

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 391

**SARCOME D'EWING COSTAL CHEZ L'ENFANT  
(A PROPOS DE 09 CAS)**

**THÈSE**

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

**PAR**

**Mr. Mohamed Amine SKANDAJI**  
*Né le 27 Juillet 1990 à Nabeul*

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

**MOTS CLES**: Sarcome d'Ewing – Côte – Chirurgie – Chimiothérapie –  
Radiothérapie.

**JURY**

**Mr. M. N. BENHMAMOUCH**  
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

**PRESIDENT**

**Mr. M. KISRA**  
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

**RAPPORTEUR**

**Mr. R. OULAHYANE**  
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

**Mme. N. LAMALMI**  
Professeur D'Anatomie Pathologique

}  
**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



#### ADMINISTRATION :

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

#### PROFESSEURS :

##### Décembre 1984

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

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

##### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSALD Younes

Pathologie Chirurgicale

##### Janvier, Février et Décembre 1987

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

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

##### Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie

##### Décembre 1989

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

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

### Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

### Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badreddine  
Pr. IFRINE Lahssan

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

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –*Doyen de la FMPO*  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*  
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

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



Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale

Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif

Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

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

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

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



Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

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

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

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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



### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

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

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie



Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*

Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie



*(mise en disponibilité)*

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

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*

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

Réanimation médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation



Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*

Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo ptisiologie  
Hématologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie



Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila

Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie



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

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

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie

Pr. AMOUR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 0.  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa

Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique  
  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie



Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

**Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**



**MARS 2014**

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

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

**\*Enseignants Militaires**

**DECEMBRE 2014**

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

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

*\*Enseignants Militaires*



## AOÛT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

## JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Dermatologie

Rhumatologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naïma

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootecnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

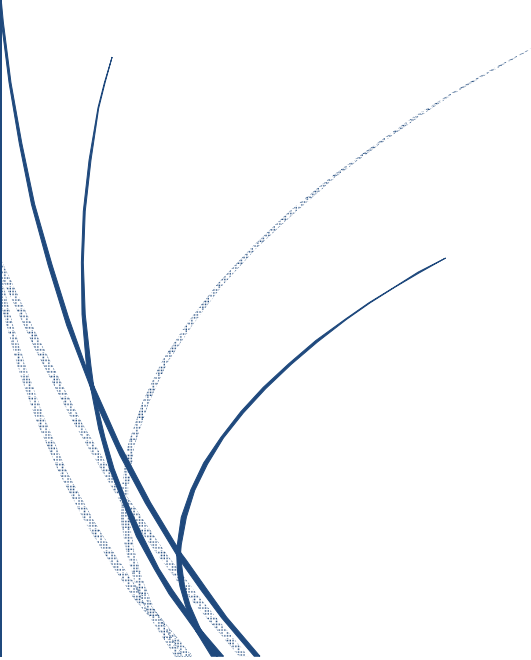
Chimie Organique

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





## *Dédicaces*





*Je dédie cette thèse à*

## *Ma chère Mère HEDIA*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.*

*A une personne qui m'a tout donné sans compter.*

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ;*

*l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens médecin.*

*J'implore Dieu qu'il te procure santé et qu'il m'aide*

*à te compenser tous les malheurs passés.*

*Pour que plus jamais le chagrin ne pénètre ton cœur,*

*car j'aurais encore besoin de ton amour.*

*Je te dédie ce travail qui grâce à toi a pu voir le jour.*

*Je te dédie à mon tour cette thèse qui concrétise*

*ton rêve le plus cher et qui n'est que le fruit de tes conseils*

*et de tes encouragements.*

*Tu n'a pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour,*

*ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi*

*ce que je suis aujourd'hui.*

*Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout*

*au long de mes études.*

*J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage*

*de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect. Puisse*

*Dieu tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et*

*bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

*A Mon Cher père SLIM*

*A qui je dois tout, ce que je suis et ce que je deviendrai.*

*Pour tout l'amour, le soutien et les encouragements  
que tu m'as offerts.*

*Pour toutes les privations que tu as endurées pour moi.*

*Tu as toujours cru en moi.*

*Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités  
humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

*Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon respect,  
ma considération, ma reconnaissance et mon amour éternel.*

*Puisse ce travail être l'expression de mon amour et de ma gratitude.*

*J'espère t'apporter fierté et bonheur.*

*Que Dieu, le tout puissant, te préserve et te garde en bonne santé*

*Et me permette à mon tour de te combler de joie*

*A ma très chère sœur Fatma et son mari Mehdi*

*Aucun mot ne pourra exprimer les sentiments  
d'amour et de complicité que je partage avec vous  
Vous avez toujours été présente par vos conseils,  
votre appui et votre soutien.*

*Que cette thèse soit la traduction de mes profonds  
et sincères sentiments.*

*Que votre vie soit pleine de bonheur, santé et succès.*

*A mon très cher frère Youssef*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer toute la complicité,  
l'amour, l'attachement et l'estime que j'ai pour toi.  
Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde  
affection et mon amour infini.*

*Que Dieu te garde et t'alloue santé longue vie et bonheur.*

*Que cette année te permette de te procurer réussite  
dans ta carrière universitaire.*

*A La Mémoire De Mes Grands Parents Paternelles*

*Chedli Fatma Manoubia*

*A La Mémoire De Mes Grands Parents Maternelles*

*Ahmed Naiima*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout ce que je ressens  
pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire  
et l'amour exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance  
et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir  
ce bonheur ensemble*

*Puisse Dieu garder vos âmes en paix, vous couvrir de sa saine  
miséricorde et vous préserver les meilleures places de son paradis.*

*A Tous Mes Oncles Et Tantes*

*Moufida et son mari Ahmed*

*Salwa et son mari fethi*

*Mhamed et sa femme Kawther*

*Samia et son mari Ridha*

*Amal*

*Mohsen*

*En témoignage de mon attachement et  
de ma grande considération.*

*J'espère que vous trouverez à travers ce travail  
l'expression de mes sentiments les plus chaleureux.*

*Que ce travail vous apporte l'estime, et le respect  
que je porte à votre égard, et soit la preuve du désir  
que j'aie depuis toujours pour vous honorer.*

*Tous mes vœux de bonheur et de santé.*

*A Mes Adorables Cousins Et Cousines*

*surtout Elyes Abdelkader Mehdi*

*Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant  
une longue vie pleine de réussite, de santé et de bonheur*

