de 10 à 18 semaines selon les protocoles.

IVA<sub>9</sub> comprend: Ifosfamide  $3\text{g}/\text{m}^2$  à J1 et J3, Vincristine  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  à J1 et Dactinomycine: 1.5mg à J1

Le protocole VA associe Vincristine à la même dose que précédemment et Dactinomycine à la dose de  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  avec une dose maximale de 2mg.

Enfin les cures CEV et IVE comprennent

pour l'association CEV: Carboplatine  $500\text{mg}/\text{m}^2$  à J1,  
Epirubicine  $150\text{mg}/\text{m}^2$  à J1  
Et Etoposide:  $200\text{mg}/\text{m}^2$  à J1 et J3,  
et pour l'a cure IVE: Ifosfamide  $3\text{g}/\text{m}^2$  à J1 et J3,  
Vincristine:  $1.5\text{mg}/\text{m}^2$  à J1 et  
Etoposide  $200\text{mg}/\text{m}^2$  à J1 et J3.

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

<b>Traitement suivant le stade clinique (c) et post chirurgical (p)</b>			
<b>Études</b>	<b>Critères de selection</b>	<b>Stades c et p</b>	<b>Traitement</b>
<b>Étude MMT 84</b>			
84.1	Tumeur localisée, totalement excise	I, pT1, pT2	3 IVA <sub>6</sub>
84.2	Stade I ou II avec maladie résiduelle Microscopique	I, II, pT3a	6 IVA <sub>6</sub>
	Tumeur de stade II complètement Excisée	II pT2	6 IVA <sub>6</sub>
84.3	Stade I ou II avec tumeur résiduelle Macroscopique	I, II, pT3b	10 IVA <sub>6</sub>
<b>Étude MMT 89</b>			
89.1	Tumeur au stade I résection complète	I(pT1)	2 VA
89.2	Stade I avec maladie résiduelle	I(pT3ab)	4 IVA <sub>9</sub>
	Stade I avec T2 complètement réséqué	I(pT2)	4 IVA <sub>9</sub>
89.3	Tumeur au stade II	II	6 IVA <sub>9</sub>
89.5	Stade III (ganglions envahis)	III	3 IVA <sub>9</sub> /CEV/

Tableau 5: Indications de la chimiothérapie suivant les stades (37')

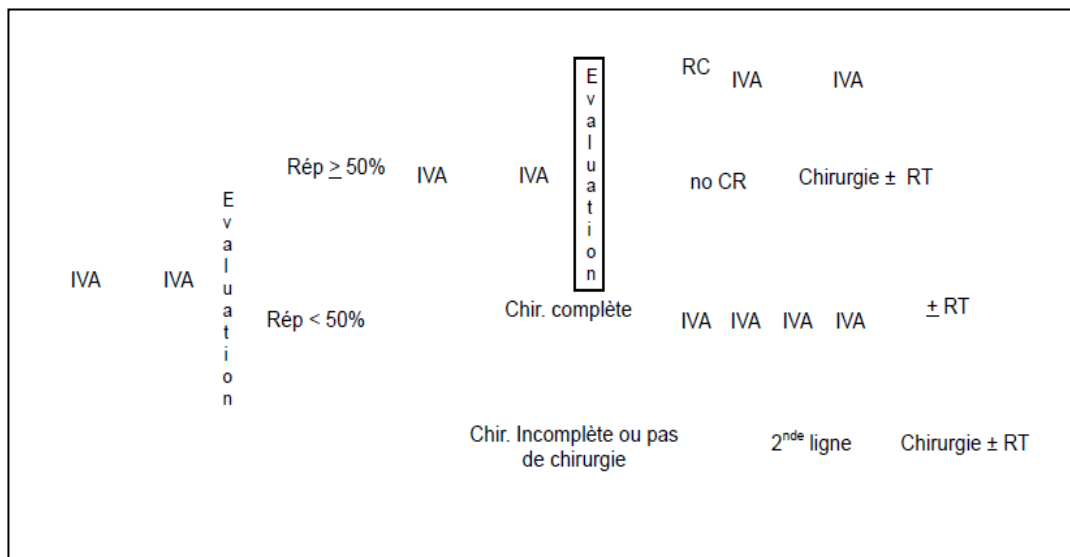
### 3. le protocole TMM :

Le protocole des tumeurs mésoenchymateuses malignes est le protocole MMT89, remis à jour en 1995 (MMT95), avec quelques modifications.

➤ MMT89 (Figure 3)

- chimiothérapie initiale par 2 cures d'Ifosfamide-Vincristine-Actinomycine (IVA)
- évaluation
- réponse > 50%: 2 cures d'IVA puis évaluation
  - rémission complète: 2 IVA
  - pas de rémission complète: chirurgie +/- radiothérapie
- réponse < 50%:
  - chirurgie complète: 4 IVA +/- radiothérapie
  - chirurgie incomplète ou pas de chirurgie: 2<sup>de</sup> ligne avec chirurgie +/- radiothérapie.

Figure 34 : **Protocole TMM 89**



➤ TMM95 (Figure 4)

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

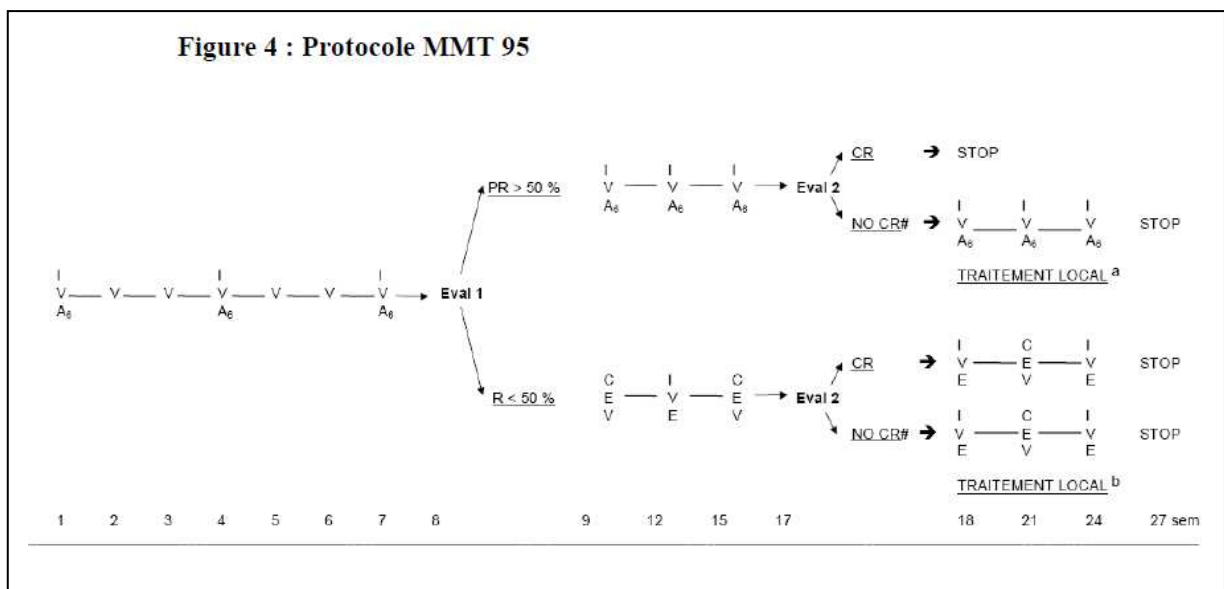


Figure 35: protocole MMT 95

*IVA: Ifosfamide- Vincristine-Actinomycine*

*CEV: Carboplatine- Epirubicine-Vincristine*

*IVE: Ifosfamide-Vincristine- Etoposide*

Quelques subtilités existent également dans les doses de chimiothérapie: dans le MMT89, l'Ifosfamide est à 9g/m<sup>2</sup>, versus 6g/m<sup>2</sup> dans le MMT95.

#### **4. Le protocole RMS 2005:**

Il a pour but de comparer l'efficacité de 2 types de chimiothérapie avec ou sans Doxorubicine chez des patients jeunes souffrant d'un rhabdomyosarcome localisé de haut risque. Le nombre d'inclusions prévues pour la France est de 120 patients. Il a débuté le 17 novembre 2005 et doit être clôturé le 31 octobre 2011. Au 31 décembre 2008, 54 patients avaient été inclus dans l'étude. L'objectif de cet essai est double : évaluer l'efficacité de l'adjonction d'un médicament (Adriamycine) à une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> 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 :

- 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 Dactinomycine. 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 12<sup>ème</sup> 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 (37).

## **5. Critères de réponse pour les tumeurs solides**

- Réponse complète (RC): disparition complète de toutes tumeurs visibles.
- Très Bonne réponse partielle (TBRP): réduction du volume tumorale  $\geq 90\%$  mais  $<100\%$ .
- Réponse partielle (RP  $\geq 2/3$ ): la réduction du volume tumoral  $\geq 66\%$  mais  $<89\%$ .
- Réponse partielle mineure (PR  $<2/3$ ): réduction du volume tumoral  $> 33\%$  mais  $<66\%$ .
- Une maladie stable (SD): Pas de critères de RP ou PD (la réduction du volume tumoral  $<33\%$ ).
- Maladie progressive (PD): Toute augmentation de plus de 40% en volume (ou  $> 25\%$  en surface) de toute lésion mesurables, ou l'apparition de nouvelles lésions.

Les dimensions tumorales doivent être enregistrés en 3 diamètres (sagittale, coronale et axiale).

Le volume de la tumeur sera calculé selon la formule suivante:

$$V = \pi/6 \times a \times b \times c = 0.52 \times a \times b \times c \text{ en cm}^3$$

a = longueur (en cm)

b = largeur (en cm)

c = épaisseur (en cm)

## **D.Le control local:**

Le traitement local des RMS Est le plus souvent indispensable mais 36% des RMS de la filière génitale (fille) sont guéris sans traitement local (rémission complète après la chimiothérapie)

Pour cette localisation on réalise le plus souvent une biopsie chirurgicale tout en essayant d'obtenir suffisamment de matériel pour l'étude histologique, immunohistochimique et la cytogénétique.

Une chirurgie secondaire aura comme but d'effectuer l'exérèse complète d'une masse résiduelle après chimiothérapie et elle sera inutile dans le cas d'une rémission complète clinique et radiologique (Godzinski, 1994).

## **1. chirurgie**

Le rôle de la chirurgie radicale dans le traitement de cette affection maligne particulière a nettement diminué.

Selon des rapports récents du Groupe d'étude des rhabdomyosarcomes (IRS)(52) et de la Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP)(80), environ 80% des patients ont été traités avec une chimiothérapie première, seule ou associée à une curiethérapie à l'Iridium en espérant préserver la fonction du vagin et de l'utérus. Seulement 13% des patients ont eu une intervention chirurgicale radicale dans l'étude IRS-IV

Toutefois, pour les patients à régression tumorale insuffisante ou présentant une récurrence locale, l'excision de la tumeur par vaginectomie avec ou sans hystérectomie est appropriée

### **a. la chirurgie du vagin :**

#### **➤ la résection endoscopique**

Dans cette procédure, le chirurgien enlève le cancer avec une marge de tissu sain entourant la tumeur. Elle est parfois appelée une exérèse large.

Au cours des 30 dernières années, nous avons vu un changement dans le traitement des rhabdomyosarcomes , de la chirurgie radicale à une chirurgie conservatrice avec chimiothérapie et radiothérapie, et avec une nette amélioration de la survie

Dans le passé, L'excision conservatrice a été effectuée par le curetage de la paroi vaginale antérieure

Nous allons rapporter un cas rapporté par L.A. Solomon et ses collègues(101), il s'agissait en fait d'une fillette de 2 ans ayant présenté un RMS vaginal pour laquelle une Vaginoscopie a été utilisée non seulement pour déterminer l'étendue de la tumeur mais aussi pour une résection précise en utilisant une électrode bipolaire.

Elle est réalisée avec un hystéroscope de 12 degrés en utilisant le sérum salé pour permettre une distension moyenne, une pression extérieure sur les grandes lèvres a été appliquée pour occlure le vagin et permettre la distension du canal vaginal



Figure 36a : Multiples polypes en forme de doigt, faisant saillie le long de la paroi vaginale antérieure

La tumeur a été excisée avec une *électrode bipolaire VERSAPOINT* d'un diamètre de 5mm.

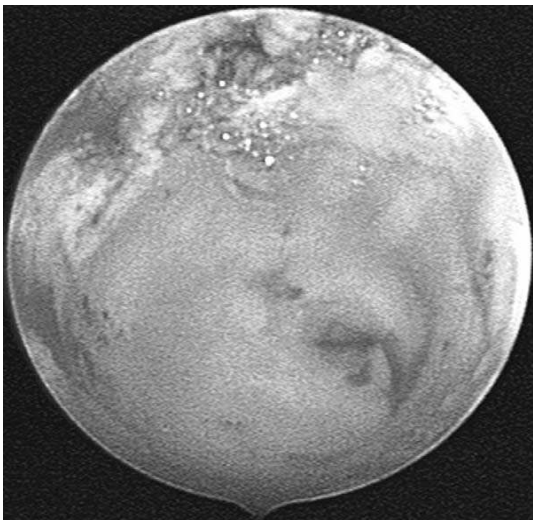


Figure 36 b: **Résection endoscopique complète de la tumeur**

Évalué avec une seconde vaginoscopie (colposcopie) quatre mois plus tard, Le vagin était complètement indemne de toute récurrence.

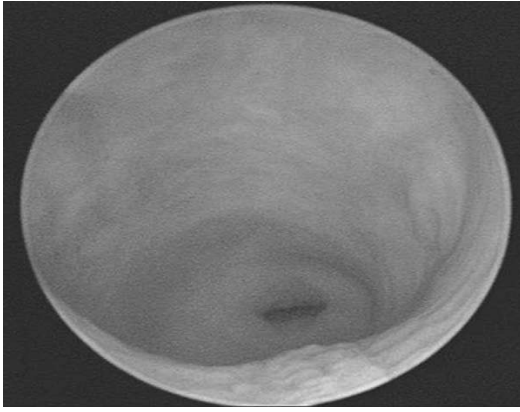


figure36c: Une 2eme colposcopie  
3 mois après

bref, une excision locale par colposcopie peut être pratiquée pour les RMS vaginal stade I groupe III. En fait, des données de l'étude IRS IV sur des patients de stade I, groupe III de la maladie a donné un taux de 90% de survie sans événements à 3 ans et de 100% de survie global à 3 ans

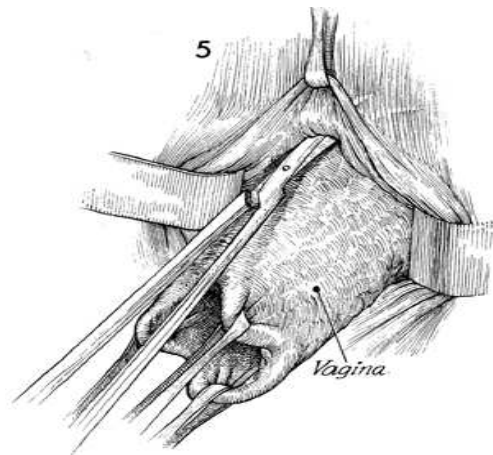
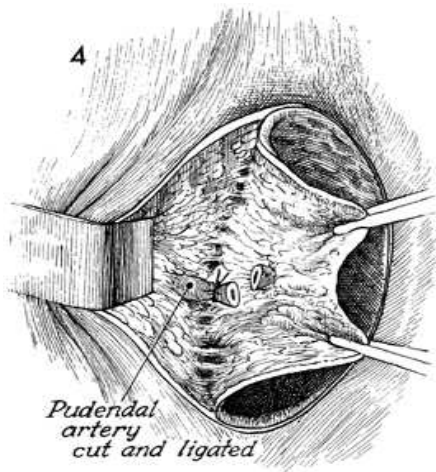
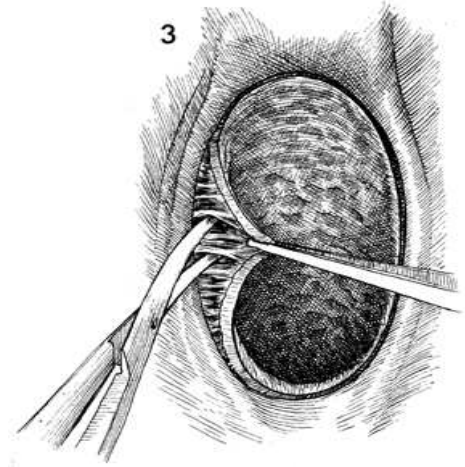
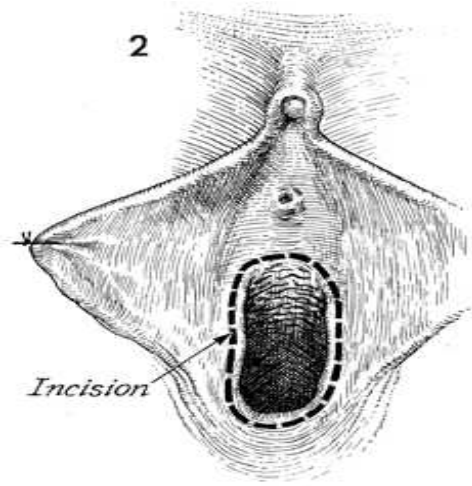
### ➤ **vaginectomie**

- *Technique :*

- La fille est placée en position gynécologique avec fesses à l'extrémité de la table d'environ 8 cm, vessie vidée
- Une incision est pratiquée autour de la circonférence de la voûte du vagin jusqu'au fascia pubocervical sous l'urètre et le fascia périrectal recouvrant le rectum. Figure. 2
- Comme la vascularisation du vagin provient essentiellement de la face latérale, la dissection est commencée en premier du côté latérale.

L'épithélium vaginal est dévié vers la ligne médiane, les ciseaux de Metzenbaum sont utilisés pour disséquer la muqueuse vaginale de sa paroi latérale. figure 3

- On prend soin d'identifier les branches vaginales de l'artère pudendale, qui devrait être solidement clampées( figure 4)
- Dissection sous l'urètre et la vessie est généralement sans effusion de sang tant qu'il se limite au plan entre la muqueuse vaginale et le fascia cervical pubovesical. figure 5
- La dissection en arrière doit être effectuée dans le plan au dessus de l'aponévrose périrectal sinon des saignements abondants peuvent se produire à partir du plexus hémorroïdaire figure 6



## **b. la chirurgie de l'utérus :**

### **i. Conisation :**

C'est une exérèse chirurgicale d'un cône du col utérin, sa base du côté vaginale et sa pointe vers l'utérus. De nombreux auteurs ont comparé les différentes techniques de conisation

Les conisations peuvent se faire au bistouri froid, au bistouri électrique, au laser ou à l'anse diathermique.

La conisation à l'anse diathermique est une technique simple, rapide et moins onéreuse que la conisation chirurgicale. La hauteur des conisations Chirurgicales est souvent plus élevée que celle des conisations réalisées à l'anse.

Cette technique peut être réalisée en ambulatoire. Elle permet de minimiser les conséquences néfastes de l'acte chirurgical et de traiter ainsi et guérir la majorité des malades.

Les deux techniques semblent avoir des résultats équivalents, tant sur le plan diagnostique que thérapeutique.

L'intervention se déroule sous anesthésie générale. On repère par un colorant(lugol) la zone externe malade, on place une bougie dans le col, on fait une incision circulaire quelques millimètres au-delà de la zone malade, puis on pénètre dans le col en cône vers la bougie. La pièce est orientée est adressée au laboratoire, on assure l'hémostase et éventuellement une suture.