*A Ma Très chère Amie Hanen*

*En souvenir des merveilleux moments que nous  
avons passés ensemble et a toutes les épreuves que nous  
avons surpassés ensemble*

*Que Dieu te préserve santé et longue vie.*

*Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.*

*A Ma chère Fatma*

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

*Merci pour tes efforts qui m'ont aidé à la réalisation  
de ce travail*

*Que Dieu te procure tout le bonheur que tu mérites*

*A Mes Amis De Toujours : Jawher, Mongi,  
Mustapha, Mohamed, Rami, Wael, Ahmed, Seif*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments  
agréables que nous avons passés ensemble.*

*Amis d'enfance, vous partagerez toujours une partie  
de ma vie et de mon cœur.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect  
le plus profond et mon affection la plus sincère.*

*Que Dieu vous procure tout le bonheur que vous méritez.*

*A Mes Amis Et Collègue Tunisien Au Maroc :*

*Wael, Amine, Ossema, Anas, Rania, Feryal, Cyrine, Skander  
Myriam, Asmae, Rihab, Loubna, Hiba, Haykel, Mahmoud*

*Je suis très heureux de vous dédier ce travail pour exprimer Ma  
profonde affection pour tous les moments inoubliables  
qu'on a passés ensemble*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance  
et de l'estime que je porte à vous.*

*Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles*

*A Mes Amis Marocains :*

*spécialement à Soukaina Aziz Iman Samia*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés  
et aux liens solides qui nous unissent.*

*Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.*

*J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.*

*Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de  
réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.*

*Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles*

*A Ma chère Tante Ilhem*

*Merci de m'avoir accueilli parmi vous avec tant  
de gentillesse et de tendresse. Vous serez toujours  
ma seconde famille*

*Je vous serai toujours reconnaissant.*



# *Remerciements*

*A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE*

*Monsieur le professeur BENHAMAMOUCH Mohamed Najib*

*Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous avez  
bien voulu nous faire en acceptant de présider cette thèse  
et de juger notre travail*

*Votre sagesse, votre dévouement, vos talents pédagogiques et votre  
gentillesse ont fait que vous êtes aimé par tout le monde.*

*Nous avons connu en votre personne l'enseignant aux grandes qualités  
humaines et scientifiques.*

*Votre rigueur, votre compétence et votre modestie*

*Seront pour nous un exemple.*

*Que ce travail puisse exprimer notre profond respect et notre vive  
reconnaissance*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE*

*Monsieur le professeur KISSRA Mounir*

*Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*Vous m'avez honoré par votre confiance en me confiant  
cet excellent sujet de travail*

*Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été très  
précieux, nous vous en remercions.*

*Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi  
que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter  
notre grand estime et profond respect.*

*Veillez trouver ici, l'assurance de notre reconnaissance  
et notre profonde admiration.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE*

*Monsieur le professeur OULAHYANE Rachid*

*Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*Nous vous remercions pour le grand bonheur  
que vous nous offrez en acceptant de juger cette thèse.*

*Nous sommes très sensibles à l'aide précieuse que vous nous avez  
apportée lors de notre parcours.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre  
reconnaissance et de notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE*

*Madame le professeur LAMALMI Najat*

*Professeur d'anatomie pathologique*

*Nous vous remercions pour le grand bonheur que vous nous offrez  
en acceptant de juger cette thèse.*

*Nous sommes très sensibles à l'aide précieuse que vous nous avez  
apportée lors de notre parcours.*

*Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de notre  
reconnaissance et de notre profond respect.*



## *Liste des abréviations*

<b>AEG</b>	: altération de l'état général
<b>AG</b>	: anesthésie général
<b>EIC</b>	: espace inter costal
<b>FPPP</b>	: fermeture plan par plan
<b>DL</b>	: décubitus latéral
<b>PNET</b>	: Tumeurs neuroectodermiques primitives
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>RT-PCR</b>	: reverse transcriptase polymerase chain reaction
<b>FISH</b>	: hybridation in situ par fluorescence sur cellule en interphase
<b>VEGF</b>	: Facteurs de croissance endothéliaux vasculaires
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>VS</b>	: vitesse de sédimentation
<b>BM</b>	: Biopsie médullaire
<b>VACD</b>	: vincristine actinomycine cyclophosphamide doxorubicine
<b>VIDE</b>	: vincristine , ifosfamide , doxorubicine , etoposide
<b>VAI</b>	: vincristine , actinomycine , ifosfamide
<b>VAC</b>	: vincristine actinomycine cyclophosphamide



# *Liste des illustrations*

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : radiographie du thorax montrant une lyse de l'arc moyen et antérieur de la 7eme côte gauche.....	7
Figure 2 : coupe scannographique montrant le processus de la 7eme côte .....	9
Figure 3 : Radiographie thoracique montrant une lésion lytique en regard de la 8 eme côte ...	11
Figure 4 Coupe scannographique montrant le processus tumoral de l'arc antérieur et moyen de la 8eme côte .....	11
Figure 5 : radiographie thoracique montrant une opacité prenant tout l'hémi champs .....	15
Figure 6 : vue scannographique de face montrant le processus .....	16
Figure 7 : coupe scannographique objectivant le processus.....	16
Figure 8 : Une radiographie thoracique montre une lyse de l'arc antérieur de la 2eme, 3eme, 4eme et 5eme côte gauche avec opacité pariétale medio thoracique homolatéral .....	21
Figure 9 : coupe scannographique montrant le processus tumoral.....	22
Figure 10 : masse costale d'échostructure tissulaire.....	24
Figure 11: coupe scannographique montrant les mensurations de la tumeur .....	24
Figure 12: Radiographie thoracique de B.B.....	26
Figure 13 : coupe scannographique montrant le processus.....	27
Figure 14 : coupe scannographique montrant la régression de la tumeur.....	28
Figure 15 : coupe scannographique montrant la régression de la tumeur.....	29
Figure 16 : coupe sagittale d'une IRM montrant le processus au niveau de la base du crane ..	30
Figure 17: Radiographie thoracique : opacité de l'hémi thorax droit refoulant les éléments médiastinaux.....	32
Figure 18 :coupe scannographique montrant le processus.....	33
Figure 19 : image montrant la tumeur en per-opératoire.....	35