La conisation est un traitement qui préserve la fertilité, et le risque de complications obstétricales est faible

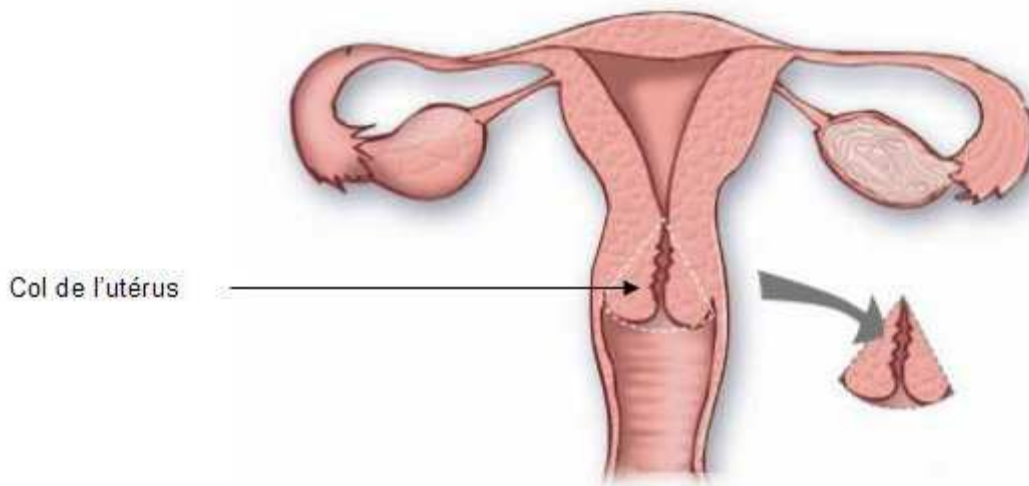


Figure 37: Zone de conisation

**Technique :**

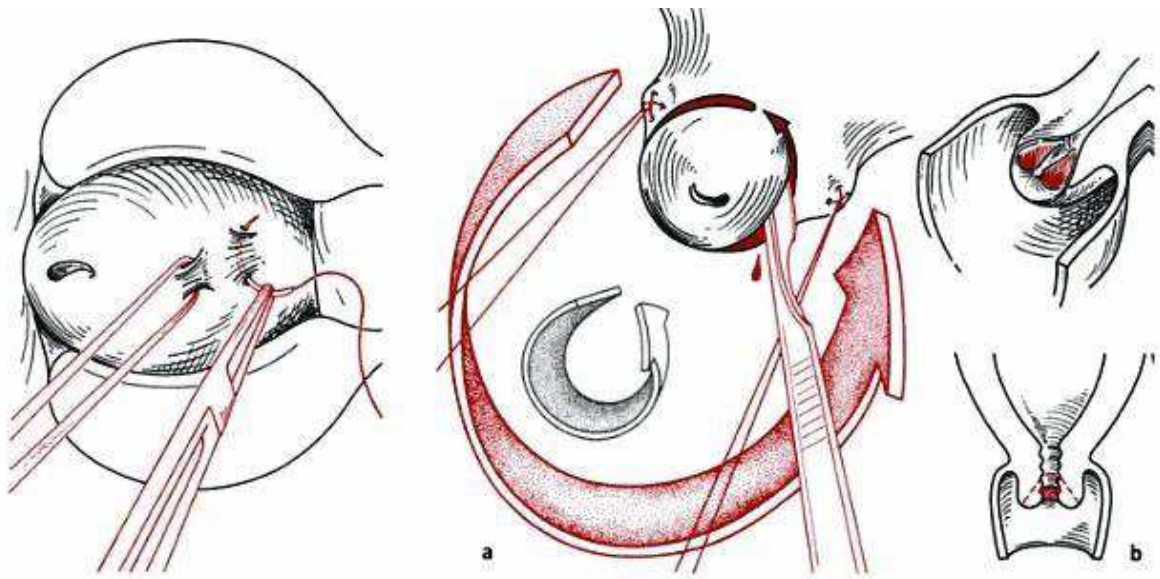
La patiente est mise en position gynécologique. La vulve et le vagin sont désinfectés. Les champs sont mis en place. Le col est badigeonné au lugol à 5% afin de bien repérer les zones iodo-négatives.

Le col est saisi de chaque côté à 3 heures et 9 heures avec les deux pince de Pozzi. Un fil serti aiguille triangulaire 25 mm de Vicryl D3.5 est passé de chaque côté du col au dessus des pinces de Pozzi afin de lier les branches terminales des cervico-vaginales et de pouvoir également mobiliser le col.

Le col est alors incisé au bistouri à froid en partant de midi et en tournant vers 9 heures, puis 6 heures et 3 heures. Cette incision passe à 3mm en dehors de la zone iodo négative et en pleine iodo positive.

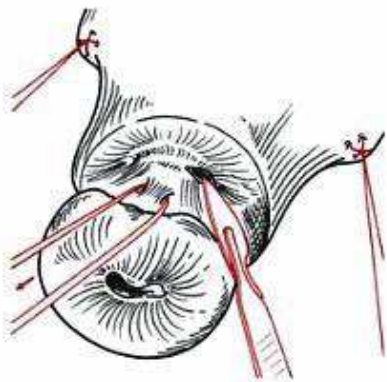
Le cône étant retiré, il est adressé au laboratoire. Quand au canal cervical, il est repéré par une bougie. On fait l'hémostase des vaisseaux qui saignent avec le bistouri électrique.

Le col est laissé ouvert ou recouvert par deux ou quatre point hémostatique de Sturmdorf modifiés c'est-à-dire en prenant soin de laisser une zone cruentée visible pour que la nouvelle zone de jonction puisse rester visible.

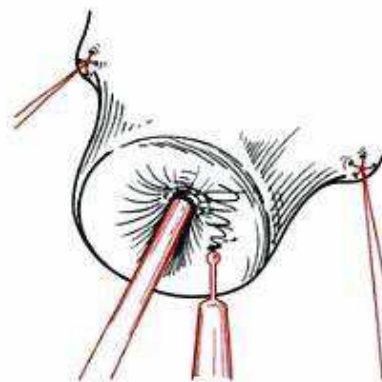


- Conisation au bistouri. Mise en place d'un fil pour mobiliser le col et faire l'hémostase des artères cervico-vaginales.

Conisation au bistouri.  
a. Section du cône au bistouri.  
b. Schéma montrant le trait de section par rapport à la zone de jonction.



- Conisation au bistouri. Le cône est tenu par une pince de Pozzi située sur la tranche de section afin de ne pas abimer l'épithélium.



- Conisation au bistouri. Hémostase de la tranche de section avec un bistouri électrique.

Figure38: Conisation au bistouri (30)

Dans notre série , malades ont bénéficié d'une conisation. L'indication thérapeutique était

Ce traitement conservateur a été montré efficace pour les sarcomes botryoïdes du col de l'utérus (45).

## *ii. La trachélectomie (amputation du col) :*

### ➤ l'amputation intravaginale du col :

L'amputation du col peut être totale et se comprend comme premier temps d'une hystérectomie par voies naturelles, ou uniquement vaginal, ne portant que sur la partie visible au spéculum.

### ➤ La trachélectomie élargie :

Elle correspond à l'exérèse élargie du col de l'utérus quelle que soit la voie d'abord choisie. Cette opération consiste à réaliser une colpotrachélectomie élargie au paramètre proximal, tout en préservant la branche ascendante de l'artère utérine.

Elle peut être réalisée par trois voies d'abord : voie vaginale, abdominale et la voie laparoscopique

L'objectif de cette intervention est de traiter chirurgicalement de manière conservatrice ces malades tout en préservant l'utérus et sa vascularisation et en préservant ainsi leur fertilité .Cette chirurgie peut être pratiquée par voie basse associée à une lymphadénectomie coelioscopique, par voie abdominale ou bien par voie coelioscopique pure

Lorsque la tumeur mesure moins de deux centimètres avec un envahissement restreint de l'endocol et en l'absence de métastases ganglionnaires, la trachélectomie semble sécuritaire sur le plan oncologique

Au point de vue obstétrical, les chances de grossesse sont indiscutablement diminuées chez celles ayant subi une trachélectomie élargie. Il s'agit de grossesses à haut risque de prématurité, probablement secondaire à la rupture prématurée des membranes .La trachélectomie vaginale élargie, en laissant moins d'un centimètre du col, pourrait empêcher la formation d'un bouchon muqueux efficace.

### **Technique :**

L'intervention commence toujours par une lymphadénectomie pelvienne coelioscopique avec recherche des ganglions sentinelles. (31)

Le temps suivant est celui de la trachélectomie élargie par voie basse. (32)

L'opération de Dargent comporte les temps opératoires suivants : la réalisation d'une collerette vaginale, puis un décollement vésicovaginal avec ouverture des fosses para vésicales et dissection des piliers de la vessie avec identification de l'uretère. Les temps suivants consistent en l'ouverture du cul de sac de Douglas, la section des ligaments utéro-sacrés et identification du paramètre. En effet, la résection paramétriale est menée en préservant l'artère utérine, puis les vaisseaux cervico-vaginaux sont liés (Figure6) (31), et le col utérin est amputé juste en dessous de l'isthme (figure 7).

La pièce opératoire est analysée en examen extemporané pour être sûre que la section est en zone saine

Le cul de sac de Douglas est alors fermé puis l'anastomose vaginale est menée par 2 points de Sturmdorff et 2 points d'angle.

Dans les suites de l'intervention, la patiente bénéficie d'un sondage urinaire pour 4 jours. Au 4e jour post-opératoire, l'ablation de la sonde est pratiquée avec vérification de la bonne qualité des mictions puis le départ de la patiente est autorisé.(31)

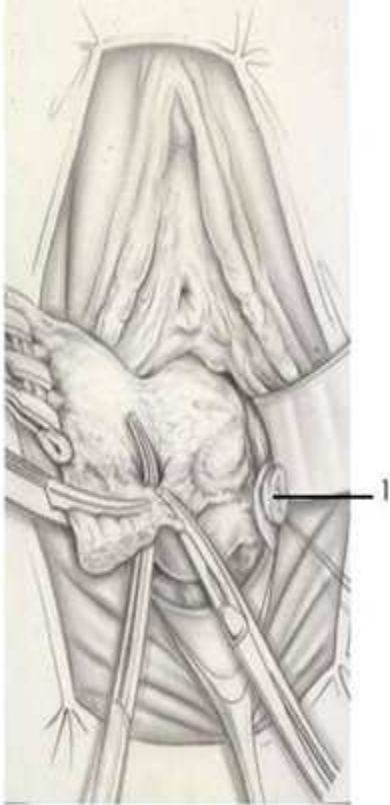


Figure 38a: Ligature des vaisseaux cervico-vaginaux (1) après section du paramètre.(31)

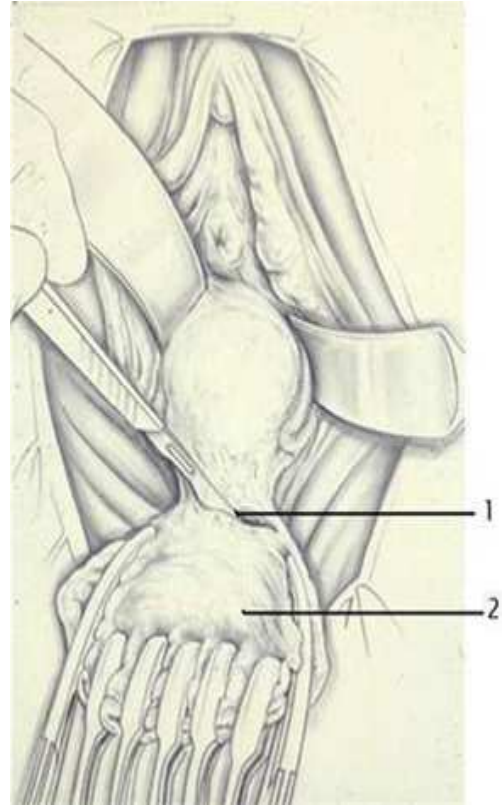


Figure38b. Amputation de la pièce opératoire(2) au niveau de l'isthme utérin(1).(31)

### **iii. Les hysterectomies :**

➤ Les hystérectomies par voie abdominale

a) Type I : Hystérectomie totale extrafaciale :

Hystérectomie simple Permet simplement une exérèse cervicale complète où L'exérèse passe en dehors de fascia utérin (32).

b) Type II : wertheim classique

L'uretère sert de repère principal. En effet, le paramètre puis le paracervix sont sectionnés à l'aplomb de l'uretère qui n'est alors pas dégagé, à ce niveau, sur sa face externe(32).

c) Type III : le vrai wertheim

Appelé aussi colpohystérectomie élargie .L'exérèse large qui intéresse le paramètre et du paracervix au plus près de la paroi pelvienne ; la moitié supérieure du vagin est ainsi enlevée avec l'utérus et les ligaments viscéraux associé avec une lymphadénectomie iliaque. (80)

d) Type IV : Exérèse plus large du paramètre et du paquet, colpectomie des trois-quarts.

e) Type V : Exentération partielle.

➤ Les hystérectomies par voie basse :

Deux hystérectomies élargies sont pratiquées : Intervention de SHAUTAS-TOECKEL et l'intervention de SHAUTA-AMREICH

➤ l'hystérectomie coelioscopique :(53)

Introduite en 1989, l'hystérectomie coelioscopique a du mal à s'implanter, et actuellement de rares hystérectomies sont réalisées par cœlioscopie.

### **iv. Transposition ovarienne :**

C'est le déplacement provisoire ou permanent des ovaires dans la cavité abdomino pelvienne. Elle a pour objectif d'éviter les conséquences néfastes chez les filles qui seront traitées par une irradiation pelvienne ou par curiethérapie utérovaginale .

Cette intervention peut également être réalisée par coelioscopie

La transposition peut concerner un seul ou les deux ovaires. Les ovaires doivent être transposés dans une zone recevant moins de 2 grays et donc suffisamment haut dans la gouttière pariéto-colique

#### **v. Exentération pelvienne :**

L'exentération pelvienne ou pelvectomie est une intervention très lourde qui consiste à enlever l'utérus avec la vessie (pelvectomie antérieure), l'utérus avec le rectum (pelvectomie postérieure) ou l'utérus avec la vessie et le rectum (pelvectomie totale). Elle est toujours associée à une lymphadénectomie pelvienne.

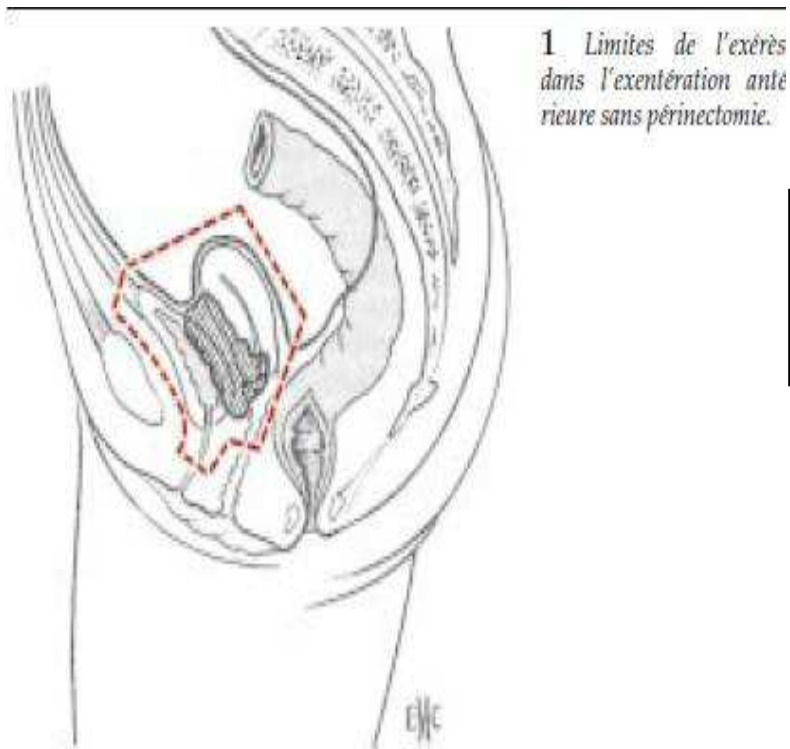


Figure39 : Exentération antérieure(40)

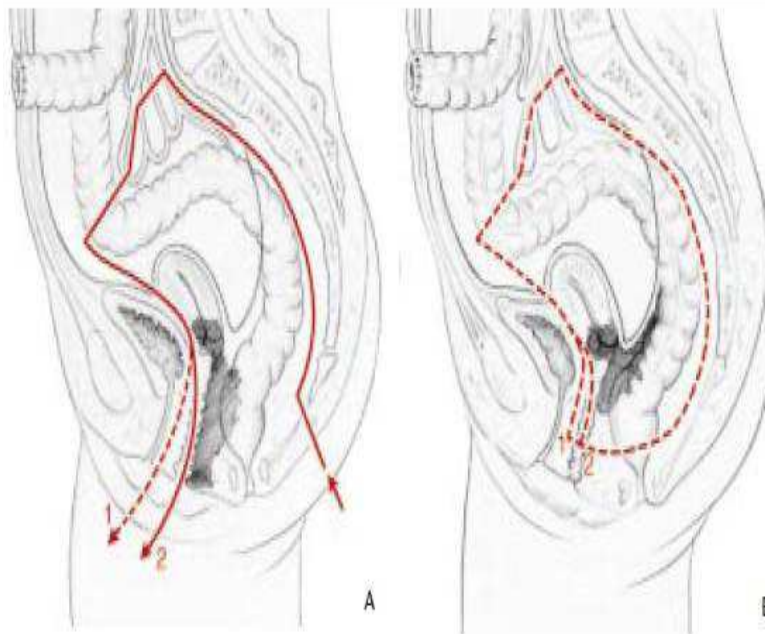


Figure40 : Les limites de l'exérèse dans l'exentération postérieure avec (A1) ou sans périnectomie (A2) réséquant soit la totalité du vagin (B1), soit seulement la paroi postérieure (B2). (40)

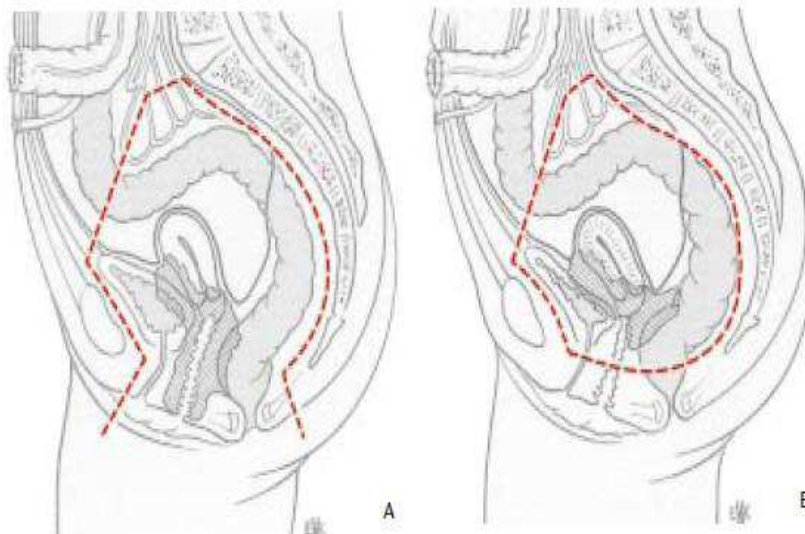


Figure41 : Les limites de l'exérèse dans l'exentération totale avec (A) ou sans périnectomie (B). (40)

La qualité de vie des patientes peut être améliorée grâce à l'utilisation des techniques de reconstruction .Elles permettent d'une part de diminuer le nombre de stomies ou d'en améliorer l'appareillage et d'autre part de procéder à une reconstruction vaginale pour permettre une activité sexuelle à l'avenir

La morbidité postopératoire de l'exentération pelvienne reste élevée. Les complications postopératoires les plus fréquentes sont digestives(fistules et occlusions) et urinaires.

NB :l'exentération pelvienne est encore pratiquée chez des patientes particulières, Si elle est effectuée, la reconstruction est habituellement proposée lorsque la patiente désire devenir sexuellement active.

### **vi. les lymphadénectomies :**

La lymphadénectomie exhaustive à un triple intérêt :

- **Diagnostique**, car les différentes techniques d'imagerie sont peu fiables et méconnaissent les métastases microscopiques, Si on ne fait pas une lymphadénectomie étendue aux chaînes lombo-aortiques on risque de sous évaluer et sous-traiter un nombre non négliger de patientes.
- **Pronostique**, car l'envahissement ganglionnaire diminue les chances de guérison
- Enfin idéalement **thérapeutique**, on sait en effet que les volumineuses adénopathies métastatiques ne pourront être stérilisées par la radiothérapie à des doses acceptables et qu'en revanche, leur exérèse est toujours possible.