<b>Figure 20: masse réséquée (face antérieure) .....</b>	<b>35</b>
<b>Figure 21 :masse réséquée (face postérieure).....</b>	<b>36</b>
<b>Figure 22 : Radiographie thoracique montrant un épanchement de grande abondance à gauche.....</b>	<b>37</b>
<b>Figure 23 : répartition de l'âge de nos patients .....</b>	<b>45</b>
<b>Figure 24 : répartition du sexe de nos patients .....</b>	<b>46</b>
<b>Figure 25 : incidence du sarcome d'Ewing selon l'age.....</b>	<b>57</b>
<b>Figure 26 : incidence du sarcome d'Ewing selon l'ethnie .....</b>	<b>58</b>
<b>Figure 27 : a : Radiographie du thorax de face montrant une déviation médiastinale a droite par échanement pleural avec lésion lytique de la 7 eme côte (fleche blanche) .....</b>	<b>64</b>
<b>Figure 28 : a : lésion destructrice dans la partie antérieure de la 4 eme côte droite (tete des fleches).....</b>	<b>65</b>
<b>Figure 29 : tomодensitométrie en fenêtrage osseux et partie molles montrant un syndrome de masse tissulaire extrapleurale (flèches), excentré par rapport a la côte avec ostéolyse et réaction périostée spiculée (têtes de flèches ).....</b>	<b>67</b>
<b>Figure 30: la scintigraphie osseuse montre une hyperfixation au niveau de la côte atteinte .....</b>	<b>70</b>
<b>Figure 31: Biopsie chirurgicale.....</b>	<b>83</b>
<b>Figure 32 : Différenciation neuro ectodermique avec pseudo rosettes .....</b>	<b>84</b>
<b>Figure 33: vue microscopique (x 40) de la forme adamantinoma-like .....</b>	<b>85</b>
<b>Figure 34vue microscopique (x 40) du Sarcome d'Ewing atypique fusiforme .....</b>	<b>86</b>
<b>Figure 35 : vue microscopique (x 20) de la forme sclérosante .....</b>	<b>86</b>
<b>Figure 36 : vue microscopique (x 40) de la forme a grandes cellules.....</b>	<b>87</b>
<b>Figure 37 : Expression membranaire typique du CD99 (x400) .....</b>	<b>89</b>
<b>Figure 38 : Translocation réciproque t(11;22)(q24;12).....</b>	<b>93</b>
<b>Figure 39 : Immunohistochimie en FISH caractéristique d'une tumeur d'Ewing.....</b>	<b>94</b>

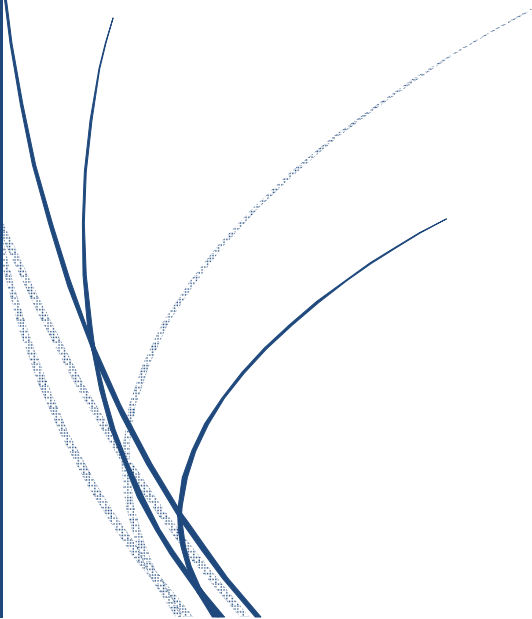
<b>Figure 40 : TDM thoracique en coupe axiale avec injection intraveineuse de produit de contraste mettant en évidence plusieurs nodules au sein du parenchyme pulmonaire : métastases d'un sarcome d'Ewing costal.....</b>	<b>108</b>
<b>Figure 41 : Probabilité de survie sans récurrence en fonction du temps exprimée en année selon l'Age .....</b>	<b>112</b>
<b>Figure 42: Taux de survie sans récurrence (RSF en %) en fonction du temps (année) selon la présence de métastases au diagnostic .....</b>	<b>114</b>
<b>Figure 43 : voie d'abord postéro-latérale.....</b>	<b>141</b>
<b>Figure 44: les différentes étapes de la technique du sandwich .....</b>	<b>149</b>
<b>Figure 45: Attelle-agrafe de Borrelly .....</b>	<b>151</b>
<b>Figure 46:A : principe de la reconstruction costale ; B : cas particulier de la fixation vertébrale ; C : cas particulier de la fixation sternale.....</b>	<b>151</b>
<b>Figure 47: A : mise en place des broches ; B : mise en place du coffrage costal ; C : injection du méthylmétacrylate ; D : aspect avant polissage .....</b>	<b>153</b>
<b>Figure 48: indication du recouvrement selon l'étendue et la localisation de la perte de substance .....</b>	<b>155</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: répartition des signes cliniques d'appel .....	47
Tableau 2 : répartition des signes radiologiques .....	48
Tableau 3 : répartition des signes tomодensitométriques.....	48
Tableau 4: Incidence du sarcome d'Ewing sur les sujet < 30 ans.....	56
Tableau 5 : Répartition de l'âge des malades selon différentes séries .....	57
Tableau 6 : les différentes localisations du sarcome d'Ewing sur le squelette .....	59
Tableau 7 : les différentes manifestations de sarcome d'Ewing costal dans différentes séries ....	62
Tableau 8 : Translocations chromosomiques observées dans le sarcome d'Ewing .....	95
Tableau 9 : Principaux diagnostics différentiels des tumeurs de la famille Ewing .....	102
Tableau 10: Grade de Huvos et Rosen .....	119
Tableau 11: résultats des principales études utilisant le VACD .....	126
Tableau 12 : résultats des principales études utilisant l'Ifosfamide et l'Etoposide.....	127
Tableau 13 : protocoles intensifiés de traitement du Sarcome d'Ewing localisé.....	128
Tableau 14 : schéma thérapeutique du protocole euro ewing 99 .....	129
Tableau 15: Schéma de la cure VIDE .....	131
Tableau 16 : Schéma de la cure VAI .....	132
Tableau 17: la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante.....	133
Tableau 18: Schéma de la cure VAC.....	134
Tableau 19: protocoles en cours d'essai .....	134
Tableau 20: les matériaux de la reconstruction pariétale .....	146
Tableau 21 : Rythme de la surveillance post thérapeutique.....	172



# *Sommaire*



<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....	3
2.1. Recueil des données : .....	4
2.2. Critères d'inclusion: .....	4
2.3. Critères d'exclusion:.....	4
OBSERVATION N° 1 .....	5
OBSERVATION N°2 : .....	7
OBSERVATION N°3 : .....	10
OBSERVATION N°4 : .....	14
OBSERVATION N°5 : .....	18
OBSERVATION N°6 : .....	21
OBSERVATION N°7 : .....	26
OBSERVATION N°8 : .....	32
OBSERVATION N: 9.....	37
<b>RESULTAT</b> .....	44
1. EPIDEMIOLOGIE .....	45
1.1. AGE .....	45
1.2. SEXE: .....	46
2. ANALYSE CLINIQUE: .....	47
2.1. Le délai diagnostique : .....	47
2.2. Les signes cliniques : .....	47
3. L'ETUDE RADIOLOGIQUE:.....	48
3.1. Radiographie standard: .....	48
3.2. La tomодensitométrie : TDM THORACIQUE .....	48
4. BILAN D'EXTENSION:.....	49
5.1.Scintigraphie osseuse au technécium99:.....	49

5.2. La ponction sternale :	49
5.3. La biopsie ostéo-médullaire	49
5.4. TDM cérébrale :	49
5.5. Echographie thoraco-abdominale :	49
6. TRAITEMENT :	50
6.1. Traitement général :	50
6.1.1. Chimiothérapie néo adjuvante :	50
6.1.2. Evaluation préopératoire de la réponse à la chimiothérapie d'induction :	50
6.1.3. Chimiothérapie post opératoire :	50
6.2. Traitement local :	51
6.2.1. Traitement chirurgical :	51
6.2.2. Radiothérapie :	52
6.2.3. Surveillance post opératoire :	52
6.3. Récidive locale :	52
6.4. Métastase à distance :	52
6.4.1. Pulmonaires :	52
6.4.2. Autres :	53
6.4.3. La survie :	53
Discussion	54
1. EPIDEMIOLOGIE	55
1.1. Fréquence	55
1.2. Age	56
1.3. Sexe	57
1.4. Ethnie	58
2. ETIOLOGIE	59
3. LOCALISATION	59

4. ETUDE CLINIQUE .....	60
4.1. Délais diagnostic .....	60
4.2. La douleur .....	61
4.3 Tuméfaction .....	61
4.4 Signe Généraux .....	62
4.5. Autres symptômes .....	62
5. ETUDE RADIOLOGIQUE.....	63
5.1. La radiographie standard.....	63
6. LA BIOLOGIE :.....	71
7. BIOPSIE OSSEUSE .....	71
7.3. Complication de la biopsie.....	74
8. ANATOMOPATHOLOGIE .....	75
8.1.1. Matériels diagnostiques :.....	75
8.1.2. Gestion du matériel biopsique .....	75
8.2. La démarche diagnostique du pathologiste.....	77
8.2.1. Analyse de la pièce de résection :.....	78
8.2.2. Analyse histologique de la tumeur au microscope.....	79
8.2.3. Analyse immunohistochimique .....	79
8.2.4. Analyse moléculaire de la tumeur.....	80
8.3. L'anatomie pathologique:.....	81
8.3.1. Macroscopie :.....	81
8.3.2. Microscopie :.....	81
8.3.2.1 Forme indifférenciée de type sarcome d'Ewing classique.....	82
8.3.2.2. Forme avec différenciation neuroectodermique marquée (ancien neuroépithéliome périphérique).....	84
8.3.2.3 Variantes morphologiques plus rares.....	85
8.3.3. Etude ultra structurale.....	87
8.3.4. Immuno-histochimie .....	88

8.3.5. Cytogénétique et biologie moléculaire.....	91
8.3.5.1. Mise en évidence de la translocation t(11;22)(q24;q12).....	91
8.3.5.2. Mise en évidence de la translocation : .....	94
8.3.5.3. Autres translocations .....	95
9.1. Diagnostic différentiel clinique et radiologique : .....	97
9.1.1 L'ostéomyélite aigue : .....	97
9.1.2. L'ostéosarcome.....	97
9.1.3. Le granulome éosinophile ou histiocytose langerhansienne .....	98
9.1.4. Le kyste osseux anévrisimal.....	99
9.2. Diagnostic différentiel anatomopathologique.....	100
9.2.1. Le Rhabdomyosarcome .....	100
9.2.2. Métastase osseuse d'un neuroblastome .....	100
9.2.3. Le lymphome malin non hodgkinien .....	100
9.2.4. L'ostéosarcome à petite cellule.....	101
9.2.5. Les tumeurs desmoplastique à petites cellules rondes .....	101
9.2.6. Le chondrosarcome méenchymateux .....	101
9.2.7. Le Synovialosarcome peu différencié .....	102
10. BILAN D'EXTENSION: .....	103
10.1. Local .....	103
10.1.1. Radiographies standards .....	103
10.1.2. Tomodensitométrie (TDM) : .....	103
10.1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) : .....	104
10.1.4. Ponction pleurale.....	106
10.2. Bilan d'extension à distance : .....	106
10.2.1. La radiographie standard .....	108
10.2.2. La TDM thoracique .....	108
10.2.3. La scintigraphie osseuse .....	108
10.2.4. Le PET/TDM : .....	109

10.2.5. PET/IRM.....	110
10.2.6. IRM corps entier.....	110
10.2.7. Le bilan ostéomédullaire.....	111
11. LES FACTEURS PRONOSTIQUES :.....	112
11.1. Les facteurs épidémiologiques.....	112
11.1.1. L'âge.....	112
11.1.2. Le sexe.....	113
11.2. Les facteurs cliniques.....	113
11.2.1. La présence de métastases au moment du diagnostic.....	113
11.2.2. Le siège des métastases.....	114
11.2.3. Le volume et taille tumorale.....	116
11.3. Les facteurs biologiques, moléculaires et cytogénétiques.....	116
11.3.1. Le taux de lacticodehydrogénase (LDH).....	116
11.3.2. L'hyperexpression du gène p53.....	117
11.3.3. Le transcrit de fusion EWS-FLI1.....	117
11.3.4. Le type histologique.....	118
11.4. La réponse histologique à la chimiothérapie.....	118
11.5. Type du traitement local.....	120
11.6. La chirurgie.....	120
11.6.1 Type de chirurgie.....	120
11.6.2. La qualité de la résection chirurgicale.....	120
11.7. Protocole de chimiothérapie :.....	121
11.8. Survenue et délai de rechute :.....	121
12.1. Le traitement général: chimiothérapie.....	122
12.1.1 Les drogues utilisées et leurs taux de réponse :.....	122
12.1.2. Les protocoles et leurs résultats.....	122
12.1.2.1. Le protocole de Saint Jude Memphis.....	122
12.1.2.2. Evolution des protocoles de chimiothérapie.....	125