La lymphadénectomie peuvent être réalisée par voie transpéritoniale, extra péritonéale soit par voie coelioscopique.

- Lymphadénectomie pelvienne : consiste à enlever les principaux ganglions pelviens assurant le drainage de l'organe atteint par exemple ceux du col sont : les ganglions du groupe iliaque interne avec ses trois groupes (externe, moyenne et interne), et les ganglions iliaques primitifs.

- Lymphadénectomie lombo-aortique :

Permet d'ablation de ganglions lombo-aortiques, elle est recommandée dans les situations où le risque métastatique à ce niveau est élevé.

### **c. la reconstruction vaginale :**

Pour les patients traités par une vaginectomie et pour améliorer la qualité fonctionnelle, une reconstruction par le remplacement du vagin peut être considérée comme une option thérapeutique importante, Takeshi Kusafuka et ses collègues(81) ont rapporté le cas d'un rhabdomyosarcome vaginal chez une petite fille de 11 mois de vie traitée initialement par une chimiothérapie associée à une vaginectomie totale. Environ 5 ans après (à l'âge de 6ans) la fin du traitement, un néo-vagin a été créé en établissant la continuité de l'orifice vaginal à l'utérus à l'aide du côlon sigmoïde.

Une position gynécologique étendue, dans lequel l'abdomen et le périnée pourraient être simultanément accessible, a été utilisé, Une laparotomie a été faite par une incision transversale abdominale basse

Le côlon sigmoïde et son mésentère ont été complètement libérés . L'utérus préservé de taille normale a été détectée facilement en bas de la région pelvienne, l'attachement solide du col au niveau du bassin a été disséqué et détaché, Les ligaments larges de l'utérus ont été préservés

Un assez grand espace a été créé entre l'urètre et le rectum pour que le néo-vagin soit confortablement placé sans compression

La paroi vaginale, précédemment fermée à l'orifice vaginal ,a été ouvert.

Le néo-vagin a été construit à partir d'un segment de colon de 5,0 cm de longueur en modifiant la méthode décrite par Hensle et al (41,42), Un segment de 10 cm du sigmoïde a été isolé pour la première. La moitié distale du segment du côlon a été enlevé et dévascularisée

Après avoir une longueur mésentérique appropriée, le segment du côlon isolé a été tourné de 180 ° sur son mésentère et ramené au périnée

La paroi vaginale restante autour du col a été largement ouverte, à laquelle l'extrémité proximale du segment du côlon est anastomosé , l'extrémité distale du segment du côlon est anastomosée à l'orifice vaginal sans tension.

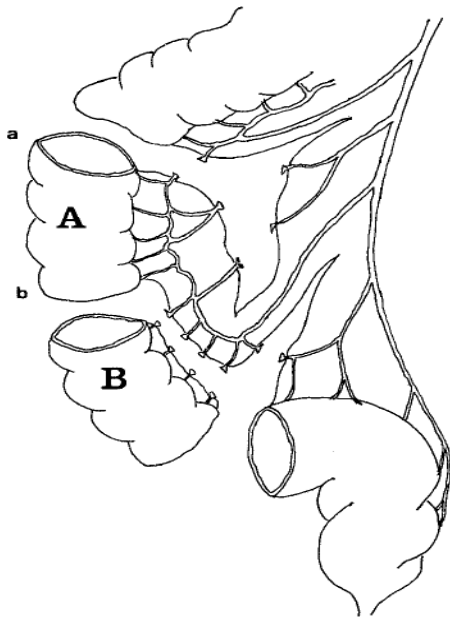


Figure 42. Un segment de 10 cm du côlon sigmoïde a été abord isolé, et la moitié distale du segment (B) est dévascularisée et écarté  
 En conséquence, une plus grande longueur sur le système vasculaire mésentérique de la moitié proximale du segment (A) est utilisée comme néovagin.  
 Le segment isolé est tourné de 180 ° sur son mésentère, de sorte que la partie orale du segment (a) soit anastomosée à l'orifice vaginale, et le côté anal (b) soit

Six points de suture non résorbables ont été placés autour de la partie juste au-dessus du site anastomotique de l'utérus et du côlon pour fournir une fixation adéquate. Une colocolostomie a été effectuée pour rétablir la continuité du côlon

Une Vaginoscopie 6 mois après l'opération a montré un aspect normal du néovagin sans sténose dans du site anastomotique (Fig 2A & B), La sécrétion du mucus est minime.

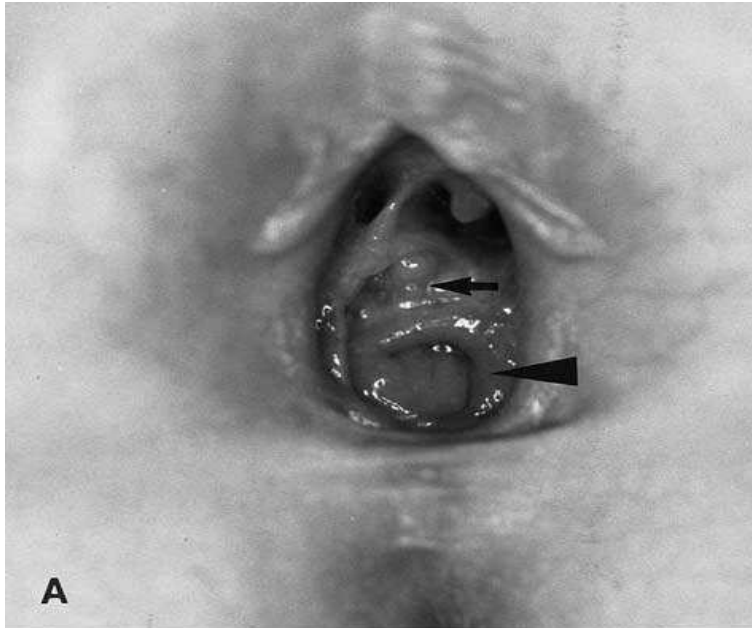
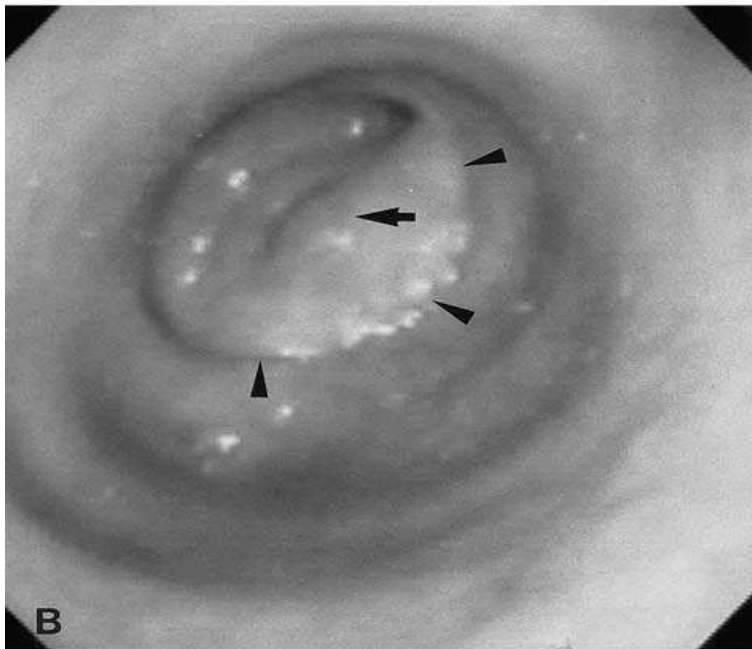


Figure43 : (A) Après l'opération, un bon résultat esthétique a été obtenu sans sténose anastomotique. La pointe de la flèche indique l'orifice vaginal, et la flèche indique orifice de l'urètre.



(B) vaginoscopie postopératoire a montré une anastomose large (pointes de flèches) autour du col d'aspect normal (flèche)

## **2. Radiothérapie:**

La radiothérapie est éventuellement utilisée en complément de la chimiothérapie et de la chirurgie sur les foyers tumoraux résiduels

Dans certains cas particuliers, cependant, la radiothérapie permet de réduire le volume tumoral et de rendre ainsi la tumeur chirurgicalement extirpable.

Les doses utilisées varient de 30 à 60 Gy et sont réparties sur 5 à 6 semaines . La dose totale d'irradiation est classiquement de 45Gy donnée par fractions quotidiennes de 1.5 Gy à 2 Gy. Une dose de rappel est permise si elle est appropriée suivant l'âge des patients, le volume tumoral traité et l'étendue de la maladie résiduelle (38).

Il faut noter que dans une étude effectuée chez 490 enfants, la radiothérapie hyperfractionnée pratiquée chez 239 enfants n'a pas améliorée la survie sans maladie versus la radiothérapie conventionnelle chez 251 enfants (39).

Une étude effectuée chez 203 patients, dont 110 ont bénéficié d'une radiothérapie, constate que le contrôle local et la survie sans rechute du groupe II sont améliorés par la radiothérapie (40).

Une technique de radiothérapie qui revêt un intérêt particulier dans la prise en charge du rhabdomyosarcome utérovaginal mérite d'être mentionné, La curiethérapie.

- **La curiethérapie :**

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

✓ **La curiethérapie des cancers du col utérin.**

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

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

L'utilisation de l'imagerie tridimensionnelle et de l'optimisation dosimétrique en curiethérapie des cancers du col utérin améliorent les résultats carcinologiques, L'étude française (STIC) sur la curiethérapie tridimensionnelle a atteint son objectif principal, réduire les complications pour les cancers du col uterin. (Charra-Brunaud C, Peiffert D: Résultats préliminaires de l'étude STIC PDR intitulée «Utilisation de la curiethérapie pulsée gynécologique (PDR) avec optimisation de la répartition de la dose et dosimétrie tridimensionnelle » Cancer Radiother 2008; 12: 527-31.)

✓ **La curiethérapie des cancers du corps utérin (curiethérapie du fond vaginal)**

La curiethérapie des cancers du vagin et de la vulve, et rhabdomyosarcomes du vagin de l'enfant sont des indications rares mais avec un bénéfice fonctionnel important, certaines patientes ayant pu ultérieurement mener une grossesse à terme (104)

- **Les aspects techniques de la curiethérapie :**

La curiethérapie peut se faire par implantation de fils d'iridium dans le lit tumoral (curiethérapie interstitielle) ou par l'application de moules radioactifs endocavitaires. Elle requiert la collaboration étroite des chirurgiens, oncologues et curie-thérapeutes expérimentés à ces techniques

En règle générale, les techniques de curiethérapie utilisées chez les enfants ne sont pas très différents de celles utilisées chez les adultes

La plupart des enfants rapportés ont été traités à l'Institut Gustave Roussy (IGR) en France, la technique de la curiethérapie gynécologique a toujours été adapté à l'anatomie en utilisant des applicateurs moulés.

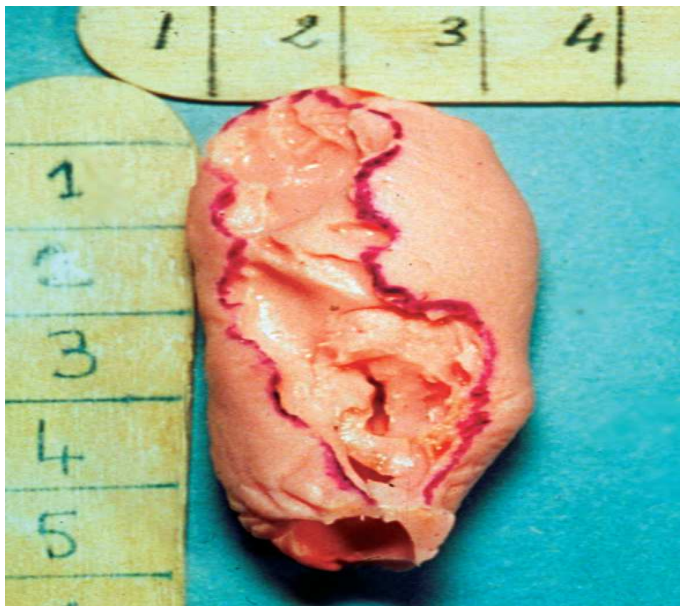


Figure 44: empreinte Vaginale  
empreinte Vaginale après  
solidification de la pâte liquide  
injectée dans le vagin est utilisé  
comme un modèle pour créer un  
moule vaginal.



Figure 45: technique d'implantation pour les rhabdomyosarcomes des voies génitales (A) du moule vaginal avec des cathéters en plastique chargé de matières radioactives après l'implantation sous anesthésie générale pour un emplacement vaginale. (B) interstitielle technique pour un emplacement vulvaire.

La technique IGR est basée sur l'utilisation des applicateurs moulés pour rhabdomyosarcome du col de l'utérus ou du vagin

La première étape consiste à réaliser une empreinte vaginale qui montre avec précision la topographie et l'extension de la tumeur ainsi que l'anatomie du vagin (figure 1).

Cette procédure nécessite une anesthésie générale, et Comme cette empreinte vaginale est très précise à fournir une description de la tumeur, il représente une étape essentielle dans son l'évaluation , Par conséquent, l'empreinte vaginale est systématiquement intégré dans l'évaluation initiale de la tumeur et répété après une chimiothérapie

Un moule vaginal est alors fabriqué à partir de l'empreinte vaginale ,Cet applicateur moulé est individuellement adapté et permet une sélectivité balistique du vagin, même pour des volumes cibles très irréguliers, tout en épargnant les organes à risque

Les patients sont traités avec une curiethérapie à faible débit de dose (LDR : low dose rate) et ont été traités plus récemment avec curiethérapie à débit pulsé, Pour la curiethérapie LDR, la matière radioactive se compose de l'iridium-192 chargés manuellement

La Curiothérapie Intra cavitaire se fait dans toutes les localisations vaginales, col et corps de l'utérus

Dans le système applicateur moulé, lorsque seule curiethérapie intracavitaire est entrepris, la référence isodose est choisie en fonction des dimensions du volume cible

Si les implants interstitiels sont utilisés, les règles du système de Paris sont appliqués à la fois pour la procédure technique et pour les calculs de dose ,Dans ce système, la dosimétrie est fait, avec l'isodose de référence à 85% de la dose basale (la dose basale représentant la dose la plus faible dans le volume implanté)

Une dose de 50-60 Gy est délivrée dans 5-6 jours

- En 1999, Martelli et ses collègues (76) ont rapporté les résultats globaux de 38 filles traitées, pour rhabdomyosarcome des voies génitales (vulve, du vagin, l'utérus) par deux protocoles différent, 27 patients avaient une tumeur primaire de la vulve ou du vagin, tandis que 11 avaient une tumeur utérine. Tous avaient un rhabdomyosarcome non métastatique et ont subi un traitement conservateur, 13 ont été traités par chimiothérapie seule, et 17 avaient besoin d'un traitement local pour atteindre le contrôle locale, Aucune différence dans les résultats n'a été observée entre la les différents emplacements dans le tractus génital, Les chercheurs ont conclu que si une réponse complète, histologiquement prouvée, a été réalisée après la chimiothérapie, aucun autre traitement n'a été nécessaire. Pour les filles avec maladie résiduelle après une chimiothérapie, la curiethérapie pourrait être une alternative à la chirurgie radicale ou radiothérapie externe

- En 2006, Magné et ses collègues ont rapporté une mise à jour et une réévaluation de l'expérience de curiethérapie à l'IGR dans la gestion de rhabdomyosarcome vulvaire et vaginale, en se concentrant sur les résultats à long terme, De 1971 à 2005, les données pour 39 patients (y compris le groupe rapportées par Flamant et ses collègues) chez qui la brachythérapie a été donnée comme une partie du traitement ont été rétrospectivement analysés, Les chercheurs ont conclu que l'optimisation en ce qui concerne la réduction du volume par brachythérapie, les bonnes indications de la chirurgie, et les médicaments les plus efficaces, tous combinés dans une approche multidisciplinaire, ont améliorés les résultats de survie et des séquelles à long terme.

- **Indications de curiethérapie :**

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

La curiethérapie, utilisée comme méthode de rayonnement des tumeurs accessibles (vagin, vessie, prostate, membres, parois) et de petit volume associée à la chimiothérapie et à la chirurgie (de transposition de l'ovaire), donne de bons résultats

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

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

Dans le cas d'une régression tumorale marquée après la chimiothérapie, la curiethérapie peut être considéré comme le seul traitement sans chirurgie combinée, surtout dans les tumeurs vaginales, si la taille de la tumeur est compatible avec curiethérapie seule, ce traitement peut être utilisés dans une ou plusieurs sessions, Cette stratégie peut prévenir les complications possibles d'une approche combinée, tels que le risque de la colpectomie (même partielle) et la curiethérapie. En revanche, si la tumeur est limité au col de l'utérus, une amputation du col (avec des marges saines obligatoires) doit être envisagées pour éviter l'infertilité secondaire liée à la dose délivrée pour l'utérus, ce qui permet un bon contrôle local avec un faible taux de complication (77)

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

La brachythérapie est une bonne alternative à la radiothérapie externe dans le le traitement local des rhabdomyosarcomes tractus génital féminin(78).

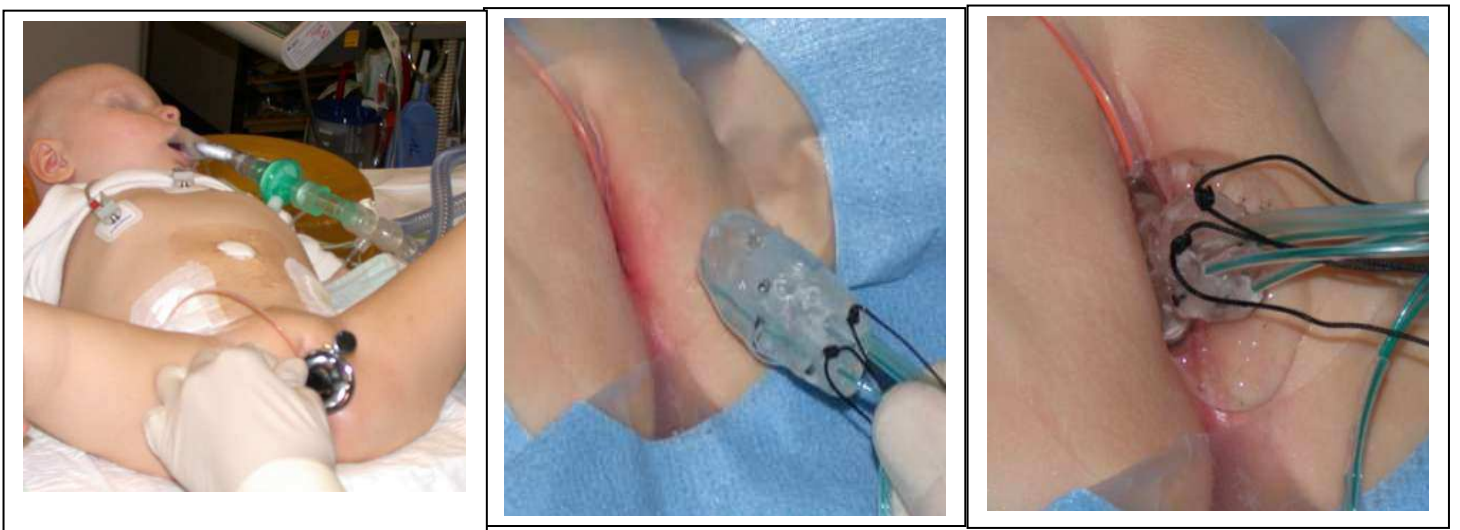


Figure 46 : Pr Hélène Martelli ,CHU Kremlin-Bicêtre, Tumeurs mésenchymateuses malignes pédiatriques, DESC 2010

## **E. La conduite thérapeutique :**

Le but principal du traitement des rhabdomyosarcomes est d'obtenir un contrôle local de la tumeur. En effet, l'évolution de ces tumeurs, lorsqu'elles ne sont pas métastatiques au diagnostic, est dominée par le risque de récurrence locale.

En Europe, le traitement classique repose sur une chimiothérapie suivant ou précédant l'exérèse chirurgicale, ceci, selon les caractéristiques tumorales (localisation, accessibilité, taille, opérabilité).

L'irradiation n'est utilisée que lorsque l'exérèse chirurgicale est impossible, incomplète ou lors de récurrence locale.

Pour la localisation utérovaginale, Une exérèse secondaire est indiquée pour traiter localement les tumeurs n'ayant pas bien réagi au traitement

Nous avons vu les indications de la chimiothérapie suivant les stades de gravité. Il reste à envisager les conduites thérapeutiques suivant les résultats des bilans pré et post chirurgical. Nous empruntons l'attitude suivie dans le protocole MMT 95

### **1. TUMEURS FAIBLE RISQUE (T1 N0 M0): Stratégie 95.1**

- Tumeurs très localisée sans ganglions N0, complètement réséqué et confiné à une seule structure ou organe PT1, quelque soit le site, à l'exception des tumeurs alvéolaires
- Les tumeurs doivent être résécable, sans chirurgie mutilante ni très étendue
- La chimiothérapie doit être débutée dès que possible après une chirurgie initiale dans un délai maximum de 8 semaines
- Elle comporte 2 cures de vincristine et actinomycine D (dactinomycine) séparé par une période de repos de 3 semaines, la durée totale de traitement est de 9 semaines

	V	V	V	V		V	V	V	V	
	A			A		A			A	
<i>Weeks</i>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<i>Cycle no.</i>	1			2			3			4

- V= Vincristine 1 ,5 mg (dose maximale par injection 2 mg )  
Donné en injection intraveineuse unique toutes les semaines, pendant 4 semaines, débutant à la semaine 1 pour la 1ere cure et à la semaine 7 pour la deuxième ( 8 injection au totale )
- A = Actinomycine D 1.5 mg/m<sup>2</sup> (dose maximale par injection : 2 mg)  
Donné en injection intraveineuse unique aux semaines 1, 4,7 et 10 ( 4 injection au total )
- Les Cycles VA ne doivent t pas être commencés que si toutes ces conditions sont présentes :
  - Plus de 2 000 GB / mm<sup>3</sup> ou 1000 PNN/ mm<sup>3</sup>
  - + plus de 80000 plaquettes / mm<sup>3</sup> + absence de tout dysfonctionnement d'organe

## **2. tumeurs à risque standard (T1-T2 N0M0): Stratégie 95.2**

- Tumeurs dans des sites très favorables dont la localisation utérovaginale
- Localisées et complètement réséquées mais avec une extension au delà du tissu ou de l'organe d'origine lors de la chirurgie :stade I PT2
- OU localisées incomplètement réséquées ou biopsiées : stade I PT3ab
- Ou étendue à plus d'un organe ou tissu (stade II), quelque soit l'entendue de la chirurgie (stade IIPT2 OU PT3ab), sans ganglions N0
- Excepté les tumeurs d'histologie alvéolaires
- Stratégie :
  - chimiothérapie initiale par 3 cures d'IVA
  - évaluation à la 8 eme semaine : clinique et radiologique
  - réponse > 50%: 3 IVA puis évaluation
    - rémission complète: stop traitement
    - pas de rémission complète: 3 IVA et traitement local

- réponse < 50%: chimiothérapie par CEV-IVE-CEV puis évaluation
  - rémission complète: IVE-CEV-IVE
  - pas de rémission complète: IVE-CEV-IVE et traitement local

*IVA: Ifosfamide- Vincristine-Actinomycine*

*CEV: Carboplatine- Epirubicine-Vincristine*

*IVE: Ifosfamide-Vincristine- Etoposide*

**IVA :**

- L'ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> est administré en perfusion intraveineuse de trois heures par jour, avec mesna (3 g/m<sup>2</sup>) et hydratation, en J1 et J 2 pour chaque cycle de traitement. (Total IFO dose / cure= 6 g/m<sup>2</sup>).
- Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dose unique maximale de 2 mg) est donnée en intraveineuse en dose unique à J1 J8 ET J15
- Actinomycine D : 1.5 mg/ m<sup>2</sup> en IVD J1

**CEV :**

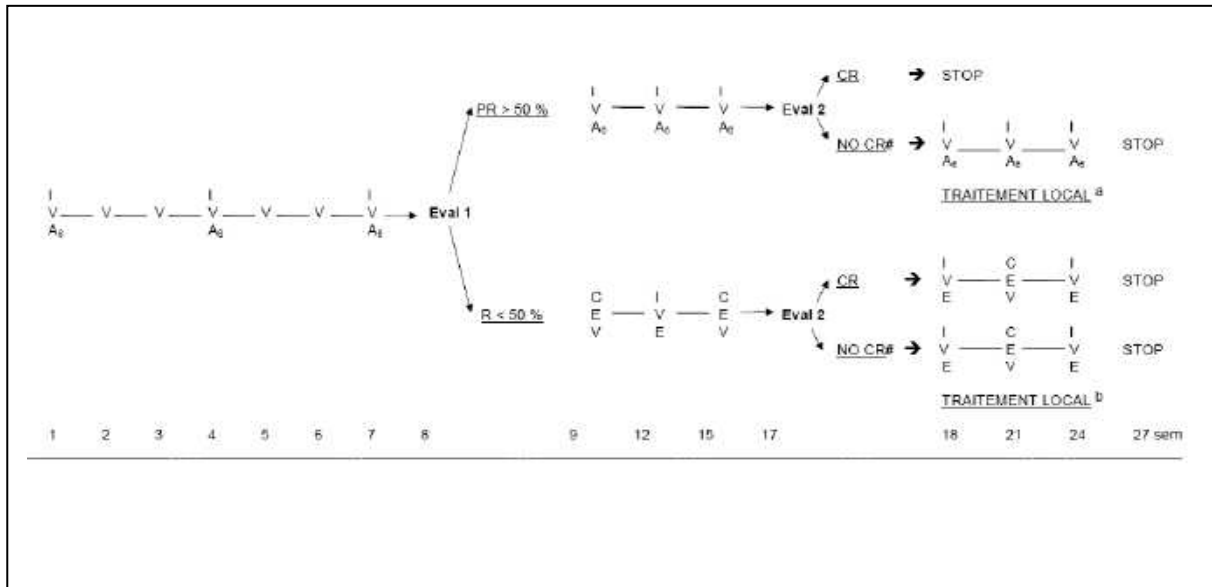
- Carboplatine :500 mg/ m<sup>2</sup> en perfusion de 1 heure J1
- Epirubicine : 75 mg/ m<sup>2</sup> en perfusion de 24 heure J1et J2  
Dose maximale est de 110 mg
- Vincristine : 1,5 mg/ m<sup>2</sup>en IVD J1 (dose maximale :de 2 mg )

**IVE :**

- L'ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de trois heures par jour, avec mesna (3 g/m<sup>2</sup>) et hydratation, en J1 , J2et J3 (9g/cure)
- Vincristine : 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dose unique maximale de 2 mg) en IVD
- Etoposide : 150 mg /m<sup>2</sup> en perfusion de 2 à 4 heures J1 J2 J3 .

**NB :**

- *En IVA la dose est de 6g alors qu'en IVE elle est de 9 g*
- *Les nourrissons de mois de 3 mois ne doivent pas recevoir d'ifosfamide*
- *Les cures sont administrées à 3 semaines d'intervalle*



**CR= rémission complète**

### **3. les tumeurs à haut risque**

- Toutes les tumeurs avec extension ganglionnaire locorégionale (au premier relais ganglionnaire)
- Toutes les tumeurs d’histologie alvéolaire quelque soit leur site
- Toutes les tumeurs avec épanchement malin associé PT3c
- Stratégie thérapeutique :

Tous les patients de ce groupe de haut risque reçoivent une chimiothérapie avec 6 drogues : IVA + carboplatine +épirubicine +VP16

Après les 3 cures IVA6, CEV, IVE espacées de 3 semaines, on effectue une première évaluation à la 8 éme semaine :

Si la réponse est plus de 50 % : IVA suivie de CEV et IVE puis évaluation à S 17

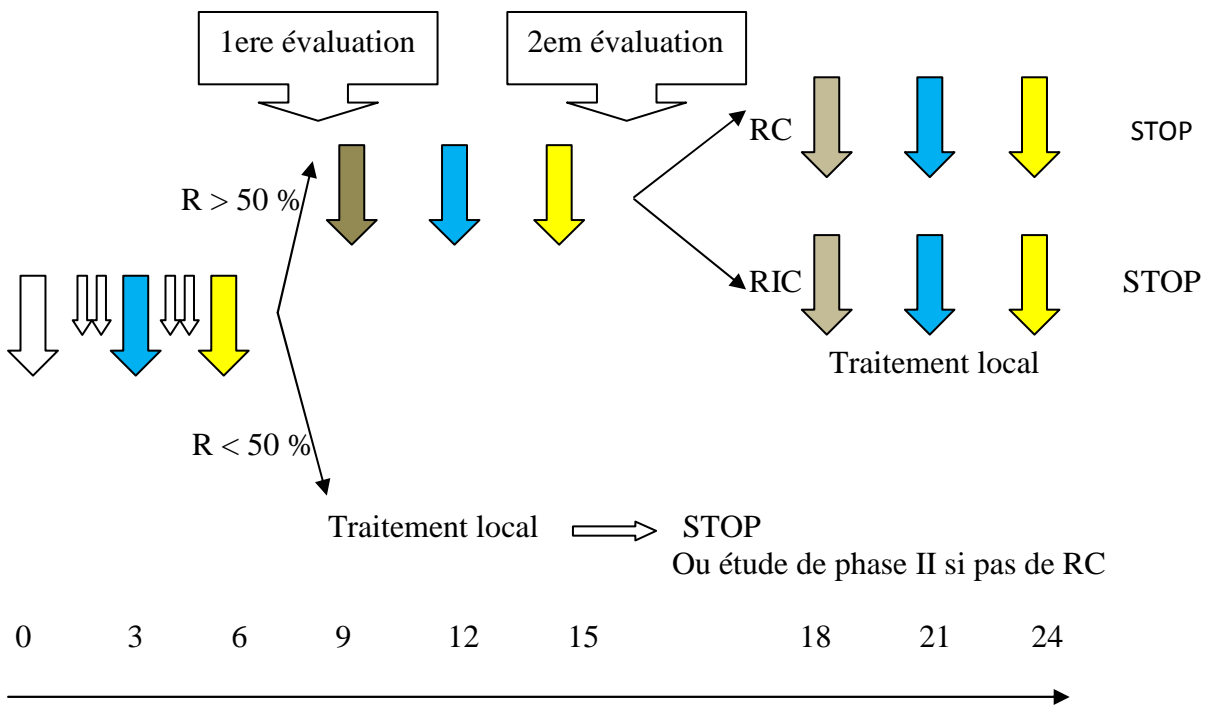
⇒ RC : IVA, CEV, IVE puis STOP

⇒ RIC : IVA, CEV, IVE avec traitement local

Si la réponse est moins de 50 % : traitement local nécessaire, puis une deuxième évaluation toujours à S 17

⇒ RC : STOP

⇒ RIC : étude de phase II



↓ : IVA6    ↓ : vincristine    ↓ : IVA9    ↓ : CEV    ↓ : IVE  
 RC : réponse complète  
 RIC : réponse incomplète

**NB :**

Tumeurs à haut risque : Dans les deux études CWS et RMS 96, ces patients ont été inclus dans un essai randomisé dans le but de comparer un traitement de 6 drogues (CEVAIE) avec le schéma thérapeutique "standard" VAIA. Alors que dans l'étude MMT 95, CEVAIE ont été randomisé contre l'IVA.

⇒ Les deux études n'ont pas montré de résultats supérieurs chez les patients traités avec CEVAIE (données non publiées).( Protocol EpSSG RMS2005)

l'intensification de la chimiothérapie avec l'ajout de carboplatine, d'épirubicine et Etoposide à l'IVA, chez des patients présentant un rhabdomyosarcome non métastatique à haut risque et d'autres sarcomes de tissus mous chimio sensibles, n'offre aucun avantage en termes de survie et ne fait que exacerber la toxicité (99).

	Survie globale à 3 ans (%)		Survie sans événement à 3 ans (%)	
	IVA	6 médicaments	IVA	6 médicaments
<b>Tous les patients</b>	81	79	65	63
<b>e RMS</b>	86	84	73	70
<b>aRMS</b>	83	69	58	42

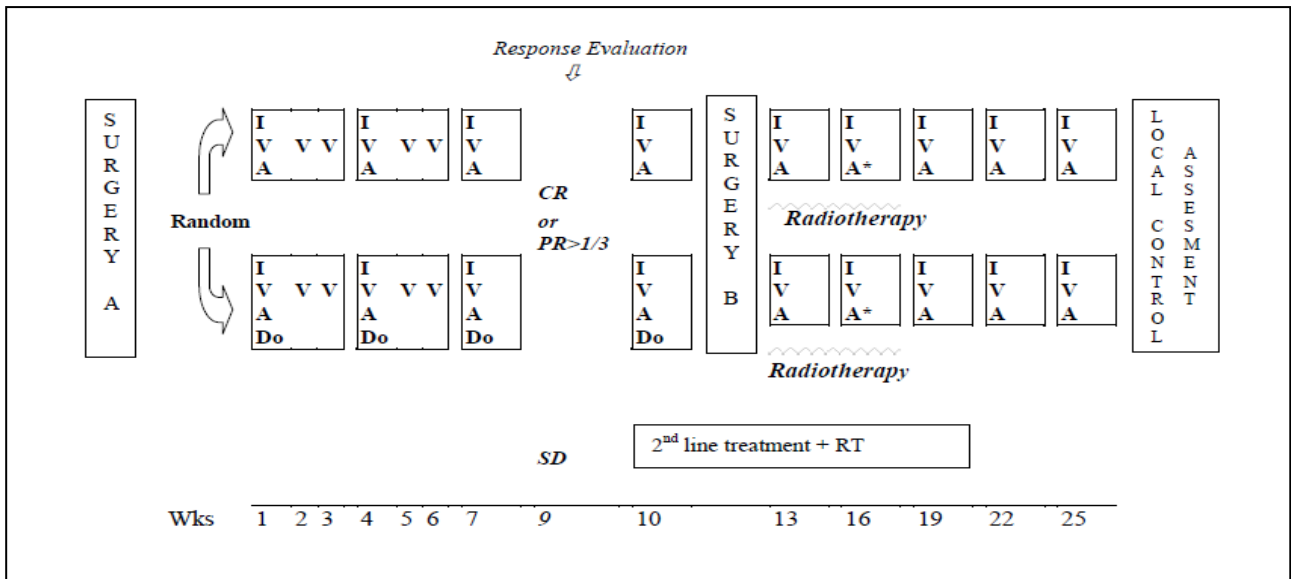
La toxicité a été significativement plus élevée (infection, myélosuppression, mucite) pour les 6 médicaments

L'IVA sera prise comme une thérapeutique de référence pour l'étude européenne en cours EPSSG RMS 2005.

Dans l'essai R1, les patients seront randomisés pour recevoir :

Bras A: 4 cures Ifosfamide, Vincristine and Actinomycine D (IVA)

Bras B: 4 cures IVA+ Doxorubicine (IVADo). Selon le schéma suivant :



Dans l'essai R2 : Les patients en rémission complète seront randomisés pour

Bras C : arrêt de traitement

Bras D : 6 cures Vinorelbine + Cyclophosphamide

### Le régime IVADo :

Ce schéma combine la Doxo avec la combinaison standard IVA . Cette combinaison a été testée dans une étude pilote menée par le STSC (Italian Soft Tissue Sarcoma Committee) dans laquelle 29 patients atteints de sarcome de tissu mou métastatique ont été traités avec le schéma IVADo.

La toxicité a été principalement hématologique avec neutropénie de grade 4 rencontré dans 67% des cas. Toxicité majeure survenue chez deux patients: Maladie veino-occlusive du foie ,constipation dans 9.7% mucite dans 6.5% , neuropathie périphérique dans 6.5%. L'intervalle moyen entre les cures était de 23 jours.

Une Réponse clinique complète après trois IVADo était évidente chez 5 patients, une réponse partielle chez 17, une réponse partielle mineur chez 2 , une réponse mixte chez 2 patients.

Une tumeur stable était évidente chez 2 enfants avec tumeur desmoplastique à petites cellules rondes tandis qu'une progression tumorale était évidente chez un patient atteint de schwannome malin.

Ces données ont été également étayées par des données préliminaires d'une étude fenêtre pour RMS métastatique mené par le groupe SFCE (Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant et de l'adolescent) en France où aucune toxicité inattendue n'a été observée dans les 7 premiers patients inscrits.

En conclusion, le schéma IVADo s'est avéré être actif contre les sarcomes des tissus mous, mais, plus important encore, il est faisable car aucune des toxicités inacceptables n'a été signalée.

#### **4. Les tumeurs métastatiques :(RMS 2005)**

Malgré les principaux exploits accomplis au cours des trois dernières décennies pour les RMS localisée (survie globale à 5 ans est désormais de 70%), la survie globale des patients atteints de RMS métastatiques reste très pauvre.

Malgré des taux de réponse impressionnants observés avec la chimiothérapie d'induction dans les divers régimes (83,84), ces tumeurs sont difficiles à guérir, et la survie au long terme sans événement(EFS) de toutes les séries est inférieure à 30%, même après chimiothérapie à haute dose avec recours aux cellules souches hématopoïétiques.(85, 86)

Les facteurs pronostiques du RMS métastatique ont été étudiés dans plusieurs études (85 ,87).

Une analyse récente des données provenant d'études européennes et américaines depuis 1984 ont montré que la survie sans événement à 3 ans de 788 patients ayant un rhabdomyosarcome métastatique atteint un plateau de 27%. (88)

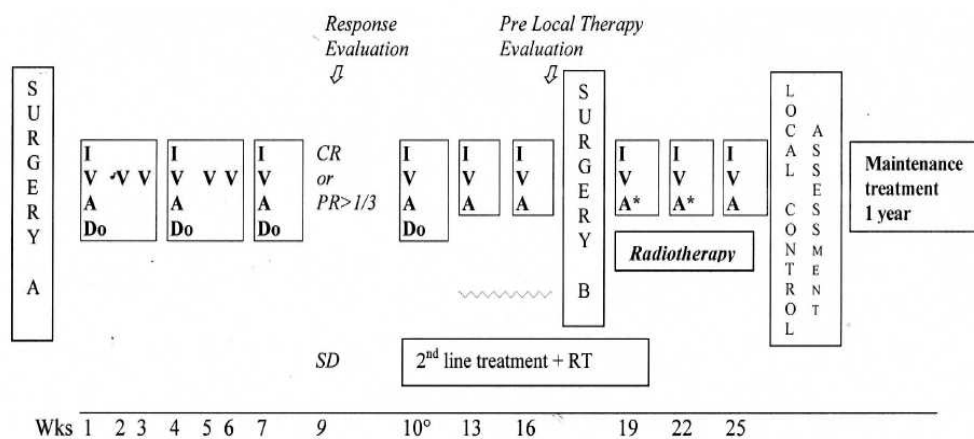
L'analyse unidimensionnelle a montré que la survie sans événement (EFS) a été corrélée avec plusieurs facteurs de risque indépendants, parmi eux on note: âge, l'histologie, le Site de la tumeur primitive, le Nombre de sites métastatiques, Présence ou absence d'un envahissement de la moelle osseuse ou de l'os.

Les rhabdomyosarcomes métastatiques sont ceux présentant une preuve de lésions métastatiques, à savoir la présence de toute lésion à distance autre que les ganglions régionaux, par exemple, des métastases osseuses ou de la moelle , des métastases pulmonaires, des métastases hépatiques, un envahissement ganglionnaire à distance, ou des patients ayant un épanchement malin (cellules tumorales dans le liquide péritonéal ou pleural) ou des cellules malignes dans le liquide céphalo-rachidien).

La phase II fenêtre de l'IRS chez des enfants atteints rhabdomyosarcome métastatique nouvellement diagnostiqué a démontré l'efficacité de l'IFOSFAMIDE et Doxorubicine avec un taux de 63% (RC + RP) à 12 semaines(89). En outre les résultats préliminaires de l'étude fenêtre avec Doxo dans les RMS à haut risque dans l'expérience de la SFCE (65% RC + RP) mettent en évidence la valeur de Doxo comme un médicament efficace dans le RMS. (Bergeron C, données non publiées)

Ainsi, on propose le même protocole adopté pour les RMS métastatiques dans l'étude EPSSG RMS 2005, qui nous semble raisonnable.