12.2 Les thérapies ciblées .....	135
12.2.1. L'inhibition du produit de fusion EWS-FLi-1 .....	135
12.2.2. Les analogues à l'insuline : l'IGF (Insulin Growth Factor) : IGF-1/IGF-1R .....	135
12.2.3. Les inhibiteurs de Tyrosine Kinase : .....	136
12.2.4. L'inhibition de l'apoptose : .....	136
12.2.5. L'angiogenèse : .....	137
12.3. Traitement local : chirurgie .....	138
12.3.1. Principes chirurgicaux : .....	140
12.3.1.1. Voies d'abord : .....	140
12.3.1.2. Etapes d'exérèse : .....	141
12.3.1.2.1. Résection cutanée .....	141
12.3.1.2.2. Exérèse de la paroi thoracique .....	142
12.3.1.2.3. Exérèse en monobloc .....	142
12.3.1.2.4. Curage ganglionnaire : .....	143
12.3.2. Techniques : .....	143
12.3.3. Reconstruction pariétale .....	144
12.3.3.1. Principes .....	144
12.3.3.2. Matériel de reconstruction .....	144
12.3.3.2.1. Lambeaux .....	144
12.3.3.2.2. Matériaux synthétiques .....	145
12.3.3.3. Indications de réparation pariétale : .....	147
12.3.3.4. Techniques de réparation pariétale : .....	147
12.3.3.4.1. Technique du sandwich .....	147
12.3.3.4.2. Technique de la plaque armée .....	150
12.3.3.4.3. Technique dite de la « néocôte » .....	152
12.3.3.5. Le recouvrement .....	154
12.3.3.5.1 Principes .....	154

12.3.3.5.2.Méthodologie .....	154
12.3.3.5.3. Indications.....	155
12.4. La radiothérapie.....	155
12.4.1. Volumes cibles .....	156
12.4.2. Doses d'irradiation .....	157
12.4.3. Fractionnement.....	158
12.4.4. Techniques d'irradiation.....	159
12.4.5. Timing de la radiothérapie :.....	160
12.4.5.1 La radiothérapie préopératoire.....	160
12.4.5.2. La radiothérapie adjuvante .....	160
12.4.5.3 L'irradiation exclusive.....	161
12.4.6. Radiothérapie des formes métastatiques : .....	162
12.4.6.1. le traitement local :.....	162
12.4.6.2. La radiothérapie pulmonaire :.....	163
12.4.6.3. Radiothérapie des autres sites métastatiques :.....	163
12.5. Les complications : .....	164
12.5.1 Les complications de la chimiothérapie .....	164
12.5.1.1. Complications aiguës de la chimiothérapie.....	164
12.5.1.2. Complications à long terme de la chimiothérapie : .....	165
12.5.2. Les complications de la chirurgie .....	166
12.5.2.1. Mortalité : .....	166
12.5.2.2. Morbidité : .....	166
12.5.2.3. Les autres complications n'ont aucune spécificité : .....	166
12.5.2.3. Complications liées au matériel.....	167
12.5.3. Les complications de la radiothérapie .....	168
12.5.3.1 Les complications aiguës .....	168
12.5.3.2. Les complications tardives .....	168

13. EVOLUTION :	170
14. SURVEILLANCE	172
14.1. Les différents examens de surveillance	172
14.2. Les récurrences locales ou métastatiques	172
<b>CONCLUSION</b>	<b>174</b>
<b>RESUMES</b>	<b>176</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>180</b>



# *Introduction*

Les tumeurs de la famille d'Ewing regroupent trois entités pathologiques partageant les mêmes critères histologiques (des tumeurs à petites cellules rondes) et génétiques (translocation spécifique t (11, 22) (q24 ; q12)) qui sont : le sarcome d'Ewing osseux et extra osseux, les tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET) et la tumeur d'Askin .

Le sarcome d'Ewing typique est défini comme la forme la plus indifférenciée de ces tumeurs.

Le sarcome d'Ewing costal est une tumeur osseuse maligne primitive rare, touchant préférentiellement l'enfant et l'adolescent avec une prédominance masculine. Sa survenue après 30 ans est rare.

Cette tumeur décrite initialement par le pathologiste américain James Ewing en 1921, siège préférentiellement au niveau des os plats, l'atteinte costale primitive vient en deuxième lieu après l'os iliaque et s'accompagne le plus souvent d'une importante extension dans les tissus mous.

La tumeur d'Ewing costal pose parfois un problème de diagnostic mais essentiellement de prise en charge thérapeutique nécessitant une étroite collaboration multidisciplinaire (radiologues, anatomopathologistes, chirurgiens, oncologues médicales et radiothérapeutes) seul garant d'un traitement adapté.

Le pronostic des tumeurs d'Ewing costal est nettement amélioré dans les formes localisées grâce à l'apport des nouveaux protocoles thérapeutiques. Cependant, il reste réservé dans les formes métastatiques. Une meilleure connaissance de la biologie moléculaire ainsi que des facteurs prédictifs de croissances tumorales est nécessaire afin d'instaurer de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que les thérapies ciblées.

A travers une étude rétrospective de 9 cas de sarcome d'Ewing costal nous avons essayé de soulever les difficultés du diagnostic et les différents moyens du traitement



# *Matériel et méthodes*

## **1. PATIENTS :**

Nous avons analysé rétrospectivement 09 dossiers de patients atteints du Sarcome d'Ewing costal, traités au Service de chirurgie pédiatrique (chirurgie A) et au centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Rabat

## **2. METHODES :**

### **2.1. Recueil des données :**

Les données analysées ont été recueillies à partir des dossiers d'observation des malades traités au Service de chirurgie pédiatrique (chirurgie A) pour sarcome d'Ewing costal.

### **2.2. Critères d'inclusion:**

Les patients traités au Service de chirurgie pédiatrique (chirurgie A) entre 2001 et 2016 pour Sarcome d'Ewing costal, dont le diagnostic a été prouvé histologiquement ont été inclus.

### **2.3. Critères d'exclusion:**

- -Les tumeurs et lésions costales bénignes ;
- -Les pathologies de voisinage à extension costale ;
- -Les tumeurs osseuses sans preuve histologique en faveur de Sarcome d'Ewing costal
- -Les dossiers non exploitables.

### **3. OBSERVATION**

#### **Observation N°1**

Il s'agit de l'enfant L.N, de sexe féminin, âgée de 12ans, originaire et habitant à Taza.

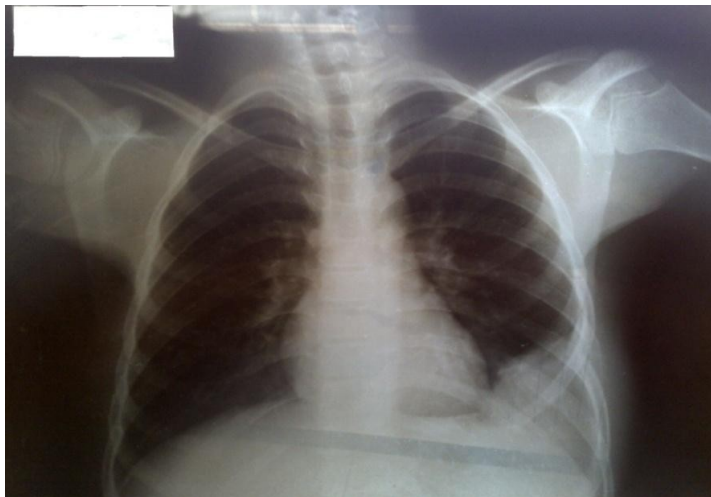
- L'anamnèse ne retrouve pas d'antécédents pathologiques personnels ou familiaux chez l'enfant. En particulier il n'y a pas de notion de tuberculose, ni de néoplasie, ni d'hémopathie ni d'épisodes infectieux, ni de maladie hépatique ou rénale.
- L'histoire de la maladie remonte à 3 semaines avant son admission par l'apparition d'une masse sous scapulaire gauche ayant augmenté progressivement de volume accompagnée d'une douleur basithoracique gauche avec fièvre, AEG, palpitations et dyspnée.
- L'examen clinique retrouve des signes d'épanchement liquidien intra thoracique, des adénopathies cervicales de 1 cm et une douleur scapulo- humérale gauche, et costale gauche.
- La radiographie du thorax de face montre une opacité en regard de la 9e côte gauche avec un épanchement pleural unilatéral gauche.
- Une tomодensitométrie a montré un Processus lésionnel pariétal gauche aux dépens de l'arc postérieur de 9e cote gauche avec réaction périostée en feu d'herbe. Une tuméfaction des parties molles intra et extra thoracique mesurant 103x75mm .Important épanchement pleural responsable d'un collapsus du poumon gauche et une déviation du médiastin vers la droite. Un Poumon gauche siège de multiples nodules métastatiques intéressant le lobe moyen et inférieur droit.

- L'enfant a reçu 5cures de chimiothérapie associant l'ENDOXAN et l'ADRIAMYCINE selon le protocole de saint Jude Memphis.
- L'indication d'un traitement chirurgical a été prise. Le compte rendu est le suivant :
  - Patiente en décubitus latéral droit sous AG
  - Incision en regard du 5e EIC gauche
  - Section des muscles grands dorsaux et grands dentelé
  - L'exploration retrouve une tumeur aux dépens de la 9eme côte touchant les muscles adjacents
  - Résection des muscles intercostaux de part et d'autre de la 9e cote au contact des 8e et 10e côtes
  - Résection de toute la 9e côte avec les parties molles adjacente emportant du tissu jaunâtre friable qui entoure la tumeur
  - Toilette soigneuse drain thoracique FPPP
- La Patiente a reçu 6cures de chimiothérapie en post opératoire ;
- L'examen anatomopathologique de la pièce de résection costale parvenue en deux fragments :
  - -Le premier fragment montre des foyers de nécrose sans tumeur vivace et une réaction inflammatoire avec remaniement fibreux. Les limites d'exérèse sont saines.
  - Le deuxième fragment montre une nécrose au niveau du tissu mou sans tumeur vivace avec segment osseux sans anomalie. A l'une des extrémités on retrouve un tissu fibreux nécrosé mais sans tumeur vivace l'autre extrémité est saine.

## Observation N°2 :

Il s'agit de l'enfant M.M âgé de 5ans, de sexe masculin originaire et habitant Taza, hospitalisé pour masse thoracique gauche, sans antécédents pathologiques notables.

- L'histoire de la maladie remonte à 1an par une chute de l'enfant avec point d'impact thoracique gauche.
- L'évolution a été marquée 9 mois plus tard par l'apparition d'une masse thoracique gauche augmentant de volume et des douleurs à la palpation de la masse. Ceci a motivé une consultation à l'hôpital régional de Taza où le diagnostic de sarcome d'Ewing a été posé. Patient fut adressé à l'Hôpital d'Enfant de Rabat pour prise en charge.
- **La radiographie thoracique** : montre une lyse de l'arc moyen et antérieur de la 7eme côte gauche associé à un syndrome pariétal en regard. (Figure n°1)



**Figure 1 : radiographie du thorax montrant une lyse de l'arc moyen et antérieur de la 7eme côte gauche.**

- **Une tomодensitométrie** a montré un Processus lésionnel pariétal gauche aux dépens de l'arc moyen et antérieur de 9<sup>e</sup> côte gauche. (voir fig. n°2)
- **Le bilan d'extension** : fait de biopsie ostéo-médullaire et de scintigraphie osseuse est revenu normale.
- L'enfant a reçu 5 cures de chimiothérapie associant l'ENDOXAN et l'ADRIAMYCINE selon le protocole de saint Jude Memphis.
- L'indication du traitement chirurgicale a été posée.
- **Anatomie pathologique post opératoire** : pièce masse costale montrant un résidu tumoral estimé à 6%

- La tumeur envahit la plèvre et le muscle et arrive à moins de 1mm de la limite d'exérèse

- Les limites d'exérèse sont saines

- Le patient a reçu sa **chimiothérapie d'entretien** avec des cures de **radiothérapie** : 60 GY sur 54jours à raison de 2GY / Séance.
- **Evolution** : Enfant perdu de vue pendant 6ans puis consulte pour douleur thoracique intermittente post- traumatique

L'examen trouve une asymétrie manifeste au dépens de l'hémi thorax gauche et parfois particulièrement la région scapulaire gauche

Pas de syndrome d'épanchement liquidien ni aérien

Pas de masse palpable

Il s'agit effectivement d'une hypertrophie au niveau de la région scapulaire très probablement compensatrice car du coté opéré.