## Les RMS métastatiques: Traitement intensif



**I** : ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> est administré en perfusion intraveineuse trois heures par jour, avec mesna (3 g/m<sup>2</sup>) et hydratation, les jours 1 et 2 pour chaque cycle de traitement. (Dose Total IFO / coure =6 g/m<sup>2</sup>).

**V** : Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dose unique maximale de 2 mg) est donnée en une seule injection par voie intraveineuse le jour 1 de chaque coure et chaque semaine, pour un total de sept doses consécutives, à partir de la semaine 1 à 7.

**A** : actinomycine D de 1,5 mg/m<sup>2</sup> (dose unique maximale de 2 mg) en une seule injection par voie intraveineuse le jour 1 de chaque cycle de traitement.

**Do** : Doxorubicine 30 mg/m<sup>2</sup> administré en perfusion intraveineuse de 4 heures par jour les jours 1 et 2 pour les coures de 1-4 le traitement (dose totale par coure = 60 mg/m<sup>2</sup>).

- 1ere évaluation: après les 3 premiers cycles de chimiothérapie (semaine 9), une évaluation clinique et radiologique de la réponse tumorale sera faite.

Les patients en rémission complète RC ou la réduction du volume tumoral  $> 1/3$  vont continuer le traitement dont ils ont bénéficié au moment du diagnostic.

Les patients ayant une maladie stable (SD: la réduction du volume tumoral  $< 1/3$ ), seront éligibles pour le traitement de 2ème ligne.

- 2eme évaluation : après 6 cycles de chimiothérapie (semaine 18) une évaluation clinique et radiologique de tous les sites tumoraux sera effectuée afin de planifier un traitement local.

Tout patient présentant une maladie progressive doit procéder à un traitement de 2ème ligne.

En ce moment le mode de control local doit être décidé (chirurgie ou radiothérapie).

- 3 eme évaluation : faite après les 9 cures de chimiothérapie (la fin du traitement standard)

A ce point la chirurgie doit être reconsidérée en cas de résidu tumoral.

## Les RMS métastatiques : traitement d'entretien

Après les 9 cures de chimiothérapie, une chirurgie ou une biopsie de ce qui semble être une tumeur résiduelle éventuelle peut être réalisée. Les patients ne peuvent pas continuer avec le traitement d'entretien si une tumeur viable est trouvée et que le clinicien pense qu'une chimiothérapie plus intensive serait appropriée. Toutefois, en présence de quantité limitée de tumeur viable le traitement d'entretien devrait être adopté.

VNL		↓	↓		↓	↓	↓
CPM							
days	1	8	15	21	28/1	8	15
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓
CPM							
days	1	8	15	21	28/1	8	15
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓
CPM							
days	1	8	15	21	28/1	8	15
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓
CPM							
days	1	8	15	21	28/1	8	15
VNL	↓	↓	↓		↓	↓	↓
CPM							
days	1	8	15	21	28/1	8	15

VNL: Vinorelbine 25 mg/m<sup>2</sup> i.v. plus de 5 à 10 minutes les jour 1,8,15 de chaque cycle

CPM: Cyclophosphamide 25 mg/m<sup>2</sup> par voie orale tous les jours (pas de repos entre les cycles)

**NB : le traitement de deuxième ligne :**

la gestion actuelle des patients présentant des signes de mauvaise réponse après une chimiothérapie première comprend l'administration de médicaments non administrés auparavant et la mise en œuvre des mesures de traitement local (chirurgie et / ou radiothérapie).

Dans ce protocole, on propose de traiter ces patients avec des combinaisons de chimiothérapie alternatives avec la chirurgie et la radiothérapie. Le schéma de Chimiothérapie doit être choisie en tenant compte de la chimiothérapie administrée précédemment et la tolérance du patient.

La chimiothérapie de deuxième ligne :

La combinaison Topotecan-Carboplatine

La combinaison doxo – carboplatine : La Doxorubicine peut être utilisé à la place du topotécan chez les patients s'ils n'ont pas reçu des anthracyclines (doxo et épirubicine) dans le traitement initial.

Après 2 cycles il y aura une évaluation de la réponse tumorale et les décisions seront prises en conséquence:

a) une bonne réponse (y compris les RC, RP bonne et RP): la chimiothérapie initiale continuera.

b) Pas de réponse (maladie stable ou progressive): traitement local doit être évalué et une nouvelle chimiothérapie peut être envisagée.

Le schéma topo-carbo :

	Topo	Topo	<i>Good</i>	Topo	VP16	Topo	VP16
	Carbo	Carbo	<i>Response</i>	Cyclo	Carbo	Cyclo	Carbo
weeks	1	4	↑	7	10	13	16
	<i>Tumour response evaluation</i>						

**Topotécan:** 2 mg/m<sup>2</sup>/jour le jour 1 à 3 (dose totale de 6 mg/m<sup>2</sup>/course) en 30 minutes.

**Carboplatine:** 250 mg/m<sup>2</sup>/jour en 1 heure le jour 4 et 5 lorsqu'il est administré avec le topotécan, le jour 1 et 2 lorsqu'il est administré avec VP16 (dose totale de 500 mg/m<sup>2</sup> par cure).

**Cyclophosphamide:** 1500 mg/m<sup>2</sup> / jour, le jour 1 et 2 (dose totale 3000 mg/m<sup>2</sup> par cure )en 4 heures.

**VP16:** 100 mg/m<sup>2</sup>/jour, le jour 1 à 3 (dose totale 300 mg/m<sup>2</sup>par cures) en 1 heure.

Le schéma doxo-carbo :

	Doxo Carbo	Doxo Carbo	<i>Good Response</i>	Doxo Cyclo	Doxo Carbo	Doxo Cyclo	Doxo Carbo
weeks	1	4	↑	7	10	13	16
	<i>Tumour response evaluation</i>						

Doxorubicine: 60 mg/m<sup>2</sup>/jour, le jour 1 (dose totale de 60 mg/m<sup>2</sup>/cure) 1 à 6 heures selon les habitudes.

Carboplatine: 250 mg/m<sup>2</sup>/jour, les jours 1 et 2 (dose totale de 500 mg/m<sup>2</sup> par cure en 1 heure).

Cyclophosphamide: 1500 mg/m<sup>2</sup> / jour, les jours 1 et 2 (dose totale 3000 mg/m<sup>2</sup> par cure en 4 heures).

## **5. Traitement des rechutes**

Les expériences des études MMT 84 ET MMT 89 ont montré qu'une proportion significative des patients qui rechutent localement peut être guérie par la reprise de la chimiothérapie et du traitement locale. La chimiothérapie dépend du traitement reçu initialement

Les patients qui rechutent après le protocole 95.1 ( VA ) doivent recevoir une chimiothérapie sous formes de cures alternées de CEV et IVE

Les patients qui rechutent après le protocole 95. 2 et 95.3-bras A(si le patient a déjà reçu les combinaisons de 6 drogues) doivent recevoir une chimiothérapie sous formes de cures alternées de CEV et de Vincaepi(modifié)(vincristine , carboplatine, VP16),seconde ligne de MMT89.

## **F. Éléments pronostics**

Les facteurs pronostics des rhabdomyosarcomes, outre la localisation utérovaginale , incluent de nombreuses variables dont notamment le stade tumoral au moment du diagnostic et suivant la réponse au traitement, le type histologique et les caractères histologiques qui lui sont liés, et également l'âge des patients. De façon générale, la localisation utérovaginale est considérée comme une des localisations, a priori, de moindre gravité versus d'autres localisations comme la tête et le cou ou les localisations paraméningée

### **1. Le stade clinique**

Le groupe clinique a été identifié comme l'un des plus important prédicteur d'échec thérapeutique et de rechute tumorale (44, 45). Il est certes facile de comprendre que le pronostic sera d'autant meilleur que la tumeur sera localisée, sans envahissement ganglionnaire ou a fortiori métastase, de taille égale ou inférieure à 5 cm et qu'elle sera d'abord chirurgical facile. Les taux de survie sans rechute à 3 ans sont de 86% pour le stade I, 80% pour le stade II et 68% pour le stade III (42).

## **2. Le type histologique**

Le type histologique semble l'élément déterminant de l'analyse pronostique mis en avant dans de nombreuses publications (42, 43, 44). Selon la classification internationale de 1989 (46), il existe 3 groupes histologiques de pronostic différent:

- ✓ Bon pronostic : botryoïde et léiomyomateux
- ✓ Pronostic intermédiaire: formes embryonnaires
- ✓ Mauvais pronostic: alvéolaire

Cette classification mérite d'être nuancée surtout en ce qui concerne le type embryonnaire, souvent considéré comme un type histologique favorable.

## **3. L'âge**

L'âge intervient indiscutablement dans le pronostic de ces tumeurs. Il est admis qu'un âge inférieur à 10 ans, toutes autres variables prises en compte, représente un élément de bon pronostic. Notamment les patients âgés de 10 ans ou plus ont un risque plus élevé de rechute . Ainsi, d'après Meza et al , les patients âgés de moins de un an ou de plus de 10 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 56% en cas de tumeur invasive (T2) alors que ceux au même stade âgés entre 1 et 9 ans ont une survie sans rechute de 75% (44).

De même, en cas de tumeur non invasive, les malades âgés de moins de 1 an ou de plus de 10 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 73%, alors que ceux âgés de 1 an à 9 ans ont un taux de survie sans rechute à 5 ans de 90%. De même, les patients ayant plus de 10 ans, comme ceux avec des ganglions augmentés de volume, ont une plus grande incidence d'avoir un envahissement ganglionnaire au moment du diagnostic .

## **4. Les profils pronostiques**

Pour le groupe clinique II, une étude rétrospective sur les rhabdomyosarcomes de toutes localisations a été effectuée par Smith et al à partir de 695 patients qui avaient été inclus dans les "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" (IRS) I à IV pour déterminer les

facteurs de risque de rechute (43). Les patients du groupe II qui avaient le plus de risque d'échec thérapeutique étaient ceux qui du point de vue histologique souffraient d'une tumeur de type alvéolaire ou indifférenciée, ceux dont la tumeur se trouvait dans un site de mauvais pronostic, avec un reliquat tumoral persistant malgré une exérèse importante, l'existence d'un envahissement ganglionnaire ou ceux qui avaient été traités par des schémas thérapeutiques de type IRS-I ou IRS-II.

Pour les patients du groupe clinique III tous sites confondus, avec résection incomplète ou biopsie seule avant chimiothérapie et radiothérapie, Wharam et al déterminent que les prédictors de survie à 5 ans sans rechute incluent la taille de la tumeur inférieure à 5 cm, un site de bon pronostic (dont la région utérovaginale), une classification TNM équivalente au stade tumoral T1/N<sub>0</sub>N<sub>x</sub> dans le stade I ou le stade II (38). D'autre part, ces auteurs soulignent l'importance de la radiothérapie pour un contrôle local dans ce groupe III, et l'incidence d'un échec local qu'ils stratifient en fonction de la dose d'irradiation administrée.

Évalué sur un groupe de 1062 malades, approximativement 15% des patients présentent des métastases qui les classent dans le groupe IV, au moment du diagnostic (47). À ce propos, Breneman et al ont revu les facteurs pronostiques chez les enfants et adolescents du groupe IV (48). Ils ont montré que la survie globale et la survie à 3 ans sans rechute étaient améliorées s'il n'y avait pas plus de 2 sites métastatiques et si l'histologie de la tumeur était de type embryonnaire. Par rapport aux patients sans atteinte métastatique, les patients du groupe IV dans l'étude IRS-IV étaient plus âgés avec un âge moyen de 7 ans versus 5 ans, avaient une plus grande incidence de tumeur de type alvéolaire (46% versus 22%), présentaient des tumeurs plus invasives (T<sub>2</sub>; 91% versus 49%), avec une plus grande taille tumorale (> 5 cm: 82% versus 51%) une plus grande incidence de ganglions envahis (N<sub>1</sub>: 57% versus 16%) et les localisations primitives plus fréquemment aux extrémités, au niveau thoraco-abdominal et rétropéritonéal (48% versus 25%). Cette étude concluait également que les enfants du groupe IV n'avaient pas nécessairement un mauvais pronostic en faveur de l'adaptation du traitement en fonction de ces facteurs.

## V. ÉVOLUTION

Selon des publications récentes de la Société internationale d'oncologie pédiatrique (90) et du Groupe d'étude des rhabdomyosarcomes IRS (91), le taux de survie globale à 5 ans des rhabdomyosarcomes non métastatiques de l'appareil génital est de 91%.

### A. Évolution de la survie au cours du temps :

L'étude des différentes publications de l'IRS depuis 1972 permet de préciser, dans la mesure du possible, le devenir des différents rhabdomyosarcomes avec le temps en fonction des adaptations thérapeutiques successives. Les multiples IRS (au nombre de 4, allant de 1972-1978 pour la première, à 1991-1997 pour l'IRS IV) ont pu inclure, pour analyse, plus de 3 000 patients au cours de ces dernières 25 années ce qui a permis d'évaluer les caractéristiques cliniques et pronostiques, de préciser la diffusion tumorale par l'imagerie, la biologie de ces tumeurs, d'apprécier l'intérêt des nouvelles associations chimiothérapiques, et leur mode d'administration, enfin la place de la radiothérapie (44). Comme le montre bien le tableau 1, ces études et les différents essais thérapeutiques ont conduit à une augmentation de la survie à 5 ans de 25% à 40% sur les 40 dernières années toutes localisations et tous types de rhabdomyosarcomes confondus.

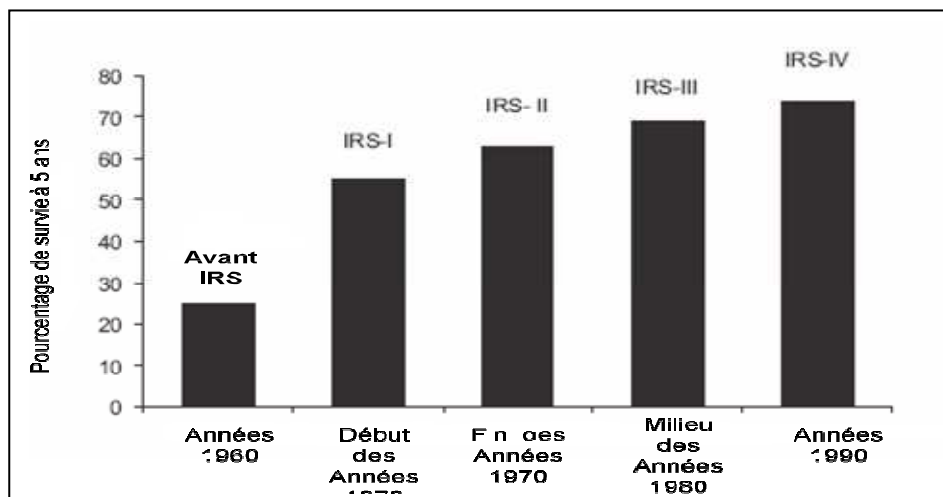


Figure 47: Amélioration de la survie des rhabdomyosarcomes sur les 40 dernières années (22)

## **B. Survie après traitement**

### **1. Survie globale suivant le stade clinique**

Comme on pouvait s'y attendre, la survie globale est d'autant plus importante que le diagnostic et donc le traitement ont été pratiqués dès les stades de début de la prolifération tumorale (Tableau 2). Ainsi que le montre l'étude de Stevens et al (41) avec un taux de survie à 5 ans de 80%, au stade clinique I les patients ont les plus grandes chances de survie. Les taux de survie dans les stades II et III sont nettement inférieurs avec des pourcentages obtenus de 66% et 60% respectivement.

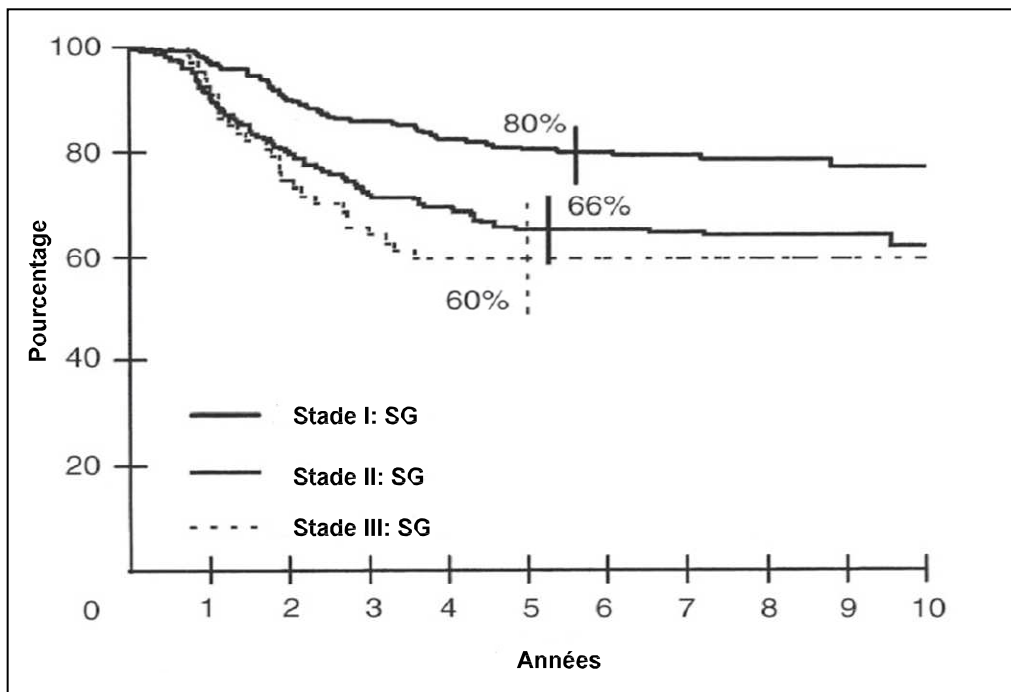


figure 48: Survie globale (SG) selon le stade clinique (48)

## **2. Survie globale suivant le type histologique**

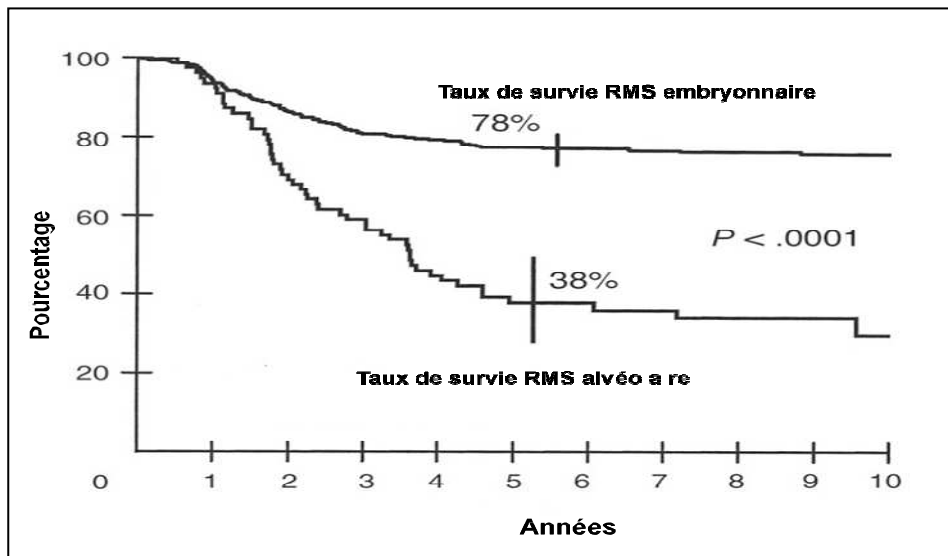


Figure 49: Survie globale suivant le type histologique du RMS (41)

Le type histologique, suivant qu'il est embryonnaire ou alvéolaire modifie profondément les taux de survie globale (Tableau 3). La survie globale des rhabdomyosarcomes de type embryonnaire, de 78%, toutes autres variables confondues, est nettement supérieure à celle des tumeurs de type alvéolaire dont la survie globale n'est que de 38%.

## **3. Survie sans rechute**

La survie sans rechute est également influencée par l'importance du stade clinique au moment du traitement et par le type histologique.