**Figure 2** : coupe scannographique montrant le processus de la 7eme côte

### Observation N°3 :

Il s'agit de l'enfant C.O de sexe masculin, âgé de 13 ans, originaire habitant en Mauritanie. Hospitalisé pour masse pariétale basithoracique gauche, Sans antécédents pathologiques notables.

- Le patient a présenté depuis un an suite à un traumatisme basithoracique par un coup de sabot, une tuméfaction douloureuse. L'évolution fut marquée par l'augmentation du volume de la masse avec aggravation de la douleur dans un contexte d'asthénie et de fièvre ;
- **L'examen physique** trouve une volumineuse voussure basithoracique gauche parcourue de cicatrices dus au traitement traditionnel. Il s'agit d'une masse ovalaire gauche sensible à la palpation limitée latéralement par la ligne axillaire et la ligne mamelonnaire, en haut par la 9<sup>ème</sup> côte, en bas par la 11<sup>ème</sup> côte, de consistance dure lisse mobile aux plans superficiels.
- **La radiographie du thorax** de face montre une lésion lytique et condensante en regard de l'arc moyen et antérieur de la 8<sup>e</sup> côte avec envahissement endo et exothoracique des parties molles

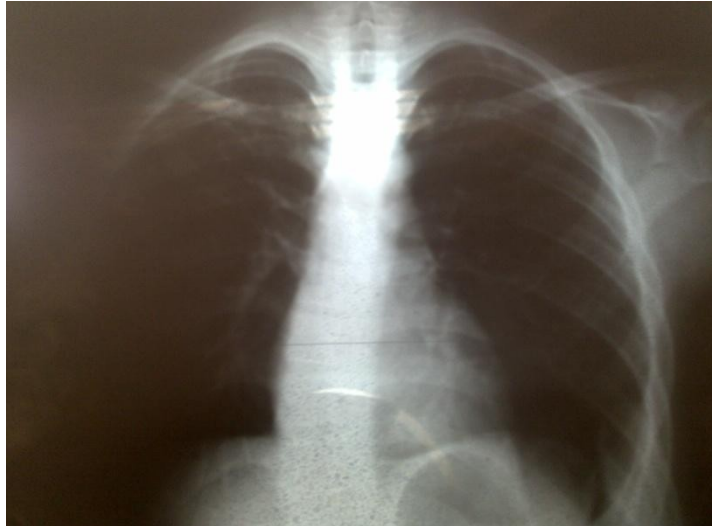


Figure 3 : Radiographie thoracique montrant une lésion lytique en regard de la 8 eme côte

- **Une tomодensitométrie thoracique** a identifié un processus tumoral de l'arc antérieur et moyen de la 8eme côte.

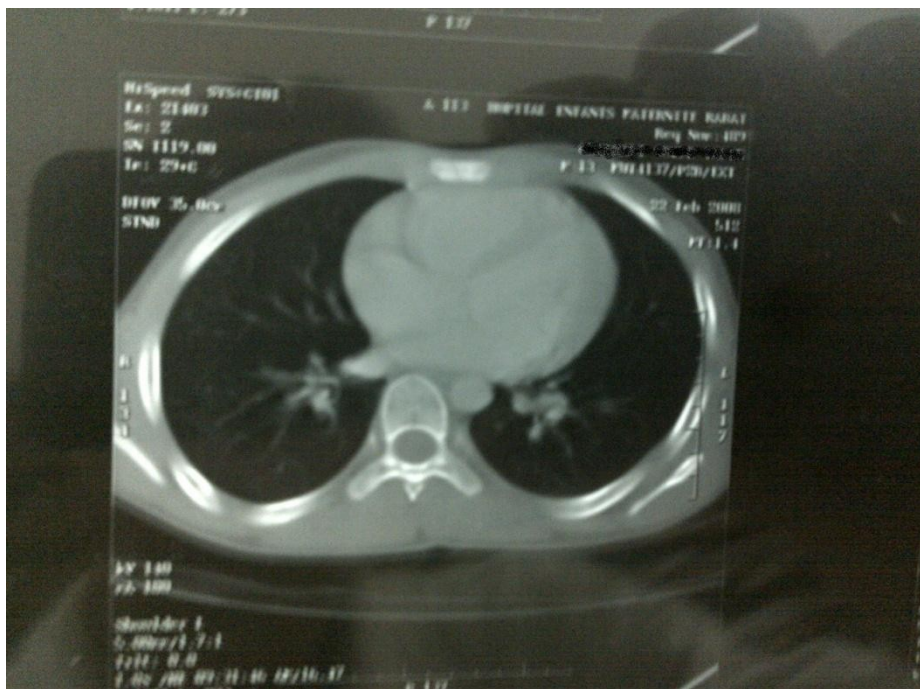


Figure 4 Coupe scannographique montrant le processus tumoral de l'arc antérieur et moyen de la 8eme côte

- Le diagnostic de sarcome d'Ewing a été confirmé par une biopsie de la masse costale.
- Le **bilan d'extension** fait de biopsie ostéo-médullaire et la scintigraphie est revenue normale.
- L'enfant a reçu 5 cures de chimiothérapie associant l'ENDOXAN et l'ADRIAMYCINE selon le protocole de saint Jude Memphis.
- Le **traitement chirurgical** a consisté en une Résection de la tumeur emportant la côte sus et sous jacente (8 et 10eme côte) a été faite. La tumeur ne semblait pas avoir de rapport avec le parenchyme pulmonaire et n'adhère pas au diaphragme.
- **Le compte rendu opératoire** est le suivant :
  - Incision antéro latérale prolongé en post de part et d'autre de la tumeur prenant la cote suset sous jacente 8<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> cote 5cm en avant et en arrière de la tumeur en haut au 7<sup>e</sup> EIC et en bas au 4<sup>e</sup> EIC
  - Dissection musculo-aponevrotique avec section du grand dorsal en arrière
  - Ouverture thoracique au niveau de la 6<sup>e</sup> – 9<sup>e</sup> EIC puis dissection du diaphragme / à la face pariétale thoracique
  - Résection de la masse portant 7<sup>e</sup> 8<sup>e</sup> 9<sup>e</sup> cote allant en arrière jusqu'au rachis et en avant jusqu'au cartilage

- Hémostase et nettoyage
- Réinsertion du diaphragme
- *Rapprochement* des cotes et fermeture plan par plan.
- **L'examen anatomo-pathologique** a confirmé l'absence de résidu tumoral vivace avec des limites d'exérèses saines d'où l'absence d'indication à la radiothérapie.
- Le patient a reçu la totalité de sa chimiothérapie post opératoire en Mauritanie.