### **a. Suivant le stade clinique**

Suivant le stade clinique, la survie sans rechute passe de 61% pour le stade I à 55% pour le stade II et 51% pour le stade III (Tableau 4).

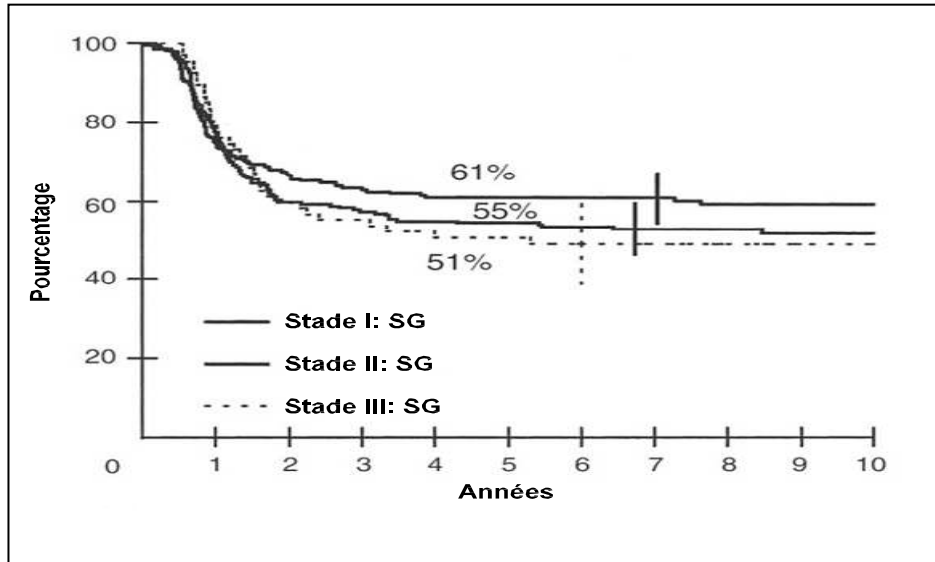


figure 50: Survie sans rechute suivant le stade clinique (41)

### b. Suivant le type histologique

La survie sans rechute est encore plus caractéristique lorsque l'on prend en compte le type histologique. En effet, elle est de 63% en cas de tumeur de type embryonnaire et seulement de 27% en cas de type alvéolaire (Tableau 5).

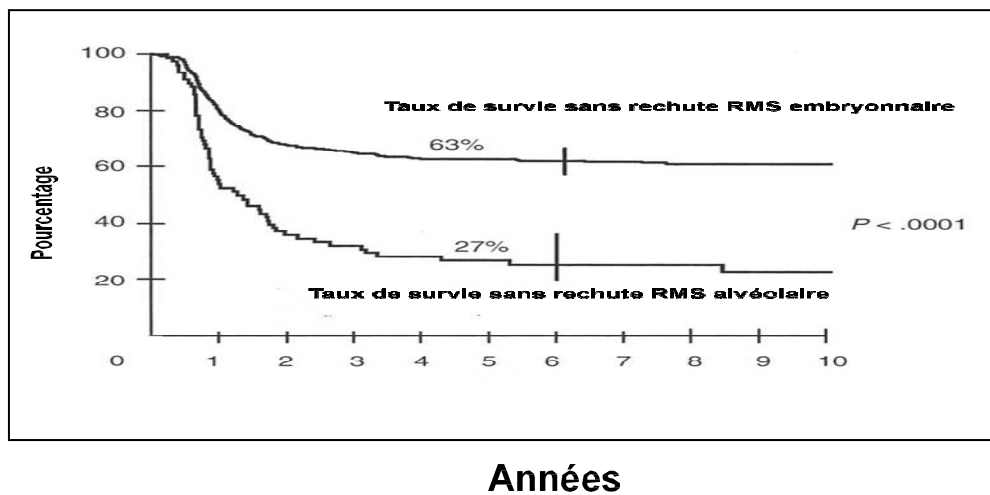


Tableau 51: Survie sans rechute suivant le type histologique (41)

Il faut noter à ce propos l'importance d'obtenir un diagnostic fiable. En effet, il a été montré, sur 500 cas de sarcomes diagnostiqués par des pathologistes, qu'il existait, dans un pourcentage non négligeable de cas, de désaccords sur le diagnostic lorsque les lames étaient revues par un groupe spécifiques pour confirmation (6).

#### **4. Conclusions actuelles**

L'ensemble des publications ciblant l'évaluation du devenir des patients souffrant de rhabdomyosarcome confirme les différents éléments pronostiques individualisés ci-dessus. Outre le stade clinique et pathologique, commun à la grande majorité des cancers traitables, il faut surtout insister sur la nature histologique de la tumeur et différencier le type embryonnaire du type alvéolaire chez l'enfant (47, 49). Il est possible d'envisager que ces variables pronostiques conduiront dans le futur à adapter les protocoles thérapeutiques en fonction de la nature histologique de chaque processus tumoral, une fois précisés leur chimio- et radio-sensibilité, outre leur vitesse évolutive, sans ignorer d'autres variables possibles comme l'origine ethnique. C'est dans cet esprit que Baker K.S et al ont démontré une égalité du bénéfice thérapeutique quelle qu'ait été l'origine ethnique des enfants inclus soit 336 Afro-Américains, et 286 enfants d'autres minorités ethniques (51).

#### **C.Effets secondaires des thérapeutiques**

Les effets secondaires retardés des traitements des rhabdomyosarcomes utéro vaginaux comprennent une variété de séquelles possibles survenant au décours des gestes et actes thérapeutiques utilisés fonction de l'ensemble des caractéristiques de la tumeur en cause. Il peut donc s'agir soit de répercussion secondaire à la chirurgie, à la chimiothérapie ou éventuellement à la radiothérapie. Dans la mesure où les patients souffrant de certains types de rhabdomyosarcomes peuvent bénéficier d'une longue survie, il n'est pas négligeable de bien préciser ces risques de complications à long terme sachant qu'ils peuvent retentir de façon plus ou moins importante sur le futur de la qualité de vie de ces patients le plus souvent très jeunes.

## **1. les complications de la chirurgie**

Les complications engendrées par la chirurgie varient en fréquence et en gravité en fonction de la voie d'abord, de l'importance de l'élargissement aux tissus péri utérins, et des antécédents d'interventions chirurgicales abdominales et/ou pelviennes.

### **a. Les complications peropératoires :**

Il y a ceux qui sont liés à toute chirurgie à savoir : réaction allergique à l'anesthésique, l'hémorragie peropératoire.....

les structures les plus touchées sont la vessie, le rectum, et la paroi latérale du bassin.

### **b. Les complications postopératoires :**

➤ à court terme :

Les fréquentes sont les complications urinaires :

- fistules urétéro ou vésico- vaginales,
- sténoses urétérales,
- troubles mictionnels : rétention ou incontinence.

Sans oublier les complications classiques: infection de la paroi .....

➤ à long terme :

- l'incontinence urinaire, ce problème se résout avec le temps dans 6 à 24 mois.
- La constipation peut survenir elle aussi à cause de l'atteinte des nerfs des ligaments qui soutiennent l'utérus.
- Lymphocèles sont relativement fréquentes, ce risque augmente en fonction de l'étendue de la résection lymphatique.
- Le prolapsus : concerne surtout la vessie et les intestins engendrant à leur tour des douleurs pelviennes et l'incontinence urinaire.
- en fin le problème majeur à long terme est le devenir obstétrical, sexuel et esthétique avec tout le retentissement psychologique qui en découle

## **2. Effets retardés de la radiothérapie**

Il est difficile d'individualiser les effets secondaires spécifiques de la radiothérapie par rapport aux traitements associés. Par exemple, on pourrait envisager que la survenue d'une occlusion intestinale puisse être secondaire à la radiothérapie ayant induit une fibrose conduisant à la formation d'adhérences. Cependant, plus de la moitié des patients ayant souffert d'occlusion n'avaient pas eu de radiothérapie

Parmi les autres complications potentielles liées à la radiothérapie de l'abdomen et/ou du pelvis, il faut citer les risques de diarrhée chronique par gréliste ou colite, de sténose uréthrale associée à une urétrite, d'insuffisance ovarienne, de rectite

Des cas d'atrophie intestinale ou osseuse ont enfin été signalés après radiothérapie au niveau des tissus ou des os lésés par l'irradiation (52).

la radiothérapie externe et la curiethérapie provoquent des dommages à la fois des ovaires et de l'utérus, Étant donné la dose de rayonnement nécessaire à la destruction de 50% des ovocytes immatures est inférieure à 2 Gy, la transposition de l'ovaire semble être nécessaire pour protéger les ovaires lorsque des rayonnements ionisants sont utilisés. Ainsi, la curiethérapie a un avantage majeur sur la radiothérapie externe dans la préservation de l'activité hormonale.

les implants de brachythérapie à bas débit de dose ont été plus largement étudiés chez les enfants, mais les implants HDR à haut débit de dose ont reçu un intérêt grandissant en raison de la durée du traitement raccourci et la réduction des besoins d'immobilisation, Cependant, une anesthésie générale répétée est nécessaire, surtout s'il s'agit d'une curiethérapie endocavitaire pour traitement local du vagin ou de l'utérus.

Les préoccupations en ce qui concerne les effets toxiques tardifs potentiels dus à la taille importante de la fraction (par rapport à LDR implants) doivent être également évaluées de façon critique

Le volume de traitement en curiethérapie est une composante essentielle dans l'ampleur des effets tardifs, Un volume tumoral résiduel limité après la chimiothérapie semble être suffisant pour un bon contrôle local, avec une diminution importante des complications tardives, Par conséquent, les limites tumorales doivent être précisément identifiés et évalués après chimiothérapie

la curiethérapie du col de l'utérus et, en outre, du corps de l'utérus est différente de celle du vagin ou de la vulve, en termes de grossesse future potentielle , dans une étude évaluant l'effet de la dose sur la contractilité utérine ,censée être un bon indice de la réussite d'une grossesse, une dose de plus de 30 Gy nuit considérablement à cette myocontractilité (52'), Ainsi, la curiethérapie devraient être discutées lorsqu'une dose supérieure à 30 Gy doit être livré, surtout si la chirurgie conservatrice comme l'amputation du col utérin ou trachélectomie est une alternative

En revanche, la curiethérapie, limitée dans le vagin ou la vulve, a moins de conséquences sur la fertilité

### **3. Effets de la chimiothérapie**

Les effets secondaires retardés de la chimiothérapie sont surtout le fait de la Doxorubicine ou du Cyclophosphamide. La complication la plus fréquente semble être la cystite hémorragique après Cyclophosphamide.

#### **➤ Complications aiguës :**

Les complications précoces incluent des troubles métaboliques (syndrome de lyse tumoral), suppression de la moelle osseuse, l'immunosuppression, les nausées et les vomissements(52'').

#### **- Syndrome de lyse tumoral :**

Ce problème se voit le plus souvent dans les cancers hématologiques, mais peut se produire dans le cas des tumeurs solides (lymphome de Burkitt, tumeurs des cellules germinales, le neuroblastome métastatique), il est rarement vu en cas de rhabdomyosarcome.

Avant le début du traitement, la fonction rénale doit être mesurée, une hydratation adéquate doit être assurée, et allopurinol (inhibiteur de la xanthine-oxydase) devrait être donné.

- **suppression de la moelle osseuse :**

Les tumeurs qui envahissent la moelle osseuse peuvent causer une pancytopénie ( anémie , thrombopénie , neutropénie ).

La récupération de moelle osseuse peut être facilitée par l'utilisation de G-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes).

- **Les Infection :**

Les infections opportunistes par *Pneumocystis carinii* peut produire une pneumonie interstitielle fatale ,la prophylaxie avec triméthoprime / sulfamides-methoxazole est recommandé lorsque une immunosuppression sévère est prévue .

Les enfants recevant une chimiothérapie et exposés au virus de la varicelle et du zona doivent recevoir des immunoglobulines. et si la maladie clinique se développe, ils nécessitent une hospitalisation et un traitement avec une dose élevée d'aciclovir par voie intraveineuse.

- **Nausées et vomissements :**

C'est souvent l'effet secondaire le plus troublant et doit être traité efficacement dès la première cure de chimiothérapie

- **La malnutrition / la mucite :** Il s'agit d'un risque particulier chez les patients recevant un traitement de chimiothérapie intensive, ou une radiothérapie abdominale.

➤ **Effets tardifs :**

La chimiothérapie peut provoquer des dommages graves .par exemple l'atteinte myocardique avec les anthracyclines, la stérilité chez les patients traités par des agents alkylants et les lésions des tubules rénaux par l'ifosfamide.

#### **4. Survenue d'un deuxième cancer**

Bien que très rare, le risque de survenue d'un deuxième cancer dans l'évolution au long cours reste une possibilité à ne pas ignorer. La recherche de cancers familiaux est aussi importante.

Au total, le nombre de complications retardées possibles au décours du traitement de ces rhabdomyosarcomes, comme on vient de le voir, méritent certes d'être présent à l'esprit en permanence dans le suivi de ces malades. Cependant, il est bon de rappeler que dans la grande majorité des cas, la guérison est tout à fait satisfaisante et sans séquelles avec des taux de guérison importants considérés dès le milieu des années 1990 comme supérieurs à 80% quelque soit le stade et le type de tumeur .

## **VI. PATHOGÉNIE**

### **A. Circonstances favorisantes**

Si on est en droit de supposer que les rhabdomyosarcomes surviennent en conséquence d'un trouble de régulation de la multiplication et de la différenciation des cellules progénitrices musculaire squelettiques (53), la pathogénie proprement dite de la maladie est mal connue. Plus particulièrement les circonstances environnementales, alimentation, pollution, ondes électromagnétiques, susceptibles d'entraîner la formation d'un clone cellulaire malin restent totalement ignorées si tant est qu'elles aient un rôle réel.

### **B. Anomalies et altérations génétiques**

#### **1. Rôle de proto-oncogènes**

Certains travaux ont mis en évidence le rôle possible du proto-oncogène MET. Le proto-oncogène MET code pour une protéine membranaire à activité tyrosine-kinase dont le ligand est le HGF ("*Hepatocyte Growth Factor*") et le SF ("*Scatter Factor*"). HGF-SF est un puissant mitogène pour les cellules épithéliales, il favorise la motilité cellulaire comme l'invasion tumorale. Ainsi, Chen et al (54) ont montré une surexpression de MET sur une série de 36 échantillons de rhabdomyosarcomes, plus particulièrement en cas de type alvéolaire. L'expression de MET était significativement plus élevée chez les patients qui allaient décéder et ceux au stade IV.

#### **2. Place des gènes suppresseurs de tumeurs**

La protéine p53 est fréquemment impliquée dans de nombreux processus malins. Son activité peut être également altérée dans le rhabdomyosarcome. Cette altération peut provenir d'une translocation faisant intervenir deux gènes: le gène PAX, proto-oncogène présent dans de nombreux cancers humains et le gène FKHR ("*Forkhead homolog 1*"). Cette translocation crée une protéine chimérique d'activité transcriptionnelle aberrante (87). Cette fusion PAX3/FKHR qui entraîne une translocation t(2:13)(q35;q14) et t(1:13)(p36;q14) caractérise les rhabdomyosarcomes alvéolaires de mauvais pronostic (56).

Également, la surexpression de la protéine MDM2 retrouvée dans 6 lignées cellulaires de rhabdomyosarcomes (57) représente un mécanisme alternatif qui conduit à l'inactivation de la protéine p53 sans mutation du gène.

D'autres gènes à empreinte parentale localisés sur le chromosome 11p15, tels H19 ou IGF2 pourraient intervenir dans la genèse des rhabdomyosarcomes plus souvent dans le type épithélial mais aussi alvéolaire (58 et 59).

### **3. Anomalies génétiques suivant les types histologiques**

#### **a. Rhabdomyosarcome épithélial**

De très nombreuses translocations ont été décrites dans ce type de tumeurs. Il s'agit cependant, le plus souvent d'anomalies génétiques retrouvées à propos d'une seule observation. Néanmoins, le caractère isolé n'en exclut pas pour autant l'intérêt, et peut s'expliquer d'une part par la rareté de la maladie et d'autre part aussi par le faible nombre de cas étudiable du point de vue génétique.

Quoiqu'il en soit, un grand nombre de translocations présents dans les rhabdomyosarcomes épithéliaux ont été décrits impliquant le plus souvent le chromosome 2 et le chromosome 13, incluant entre autres  $t(2;11)(q37;q13)$ ,  $t(2;8)(q37;q13)$ ,  $der(2)t(2;7)(q36-q37;q3?)$  et  $t(2;20)(q35;p12)$ (92, 93). Pour éviter une longue énumération, nous ne citerons que les translocations de découverte récente.

Kapels KM et al ont publié en 2007 chez un jeune garçon de 22 mois souffrant d'un rhabdomyosarcome des voies urinaires et prostatique une translocation  $der(16)t(1;16)$  par ailleurs retrouvée dans certaines autres tumeurs comme le sarcome d'Ewing ou les liposarcomes (62).

Pressey JG et al ont décrit aussi chez un nourrisson de 8 mois une nouvelle translocation sur le chromosome 2 de type  $t(2;6)(p23;p21.1)$ . Cette altération au niveau du locus en position 23 sur le bras court du chromosome 2 correspond à la surexpression du gène ALK ("Anaplastic Lymphoma Kinase") fréquente dans d'autres pathologies comme certains lymphomes ou des tumeurs inflammatoires myofibroblastiques (63)

Enfin, tout à fait récemment en 2009, Meloni-Ehrig A. et al ont reconnu, chez un nourrisson de 2 semaines chez lequel avait été découverte une tumeur périnéale affectant le rectum et la région intestinale adjacente diagnostiquée comme un rhabdomyosarcome embryonnaire, une translocation  $(2;8)(q35;q13)$  (64).

## **b. Rhabdomyosarcome alvéolaire**

Les rhabdomyosarcomes alvéolaires sont caractérisés par 2 translocations spécifiques  $t(2;13)(q35;q14)$  et  $t(1;13)(p36;q14)$ , connues pour former respectivement les gènes hybrides PAX3/FKHR (ou FOXO1) et PAX7/FKHR.

La distinction entre ces 2 types de translocations présente par ailleurs une grande importance diagnostique et pronostique. En effet, Sorensen PHB et al ont montré à partir de l'étude des translocations présentes chez 17 enfants souffrant de rhabdomyosarcomes de types divers que ces translocations n'étaient retrouvées que dans le type alvéolaire (65). De plus ils montraient (tableau 6) une différence frappante des résultats sur la survie entre les groupes PAX7-FKHR et PAX3-FKHR. Notamment en cas d'atteinte métastatique, les patients PAX3-FKHR (n=13) avaient une survie considérablement plus courte que les patients PAX7-FKHR (n=6) (65). Ils concluaient, non sans raison, que l'expression de PAX3-FKHR et PAX7-FKHR identifie respectivement un sous-groupe à risque élevé d'échec thérapeutique et un sous groupe d'évolution favorable, parmi les patients avec rhabdomyosarcome alvéolaire métastatique.

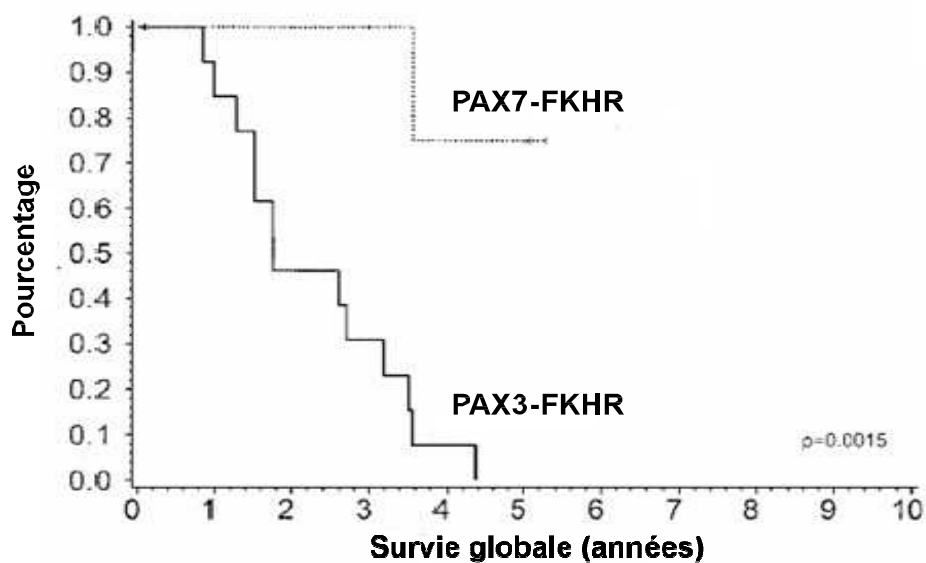


Figure 52: Survie globale des rhabdomyosarcomes de type alvéolaires avec métastases en fonction du type de translocation retrouvée (65)

## **4. Facteurs familiaux**

Devant toute apparition d'un rhabdomyosarcome, il est conseillé d'éliminer une maladie génétique familiale éventuelle et plus particulièrement: le syndrome de Li-Fraumeni, une neurofibromatose (66) ou encore les naevomatoses basocellulaires.

### **a. Syndrome de Li-Fraumeni**

Depuis 1969 il a été montré que le rhabdomyosarcome peut s'inscrire dans un syndrome familial de susceptibilité aux cancers, dénommé depuis, du nom des 2 auteurs ayant décrit le premier cas clinique (67). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Une mutation germinale du gène p53 est retrouvée dans 50% des familles atteintes (68).

Elle survient chez 1/30 000 personnes. Cette mutation de p53 prédispose au développement de multiples tumeurs: sarcomes musculaires, osseux, des tissus mous, tumeurs cérébrales, mélanomes, cancer du sein, du poumon, de la prostate, du pancréas, etc... Le risque de développer un cancer pour un sujet porteur d'une mutation délétère du gène TP53 est de 15% à 15 ans, de 80% pour les femmes à 50 ans et de 40% pour les hommes au même âge; la différence significative entre les sexes étant presque totalement expliquée par le cancer du sein. Le risque d'un deuxième cancer, notamment radio-induit, est important. Il faut spécialement y penser dans les cas de patients ayant souffert d'un rhabdomyosarcome dans la petite enfance qui ont des antécédents familiaux d'autres cancers en particulier cancer du sein en pré ménopause (69). Les critères pour déterminer la probabilité de développer un syndrome de Li-Fraumeni associent l'existence d'antécédents familiaux de sarcome avant l'âge de 45 ans, un lien de parenté de 1<sup>er</sup> degré avec un membre de la fratrie ayant eu n'importe quel type de tumeur ou un lien de parenté de 1<sup>er</sup> ou second degré avec une personne ayant présenté un cancer avant l'âge de 45 ans ou un sarcome à n'importe quel âge (70).

En pédiatrie, 7.1% des tumeurs des tissus mous et des ostéosarcomes surviennent au sein de familles répondant à ces critères du syndrome de Li-Fraumeni (71).

## **b. Neurofibromatose**

La neurofibromatose est également une maladie génétique autosomique dominante. Il est distingué 2 types de neurofibromatose: le type 1 ou maladie de Recklinghausen et le type 2 de la maladie. Dans le type 1, le gène NF1 semble le plus souvent en cause, environ la moitié des personnes atteintes ayant une mutation *de novo* du gène. Dans le type 2, le gène NF2 est le seul gène connu responsable de la maladie. Schématiquement il existe plusieurs éléments évoquant le diagnostic de neurofibromatose de type 1: des taches "café au lait", des neurofibromes, des lentigines simulant des taches de rousseur, des nodules de Lisch au niveau de l'iris et des déformations osseuses.

On retrouve dans le type 2, une atteinte neurologique (schwannome, méningiome, astrocytome), des atteintes oculaires (cataracte ou hamartome de la rétine) et des atteintes cutanées.

## **c. Syndrome de Gorlin-Goltz**

Il s'agit d'une naevomatose basocellulaire dont la transmission est également héréditaire sur un mode autosomique dominant à pénétrance complète et expressivité variable. Cette pathologie qui apparaît chez l'enfant et s'intensifie à la puberté est caractérisée par l'apparition de lésions cutanées proches des adénomes sébacés à variété blanche. Ce syndrome se caractérise également par son évolution vers l'épithélioma basocellulaire. Cette dermatose est particulièrement fréquente chez les sujets après 40 ans, à peau blanche.

La maladie est due à des mutations du gène suppresseur de tumeur PTCH ("*Patched (Drosophila) homolog*") situé sur le bras long du chromosome 9 en position 9q22.3. Il a été montré que l'une d'entre elles était associée au développement des rhabdomyosarcomes embryonnaires (72). Dans des modèles animaux, des mutations du gène PTCH entraînent des taux élevés d'IGF-II, promoteur de croissance tumorale, ces animaux développant alors des rhabdomyosarcomes (73).

## **VII. le rhabdomyosarcome néonatale**

Comme ils représentent moins de 5% de l'ensemble des rhabdomyosarcomes chez les nourrissons moins d'un an, les données relatives aux rhabdomyosarcomes néonatales sont extrêmement limitées. Dans une étude de l'IRS rapportée en 1994, il y avait seulement 14 nouveau-nés dans une étude d'un groupe de 3217 patients avec une incidence de 0,4%.(92)

Deux sous-types histologiques de rhabdomyosarcomes ont été décrits: embryonnaire et alvéolaire. Ces sous-types n'ont pas les mêmes comportements cliniques et sont associés à des translocations chromosomiques distinctes. Le sous-type histologique prédominant dans rhabdomyosarcomes du nouveau-né étant embryonnaire. Ces lésions sont associées à la perte allélique de la région 11p15 (93)

Environ la moitié des rhabdomyosarcomes du nouveau-né surviennent dans la vessie, le vagin, les testicules, et la région sacro-coccygienne.(94)

dans une étude du CCG (Children's Cancer Group) publiée en 1995, une caractéristique commune du rhabdomyosarcome néonatal était son comportement biologique agressif ainsi la moitié des patients avaient une maladie très répandue au moment du diagnostic (95)

Les métastases peuvent apparaître dans les poumons, les ganglions lymphatiques, le foie, la moelle osseuse, les os, et le cerveau(96). le Traitement de ces rhabdomyosarcomes comprend la chirurgie et la chimiothérapie combinée, Le schéma chimiothérapeutique le plus efficace étant celui associant la vincristine, l'actinomycine D, et le Cyclophosphamide (97).

La résection complète des tumeurs non métastatiques est recommandé si elle peut être accompli avec une morbidité acceptable. La radiothérapie est réservée pour les nourrissons avec maladie résiduelle macroscopique ou microscopique. Le pronostic dépend du stade au moment du diagnostic, des caractéristiques histologiques de la lésion, et de la localisation de la tumeur primitive. Les tumeurs d'histologie embryonnaire avec exérèse chirurgicale complète ainsi que celle à localisation génito-urinaire dont la localisation utérovaginale ont des taux de guérison supérieur à 90%.alors que les tumeurs métastatiques au moment du diagnostic ont des taux de survie à long terme de 25%.(98).

## **VIII. Conclusion:**

Les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs malignes présentant une différenciation

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

la région vaginale chez la fille et paratesticulaire chez le garçon sont les plus fréquemment touchées.

Les rhabdomyosarcomes utérovaginaux qui représentent 3 à 4 % des rhabdomyosarcomes toutes localisations confondues, surviennent essentiellement avant l'âge de 3 ans pour la localisation vaginale et à l'adolescence pour la localisation utérine.

Ils se divisent en plusieurs sous groupes dont la forme embryonnaire à cellules fusiformes ou botryoïde surtout chez l'enfant, la forme alvéolaires plutôt chez l'adolescent et pléomorphe chez l'adulte.

Sur le plan clinique, le rhabdomyosarcome utérovaginal est souvent révélé par des hémorragies génitales et une masse extériorisée à la vulve.

Le diagnostic est assuré par une biopsie avec examen anatomopathologique et immunohistochimique.

Les examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan d'extension et permettant la Stadification de la tumeur sont dominés par l'échographie, l'IRM ou la TDM locorégionales, une radiographie pulmonaire ou mieux encore un TEP-scan. Au terme de ce bilan, il sera possible de classer la tumeur du patient pour lui proposer un traitement adapté et individualisé. La classification de la SIOP et/ou de l'IRS définit 4 groupes selon l'importance de la diffusion tumorale locale, locorégionale voire métastatique et permet donc d'envisager un pronostic.

Le traitement doit être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire. Une chimiothérapie est indiquée dans tous les cas dès le diagnostic. Le traitement local repose sur une chirurgie secondaire, complétée ou non par une radiothérapie. Les formes alvéolaires nécessitent un traitement plus intensif que les formes embryonnaires.

Il est important de ne pas ignorer les risques d'effets secondaires à long terme dominés par le retentissement sur la fonction génitale.

La pathogénie et les circonstances favorisantes sont mal connues. Cependant de nombreux travaux ont montré l'existence de translocations de gènes de plusieurs chromosomes impliqués dans la régulation, le contrôle et la différenciation cellulaire, en particulier le gène de p53.

Globalement la survie est excellente en cas de tumeur de groupe I et du type embryonnaire donc essentiellement chez l'enfant, le pronostic s'avère d'autant plus mauvais que l'on avance en âge. Outre l'âge du patient et le stade tumoral, l'évaluation pronostique doit prendre ainsi en compte le type histologique sachant que les types alvéolaire ou pléomorphe sont de moins bon pronostic que le type embryonnaire.



# Résumés



## **RESUME:**

**TITRE : LE RHABDOMYOISARCOME UTEROVAGINAL A PROPOS DE DEUX CAS**

**AUTEUR : kallali abdelali**

**Mots clés : le rhabdomyosarcome-utérus-vagin-enfant**

Les rhabdomyosarcomes sont des tumeurs malignes présentant une différenciation musculaire striée. Ils représentent 8% de toutes les affections malignes pédiatriques. La localisation au niveau du tractus génito-urinaire représente 20 à 38% de toutes les localisations, la région vaginale chez la fille est la plus touchée.

Les rhabdomyosarcomes utéro vaginaux qui représentent 3 à 4 % des rhabdomyosarcomes toutes localisations confondues, surviennent essentiellement avant l'âge de 3 ans pour la localisation vaginale et à l'adolescence pour la localisation utérine.

A la lumière de deux observations à propos de deux cas colligés au service de chirurgie Pédiatrique au CHU de RABAT, nous proposons de mieux connaître la place de la chirurgie dans la prise en charge de ces tumeurs et de rappeler les différents aspects épidémiologiques, histologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Sur le plan clinique, le rhabdomyosarcome utéro vaginaux est souvent révélé par des hémorragies génitales et une masse extériorisée à la vulve.

Le diagnostic est assuré par une biopsie avec examen anatomo-pathologique et immunohistochimique.

Les examens complémentaires réalisés dans le cadre du bilan d'extension et permettant la stadification de la tumeur sont dominés par l'échographie, l'IRM ou la TDM locorégionales, une radiographie pulmonaire ou mieux encore un TEP-scan.

Le traitement doit être pris en charge par une équipe pluridisciplinaire. Une chimiothérapie est indiquée dans tous les cas dès le diagnostic. Le traitement local repose sur une chirurgie secondaire, complétée ou non par une radiothérapie.

Le diagnostic précoce et l'approche thérapeutique pluridisciplinaire ont permis d'améliorer sensiblement le pronostic de ces tumeurs avec une survie à 5 ans de 70 % tous stades confondus.

# **ABSTRACT**

**TITLE: uterovaginal rhabdomyosarcoma**

**Autor: kallali abdelali**

**Key words: rhabdomyosarcome-vagina-uterus-children**

Rhabdomyosarcoma are malignant tumors with striated muscle differentiation. They represent 8 % of all pediatric malignancies. The location at the genitourinary tract is from 20 to 38 % of all locations, the vaginal area in girls and paratesticular in boys is the most frequently affected.

Uterovaginal rhabdomyosarcoma representing 3-4% of all rhabdomyosarcoma localizations, occurred mainly before the age of 3 years for vaginal location.

In the light of two observations concerning two cases diagnosed at the Pediatric Surgery Department University Hospital of Rabat, we propose to better know the role of surgery in the management of these tumors and to recall the different epidemiological, histological, clinical features, treatment and outcome.

Clinically, uterovaginal rhabdomyosarcoma is often revealed by genital bleeding and exteriorized mass at the vulva.

The diagnosis is provided by a biopsy with histological examination and immunohistochemistry.

Supplementary examinations conducted in the assessment of extent and allowing the Staging of the tumor are dominated by ultrasound, MRI or CT locoregional, a chest radiograph or better yet a PET scan.

Treatment should be supported by a multidisciplinary team. Chemotherapy is indicated in all cases .Local treatment is based on secondary surgery, whether or not by radiotherapy.

## ملخص

العنوان : الأعران العضلية المخططة المهبلية و الرحمية عند الصبية

الكاتب: عبد العالي قلالي

الكلمات الأساسية: الأعران العضلية المخططة المهبل الرحم

الصبية

الأعران العضلية المخططة هي أورام خبيثة ذات تفريق عضلي مخطط. أنها تمثل % 8 من جميع الأورام الخبيثة عند الأطفال. التموضع على مستوى المسلك التناسلي البولي يمثل 20 إلى % 38 من كل التموضعات, منطقة المهبل عند الفتيات و المنطقة الخصوية عند الفتيان هو الأكثر شيوعا.

الأعران العضلية المخططة المهبلية او الرحمية يمثل 3-4 % من جميع الأعران العضلية المخططة .

على ضوء ملاحظة حالتين منتقاة بمصلحة جراحة الأطفال بالمستشفى الجامعي بالرباط , نهدف لمعرفة دور الجراحة في إدارة هذه الأورام اضافة الى التذكير بمختلف المظاهر الوبائية النسيجية السريرية العلاجية والتطورية.

على المستوى السريري, تبين في كثير من الأحيان ان غرن العضل المخطط يعطي نزيف رحمي مهبلي او كتلة في الفرج.

التشخيص يعتمد على استئصال قطعة صغيرة و دراستها بوحدة التحليل التشريحي و المناعية النسيجية.

الفحوصات انتكميلية التي أجريت كجزء من حصيلة امتداد الورم والتي تساهم في كشف مرحلة تطور المرد تتكون من الموجات فوق الصوتية والتصوير بالرنين المغناطيسي , تصوير شعاعي للصدر أو فحص بالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني.

وينبغي دعم العلاج من قبل فريق متعدد التخصصات. يكون العلاج الكيميائي في جميع الحالات عند التشخيص. ويستند العلاج المحلي على عملية جراحية ثانوية, اضافة الى العلاج الإشعاعي. الأشكال السنخية تتطلب علاجا أكثر كثافة من الأشكال الجنينية.

عموما معدل البقاء على قيد الحياة ممتاز في حالة الأورام من المجموعة الأولى والجنينية. مصير صاحب الورم يكون اسوا كلما كان السن متقدما. بالإضافة إلى عمر المريض ومرحلة الورم, وتقييم الور, ويجب أن يأخذ في الاعتبار النوع النسيجي مع العلم أن السنخية أو متعدد الأشكال هي آلاسا من الجنينية.

ويجب وضع مراقبة على المدى الطويل للكشف عن ظهور الورم مرة اخرى و التي هي قاتلة عادة.



# Bibliographie



**1- Zahn SH., Fraumeni JF.**

"The epidemiology of soft tissue sarcoma"  
Semin Oncol; 1997; 24; 5: 504-514.

**2- Penel N, Pasquier D, Vanseymortier L.**

"Quelques éléments particuliers concernant l'épidémiologie des sarcomes" Oncologie; 2007; 9; 2: 84-87.

**3- Dufrane D, Oswald P, Ninane J.**

"La génétique du cancer de l'enfant et ses implications cliniques. 2  
L'exemple du rhabdomyosarcome"  
Louvain Med. 1999; 118; 359-363

**4- RMS 2005 in:**

[http://www.e-cancer.fr/op\\_com\\_etudecliniquev2-it\\_738-ta\\_detailec1-idec\\_170-la\\_1-ve\\_1.html](http://www.e-cancer.fr/op_com_etudecliniquev2-it_738-ta_detailec1-idec_170-la_1-ve_1.html)

**5- Binet Jean-Louis et Groupe de Travail constitué de Rouëssé J, Dubousset J, Blay J.M., Bonvallet S, Coindre J.M. et Coll.:**

Académie Nationale de Médecine: 'Recommandations de l'Académie Nationale de Médecine concernant le traitement des tumeurs des tissus mous"

19 Mai 2009 in <http://www.academie-medecine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=1600>

**6- Arbiser ZK, Folpe AL, Weiss SW.**

" Consultative (expert) second opinion in soft tissue pathology. Analysis of problem prone diagnostic situations"

Am J Clin Pathol; 2001; 116; 4: 473-476.

**7- Abadjian G.**

<http://www.eopathologies.com/sem/tismou04/pro/MR01D.htm>

**8- Cavazzana AO, Schmidt D, Ninfo V, Harms D, Tollot M, Carli M, Treuner J, Betto R, Salviati G.**

" Spindle cell rhabdomyosarcoma. A pronostically favourable variant of rhabdomyosarcoma"

Am J Sur Pathol; 1992; 16; 3: 229-235.

**9- Kodet R, Newton WA, Hamoudi AB, Asmar L, Jacobs DL, Maurer HM.**

"Childhood rhabdomyosarcoma with anaplastic (pleomorphic) features. A report of the Intergroup Rhbdomyosarcoma Study"

Am J Surg Pathol; 1993; 17; 5: 443-453.

**10- Furlong MA, Mentzel T, Fanburg-Smith JC.**

"Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adult: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle specific markers"

Mod Pathol; 2001; 14;

**10'- KAMINA P.**

La nomenclature anatomique internationale (Nomina Anatomica).

*Presse Méd 1986 ; 15 : 1394-1395.*

**11- Contesso G, Llombart-Bosch A, Terrier P, Peydro-Olaya A, Henry-Amar M, Oberlin O et al.**

"Does malignant small round cell tumor of the thoracopulmonary region (Askin tumor) constitute a clinicopathologic entity?"

*Cancer; 1992; 69; 4: 1012-1020.*

**12- Dufrane D, Oswald P, Ninane J.**

"La génétique du cancer de l'enfant et ses implications cliniques. 2.

L'exemple du rhabdomyosarcome"

*Louvain Med; 1999; 118; 359-363*

**13- Enzinger FM, Weiss SW.**

" Soft tissue tumor"

The CV Mosby Company. Third edition 1995.

**14- Parham DM, Pinto A., Talling G, Novak RW.**

"Rhabdomyosarcoma mimicking acute leukemia"

*Arch Pathol Lab Med; 1998; 122; 12: 1047*

**15- Furlong MA, Fanburg-Smith JC.**

"Pleomorphic rhabdomyosarcoma in children: four cases in the pediatric age group"

Am Diagn Pathol; 2001; 5; 4: 199-206.

**16- Groupe Sarcome FNCLCC:**

"Tumeurs mésoenchymateuses des enfants"

204; Tome II : 466-472.

<http://www.eopathologies.com/sem/tismou04/polycop/5-enfant2004.doc>

**17- Nijhuis PH, Schaapveld M, Otter R, Molenaar WM, van der Graaf WT, Hoekstra HJ.**

"Epidemiology aspects of soft tissue sarcomas (STS)- consequence for the design of clinical STS trials"

Eur J Cancer; 1999; 35; 12: 1705-1710.

**18- Institut National d'études démographiques (INED):**

[http://www.ined.fr/fr/pop\\_chiffres/france/structure\\_population/sex\\_ages/](http://www.ined.fr/fr/pop_chiffres/france/structure_population/sex_ages/)

- 19- Benz MR, Czernin J, Allen-Auerbach MS, Tap WD, Dry SM, Elashoff D, Chow K, Evilevitch V, Eckard JJ, Phelps ME et al.**

" FDG-PET/CT imaging predicts histopathologic treatment responses after the initial cycle of neoadjuvant chemotherapy in high grade soft tissue sarcomas"

Clin Cancer Res; 2009; 15; 8: 2856-2863.

- 20- Wachtel M, Runge T, Leuschner I, Stegmaier S, Loscielniak E, Treuner J, Oderman B, Behnke S et al.**

" Subtype and prognostic classification of rhabdomyosarcoma by immunohistochemistry"

J Clin Oncol; 2006; 24; 5: 816-822.

- 21- Wachtel M, Dettling M, Koscielniak E, Stegmaier S, Treuner J, Simon-Klingenstein K, Bühlmann P, Niggli FK, Schäfer BW.**

" Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2)(q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1"

Cancer Res; 2004; 64; 16: 5539-5545.

- 22- Leaphart C, Rodeberg D.**

" Pediatric surgical oncology: Management of Rhabdomyosarcoma"

Surg Oncol; 2007; 16; 3: 173-185.

**23- Rodeberg D, Paidas C.**

" Childhood rhabdomyosarcoma"

Seminars in Pediatric Surgery; 2006; 15; 1: 57-62.

**24- Pollock L, Rampling D, Greenwald E, Malon M.**

" Desmin expression in rhabdomyosarcoma: influence of the desmin clone and immunohistochemical method"

J Clin Pathol; 1995; 48; 6: 535-538.

**25- Dias P, Chen B, Dilday B, Palmer H, Hosoi H, Singh S, Li X, Thompson J et al.**

" Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass".

Am J Pathol; 2000; 156; 2: 399-408.

**26- Kumar S, Perlman E, Harris CA, Raffeld M, Tsokos M.**

" Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues"

Mod Pathol; 2000; 13; 9: 988-993.

**27- Pinto A, Tallini G, Novak RW, Bowen T, Parham DM.**

"Undifferentiated rhabdomyosarcoma with lymphoid phenotype expression"

Med Pediatr Oncol; 1997; 28; 3: 165-170.

**28- Koyabashi M, Sjöberg G, Söderhäll S, Lendhal U, Sandstedt B, Seiersen I.**

" Pediatric rhabdomyosarcomas express the intermediate filament nestin"  
Pediatr Res; 1998; 43; 3: 386-392.

**29- Rodary C, Flamant F, Donaldson SS.**

"An attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma:  
A report of an international workshop initiated by the International  
Society of Pediatric Oncology (SIOP).  
Med Pediatr Oncol; 1989; 17; 3: 210-215.

**30- Jacques Lansac, Gilles Body, Guillaume Magnin**

La pratique chirurgicale en gynécologie obstétrique.  
Edition Masson 2004 pages 221, 222, 81, 84,98

**31- Patrice Mathevet**

L'opération de Dargent ou trachélectomie élargie : préservation de la  
fertilité en cas de cancer du col utérin débutant.  
e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2009, 8 (2) : 87-92

**32- Dargent D, Ansquer Y, Arnould P, Mathevet P.**

Laparoscopic vaginal trachelectomy: a treatment to preserve the  
fertility of cervical carcinoma patients.  
Cancer 2000; 88:1877-82.

**33- American Cancer Society:**

"How is rhabdomyosarcoma staged?" In

[http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_4\\_3X\\_How\\_is\\_rhabdo\\_myosarcoma\\_staged\\_53.asp](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_rhabdo_myosarcoma_staged_53.asp)

**34- Koscielniak E., Jürgens H., Winkler K., Bürger D, Herbst M, Bernhard G, Treuner J.**

" Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence. A report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study"

Cancer; 1992; 70; 10: 2557-2567.

**35- Gamba PG, Cecchetto G, Katende M, Carli M, Sotti G, Guglielmi M.3**

Paratesticular rhabdomyosarcoma (5RMS) and paraaortic lymphadenectomy"

Eur J Pediatr Surg; 1994; 4; 3: 158-160.

**36- Carli M, Colombatti R, Oberlin O, Stevens M, Masiero L, Frascella E, Koscielniak E, Treuner J, Pinkerton CR.**

" High-dose melphalan with autologous stem-cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma"

J Clin Oncol; 1999; 17; 9: 2796-2803.

**37- INC- Essais Cliniques:**

"Registre des essais cliniques en cancérologie"

[http://www.ecancer.fr/v1/index.php?option=com\\_etudecliniquev2&Itemid=738&task=detailec1&idec=170&lang=1&vers=1](http://www.ecancer.fr/v1/index.php?option=com_etudecliniquev2&Itemid=738&task=detailec1&idec=170&lang=1&vers=1)

- 37'- Stewart R.J., Martelli H, Oberlin O, Rey A, Bouvet N, Spicer R.D., Godzinski J, Stevens M.C.G.**

" Treatment of children with nonmetastatic paratesticular rhabdomyosarcoma: Results of the malignant mesenchymal tumors studies (MMT 84 and MMT 89) of the International Society of Pediatric Oncology"

J Clin Oncol; 2003; 21; 5: 793-798.

- 38- Wharam MD, Hanfelt JJ, Tefft MC, Johnston J, Ensign IG, Breneman J, Donaldson SS, Fryer C, Gehan EA, Raney RB, Maurer HM.**

" Radiation therapy for rhabdomyosarcoma: local failure risk for Clinical Group III patients on intergroup rhabdomyosarcoma study II"

Int J Radiat Oncol Biol Phys; 1997; 38; 4: 797-804.

- 39- Donaldson SS, meza J, Breneman JC, Crist WM, Laurie F, Oualman SJ, Wharam M,**

Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. " Results from the IRS-IV randomized trial of hyperfractionated radiotherapy in children with rhabdomyosarcoma – a report from the IRSG"

Int J Radiat Oncol Biol Phys; 2001; 51; 3: 718-728

- 40- Schuck A, Mattke AC, Schmidt B, Kunz DS, Harms D, Knietiq R, Treuner J, Koscielniak E.**

" Group II rhabdomyosarcoma and rhabdomyosarcomalike-tumors: is radiotherapy necessary?"

J Clin Oncol; 2004; 22; 1: 143-149.

- 41- Steven C.G., Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, Marsden B, Martelli H 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; 1997; 23; 12: 2618-2628.

- 42- Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Oualman SJ, Wiener E et al.**

" Intergroup rhabdomyosarcoma study IV: results for patients with nonmetastatic disease"

J Clin Oncol; 2001; 19; 12: 3091-3102.

- 43- Smith LM, Anderson JR, Oualman SJ, Crist WM, Paidas CN, Teot LA, Pappo AS, Link MP, Grier HE et al.**

" Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group"

J Clin Oncol; 2001; 19; 20: 4058-4064.

**44- Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH, Children's Oncology Group.**

" Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III et IV: The children's oncology Group"

J Clin Oncol; 2006; 24; 24: 3844-3851.

**45- Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, Wiener ES, Maurer HM, Crist WM.**

" Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V"

J Pediatr Hematol Oncol; 2001; 23; 4: 215-220.

**46- Tsokos M, Webber BL, Parham DM, Wesley RA, Miser A, Miser JS, Etcubanas E, Kinsella T, Grayson J, Glatsein E et al.**

" Rhabdomyosarcoma. A new classification scheme related to prognosis"

Arch Pathol Lab Med; 1992; 116; 8: 847-855.

**47- Crist W, Gehan E.A., Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, Hammond D, Hays DM, Herrmann J, Heyn R et al.**

" The third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study"

J Clin Oncol; 1995; 13; 3: 610-630.

**48- Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, Qualman SJ, Wharam MD, Donaldson SS, Maurer HM et al.**

" Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma- A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV.

J Clin Oncol; 2003; 21; 1: 78-84.

**49- Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, Crist W, Hammond D, Hays DM, Heyn R, Lawrence W, Newton W, Ortega J et al.**

" The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. A final report"

Cancer; 1998; 61; 2: 209-220.

**50- Pappo AS, Anderson JR, Crist WM, Wharam MD, Breitfeld PP, Hawkins D, Raney RB, Parham DM, Qualman SJ, Grier HE.**

" Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group"

J Clin Oncol; 1999; 17; 11: 3487-3493

**51- Baker KS, Anderson JR, Lobe TE, Wharam MD, Qualman SJ, Raney RB, Ruymann FB, Womer RB, Meyer WH, Link MP, Crist WM.**

" Children from ethnic minorities have benefited equally as other children from contemporary therapy for rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group"

J Clin Oncol; 2002; 20; 22: 4428-4433

**52- Hughes LL, Baruzzi MJ, Ribeiro RC, Avers GD, Rao B, Parham DM, Pratt CB, Kun LE.**

" Paratesticular rhabdomyosarcoma: delayed effects of multimodality therapy and implications for current management"

Cancer; 1994; 73; 2: 476-482.

**52'- Haie-Meder C, Morice P, Paris B, et al.**

Consequences of brachytherapy (BT) on uterine myocontractility.

*Radiother Oncol*2004; **71**: S54.

**52''- Robert Carachi · Jay L. Grosfeld · Amir F. Azmy**

" The Surgery of Childhood Tumors"

second edition springer

**53- Merlino G, Helman LJ.**

"Rhabdomyosarcoma-working out the pathways"

*Oncogene*;1999; 18; 38: 5340-5348.

**54- Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Tanaka K, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Park MJ, Hayashi Y.**

" Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression"

*Genes Chromosomes Cancer*;2007; 46; 4: 348-358.

**55- Sublett JE, Jeon IS, Shapiro DN.**

" The alveolar rhabdomyosarcoma PAX3/FKHR fusion protein is a transcriptional activator"

Oncogene; 1995; 11; 3: 545-552.

- 56- Kenet g, Sharon N, Rosner E, Toren A, Neumann Y, Mandel M, Kaplinsky C, Gipsh N, Berman S, Rechavi G.**

" Chromosomal translocation (1:13) in a case of alveolar rhabdomyosarcoma"

J Pediatr Hematol Oncol; 1998; 20; 1: 86-87.

- 57- Keleti J, Ouezado MM, Abaza MM, Raffeld M, Tsokos M.**

" Rhe MDM2 oncoprotein is overexpressed in rhabdomyosarcoma cell lines and stabilizes wild type p53 protein"

Am J Pathol; 1996; 149; 1: 143-151.

- 58- Casola S, Pedone PV, Cavazzana AO, Basso G, Luksch R, d'Amore ES, Carli M, Bruni CB, Riccio A.**

" Expression and parental imprinting of the H19 gene in human rhabdomyosarcoma"

Oncogene; 1997; 14; 12: 1503-1510.

- 59- Visser M, Sijmons C, Bras J, Arceci RJ, Godfried M, Valentijn LJ, Voûte PA, Baas F.**

" Allelotype of pediatric rhabdomyosarcoma"

Oncogene; 1997; 15; 11: 1309-1314.

**60- Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, Miser J, Kao-Shan S, Tsai S, Israel MA.**

" Cytogenetic characterisation of selected small round cell tumors of childhood"

Cancer Genet Cytogenet; 1986; 21; 3: 185-208.

**61- Debiec-Richter M, Hagemeyer A, Sciort R.**

" Spindle cell rhabdomyosarcoma with 2q36 approximately q37 involvement"

Cancer Genet Cytogenet; 2003; 140; 1: 62-65.

**62- Kapels KM, Nishio J, Zhou M, Oualman SJ, Bridge JA.**

" Embryonal rhabdomyosarcoma with a der(16)t(1;16) translocation"

Cancer Genet Cytogenet; 2007; 174; 1: 68-73.

**63- Pressey JG, Mroczek-Musulman E, Murata-Collins JL, Saito JM, Hammers Y.**

" Embryonal rhabdomyosarcoma with a novel t(2;6)(p23;p21.1)

Cancer Genet Cytogenet; 2008; 187; 1: 39-42.

**64- Meloni-Ehrig A, Smith B, Zgoda J, Greenberg J, Perdahl-Wallace E, Zaman S, Mowrey P.**

" Translocation (2;8)(q35;q13): a recurrent abnormality in congenital embryonal rhabdomyosarcoma"

Cancer Genet Cytogenet; 2009; 191; 1: 43-45.

**65- Sorensen PH, Lynch JC, Oualman SJ, Tirabosco R, Lim JF, Maurer HM, Bridge JA, Crist WM, Triche TJ, Barr FG.**

" PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group"

J Clin Oncol; 2002; 20; 11: 2672-2679.

**66- Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M, D'Angelo P, Pierani P, Zanetti I, Alaggio R, cecchetto G, Carli M.**

" Soft-tissue sarcoma in children and adolescents with neurofibromatosis type 1"

Cancer; 2007; 109; 7: 1406-1412.

**67- Li FP, Fraumeni JF. Jr.**

" Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome"

J Natl Cancer inst; 1969; 43; 6: 1365-1373.

**68- Birch JM.**

" Li-Fraumeni syndrome"

Eur J cancer; 1994; 30A; 13: 1935-1941.

**69- Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Santibanez-Koref M, Keley AM, Trickr KJ, vans G, Birch JM.**

"Germ-line mutations ofTP5 in Li-Fraumeni families: an extended study of

39 families"

Cancer Res; 1997; 57; 15: 3245-3252.

**70- Kleihes P, Schäubl B, Zur-Hausen A, Estève J, Ohgaki H**

" Tumors associated with p53 germline mutations: a synopsis of 91 families"

Am Pathol; 1997;150; 1: 1-13.

**71- Carnevale A, Lieberman E, Cardenas R.**

" Li-Fraumeni syndrome in pediatric patients with soft tissue sarcoma or osteosarcoma"

Arch Med Res; 1997; 28; 3: 383-386.

**72- Gorlin RJ.**

" Nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome"

Genet Med; 2004; 6; 6:530-539.

**73- Hahn H, Wojnowski L, Specht K, Kappler R, Calzada-Wack J, Potter D, Zimmer A, Müller U, Samson E, Quintanilla-Martinez L, Zimmer A.**

" Patched target Igf2 is indispensable for the formation of medulloblastoma and rhabdomyosarcoma"

J Bio; Chem;2000; 275; 37: 28341-28344.

**74- Sultan I, Quaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A.**

" Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2 300 patients"

J Clin Oncol; Ahead of Print 27 avril 2009 disponible sur:

<http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/JCO.2008.19.7483v1.pdf>

**75- Horn RC Jr, Enterline HT.**

"Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases"

Cancer 1958; 11; 1: 181-199.

**76- Martelli H, Oberlin O, Rey A, et al.**

Conservative 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.)

**77- Magné N, Oberlin O, Martelli H, et al.**

Vulval and vaginal rhabdomyosarcoma in children:the Institut Gustave Roussy brachytherapy experience with a particular attention on long term outcome.

*Int J Gynecol Cancer* 2006; **16**(suppl 3): 610 (abstr 38).)

**78- Nicolas Magné, Christine Haie-Meder :**

Brachytherapy for genital-tract rhabdomyosarcomas in girls: technical aspects, reports, and perspectives

*Lancet Oncol* 2007; 8: 725–29

**79- Andrassy RJ, Wiener ES, Raney RB, et al:**

Progress in the surgical management of vaginal rhabdomyosarcoma: A 25-year review from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group.

*J Pediatr Surg* 34:731-735, 1999

**80- 3. Martelli H, Oberlin O, Rey A, et al:**

Conservative 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* 17:2117-2122, 1999

**81- 5. Hensle TW, Reiley EA:**

Vaginal replacement in children and young adults.

*J Urol* 159:1035-1038, 1998

**82- Hensle TW, Chang DT:**

Vaginal reconstruction. *Urol Clin North*

*Am* 26:39-47, 1999

**83- Pappo A, Lyden E, Breneman J, et al.**

Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup rhabdomyosarcoma study.

J Clin Oncol 2001;19: 213-219.

**84- Lager J, Lyden E, Anderson J, et al.**

Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group.

J Clin Oncol 2006;24: 3415-3422.

**85- Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al.**

European Intergroup Studies (MMT4-89 and MMT4-91) on Childhood Metastatic rhabdomyosarcoma: Final Results and Analysis of Prognostic Factors.

J Clin Oncol 2004;22: 4787-4794.

**86- Koscielniak E, Rodary C, Flamant F, et al.**

Metastatic rhabdomyosarcoma and histologically similar tumors in childhood: a retrospective

European multi-center analysis.

Med Pediatr Oncol 1992;20: 209-214.

**87- Breneman J, Lyden E, Pappo A, et al.**

Prognostic Factors and Clinical Outcomes in Children and Adolescents With Metastatic

Rhabdomyosarcoma - A Report From the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV.

*J Clin Oncol* 2003;21: 78-84.

**88- Odile Oberlin, Annie Rey, Elizabeth Lyden, Gianni Bisogno, Michael Stevens, William Meyer, Modesto Carli, James Anderson.**

Prognostic Factors in Metastatic Rhabdomyosarcomas. The results of a pooled analyze from US and European cooperative groups.

Submitted to *J Clin Oncol*,

**89- 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.

**90- Martelli H, Oberlin O, Rey A, et al.**

Conservative 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– 2122.

**91- Andrassy RJ, Wiener ES, Raney RB, et al.**

Progress in the surgical management of vaginal rhabdomyosarcoma: a 25-year review from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group.

J Pediatr Surg 1999; 34:731–734.

**92- Lobe TE, Wiener ES, Hays DM et al.**

(1994) Neonatal rhabdomyosarcoma: The IRS experience.

J Pediatr Surg 29:1167–1170)

**93- (Barr FG (1997)**

Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma.

J Pediatr Hematol Oncol 19:483–491).

**94- ( Raney RB Jr, Hays DM, Tefft M, Triche TJ (1989)**

Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds)

Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott, Philadelphia, pp 635–658)

**95- (Dillon PW, Whalen TV, Azizkhan RG, et al. (1995)**

Neonatal soft tissue sarcomas: The influence of pathology on treatment and survival.

J Pediatr Surg 30:1038–1041).

**96- ( King DR, Clatworthy HW Jr (1981)**

The pediatric patient with sarcoma.

Semin Oncol 8:215–221

**153. Grosfeld JL, Weber TR, Weetman RM, Baehner RL, et al. (1983)**

Rhabdomyosarcoma in childhood: Analysis of survival in 98 cases.

J Pediatr Surg 18:141–146).

**97- ( Crist WM, Anderson JR, Meza JL, et al. (2001)**

Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: Results for patients with nonmetastatic disease.

J Clin Oncol 19:3091–3102

**98- Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. (1995)**

The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study.

J Clin Oncol 13:610–630

**99- M. Stevens, A. Rey, N. Bouvet, C. Ellershaw, J. Sanchez de Toledo, O. Oberlin;**

University of Bristol, Bristol, United Kingdom; Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; United Kingdom Children's Cancer Study Group, Leicester, United Kingdom; Hospital Materno Infantil, Vall d'Hebron, Barcelona, Spain “SIOP MMT 95: Intensified (6 drug) versus standard (IVA) chemotherapy for high risk non metastatic rhabdomyosarcoma (RMS)”

Journal of Clinical Oncology, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 8515

**100- N. Griffin L. A. Grant E. Sala.**

Magnetic resonance imaging of vaginal and vulval pathology.

Eur Radiol (2008) 18: 1269–1280

**101- L.A. Solomon, MD, R.K. Zurawin, MD, and C.L. Edwards, MD**

Vaginoscopic Resection for Rhabdomyosarcoma of the Vagina: A Case Report and Review of the Literature; J Pediatr Adolesc Gynecol (2003) 16:139–142

**102- pediatric and adolescent gynecology,5th edition**

**103- Laurent Garel, MD , Jose´e Dubois, MD , Andre´e Grignon, MD Denis Filiatrault, MD Guy Van Vliet, MD.**

US of the Pediatric Female Pelvis: A Clinical Perspective.

RadioGraphics 2001; 21:1393–1407

**104-Magne N, Haie-Meder C.**

Brachytherapy for genital-tract rhabdomyosarcomas in girls : technical aspects, reports and perspectives.

Lancet Oncol 2007; 8: 725-9.)

# Serment

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# وقسم أبقراط

برسم اللين والرحمة والحنان والسرور والرحمة

## أقسم بالله العظيم

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

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

والله أعلى ما أقول لشهيد.

## الأغران العظمية المخططة المصبلية و الرحمية

### مخذ الصببة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

### من طرفه

السيد عبد العالي قلالي

المزداد في : 22 غشت 1984 بجرف الملحة

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأغران العظمية المخططة - المهبل - الرحم - الصببة.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: بنهماوش محمد نجيب أستاذ في جراحة الأطفال
مشرف	السيد: كسرى منير أستاذ جراحة الأطفال
أعضاء	السيد: عبدالحق مبارك أستاذ جراحة الأطفال
	السيدة: لطيفة الشاط أستاذة في طب الأشعة
	السيد : الانصاري الشنقيطي أستاذ في النساء والتوليد