## Observation N°4 :

Il s'agit de l'Enfant N.A âgée de 5ans, de sexe féminin, originaire habitant à Chefchaoun, non mutualiste, sans antécédents pathologiques notables.

- L'histoire de la maladie remonte à un mois par l'apparition d'une tuméfaction thoracique gauche augmentant progressivement de volume s'étendant en postérieur sans signes respiratoires associés, le tout évoluant dans un contexte d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement non chiffré.
- L'examen physique trouve un enfant en assez bon état général apyrétique, légèrement dyspnéique avec la présence d'une tuméfaction thoracique péri mamelonnaire gauche s'étendant en postérieur vers l'omoplate et une circulation veineuse collatérale en regard associé à un syndrome d'épanchement liquidien gauche. Le reste de l'examen somatique est sans particularités.
- **La radiographie thoracique** montre une opacité de tonalité hydrique au niveau de l'hémi champs pulmonaire gauche. Il s'agit d'un processus tumoral en regard de la 5eme côte gauche avec atteinte pulmonaire et des parties molles.

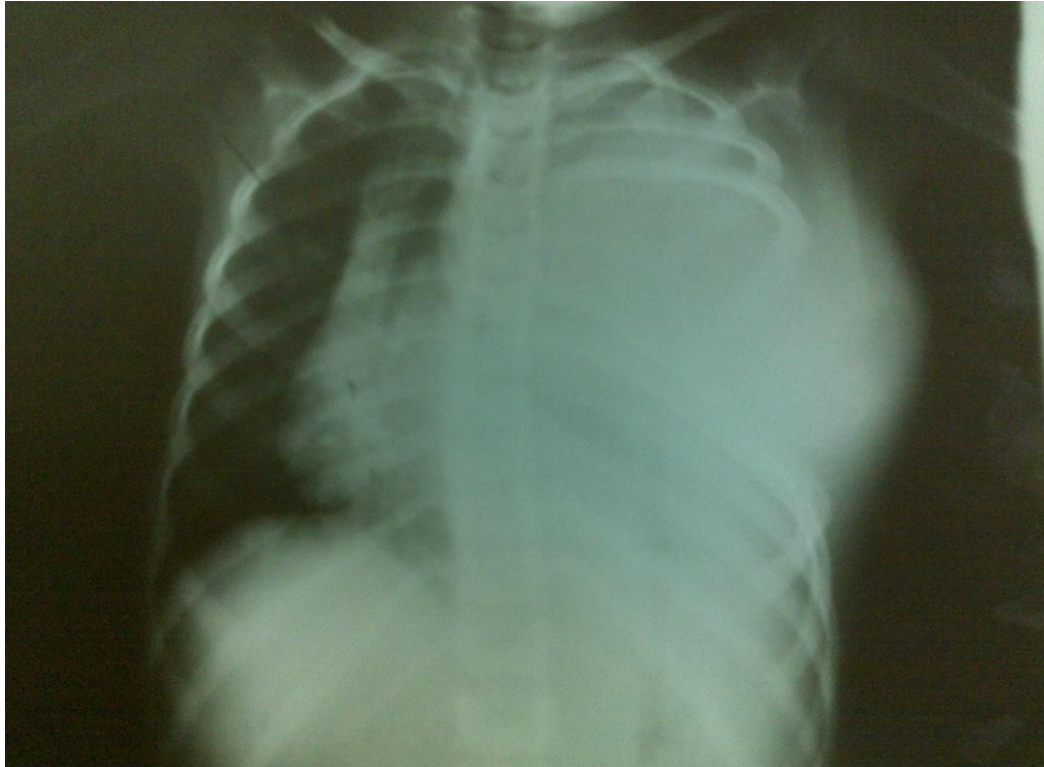


Figure 5 : radiographie thoracique montrant une opacité prenant tout l'hémi champs pulmonaire gauche avec épaissement des parties molles.

- **La tomодensitométrie thoracique** objective une ostéolyse et une destruction presque complète de la 5eme et 6eme côte gauche avec une volumineuse masse occupant presque la totalité du champ pulmonaire gauche avec envahissement des parties molles.



Figure 6 : vue scannographique de face montrant le processus



Figure 7 : coupe scannographique objectivant le processus

- **L'échographie thoracique** montre un processus lésionnel thoracique gauche de caractère tissulaire hétérogène hyper vascularisé endo et exo thoracique avec au moins 2 côtes lysées avec processus tumoral. Ce processus refoule le cœur à droite avec épanchement pleural gauche de moyenne abondance.
- **L'échographie abdominale** est normale.
- **Le bilan d'extension** fait de biopsie ostéo-médullaire et de scintigraphie est revenu normale.
- **Une cytoponction de la masse** : tumeur à cellules rondes (EWING OU PNET)
- L'enfant a reçu 5cures de chimiothérapie associant l'ENDOXAN et l'ADRIAMYCINE selon le protocole de saint Jude Memphis.
- L'indication **d'un traitement chirurgical** a été prise puis a reçu la totalité de sa chimiothérapie en post opératoire ;
- **L'évolution** marquée par la rémission complète.

## Observation N°5 :

Il s'agit de l'enfant N.A âgé de 12ans, de sexe masculin, originaire et habitant à sidi yahya, scolarisé indigent, sans antécédents pathologiques notables.

Le début de la symptomatologie remonte à 5mois par l'installation de douleurs costales droites puis d'une masse basithoracique droite augmentant progressivement de volume dans un contexte de fièvre non chiffrée.

- L'examen physique trouve une masse qui se prolonge dans la 8<sup>ème</sup> côte de 16cm de longueur / 6cm de largeur
- **La radiographie thoracique** montre une lésion lytique et condensante de la 8eme côte avec envahissement endo et exothoracique avec envahissement du cul de sac droit.
- **La TDM thoracique** objective un processus mesurant 114 x86mm avec extension exo et endothoracique et un hydro pneumothorax. Cet aspect est compatible avec une tumeur costale type sarcome d'Ewing.
- **La biopsie chirurgicale** : Aspect morphologique et immunohistochimique d'un PNET/Ewing
- **BILAN D'EXTENSION** : le Médullogramme normal, ainsi que la scintigraphie osseuse : absence d'argument en faveur de localisation osseuse secondaire

- **ECHO ABDOMINALE** : normal
- Enfant a reçu 5cures de chimiothérapie selon le protocole de Saint Jude Memphis.
- **EVOLUTION** :

Clinique : disparition de la masse costale

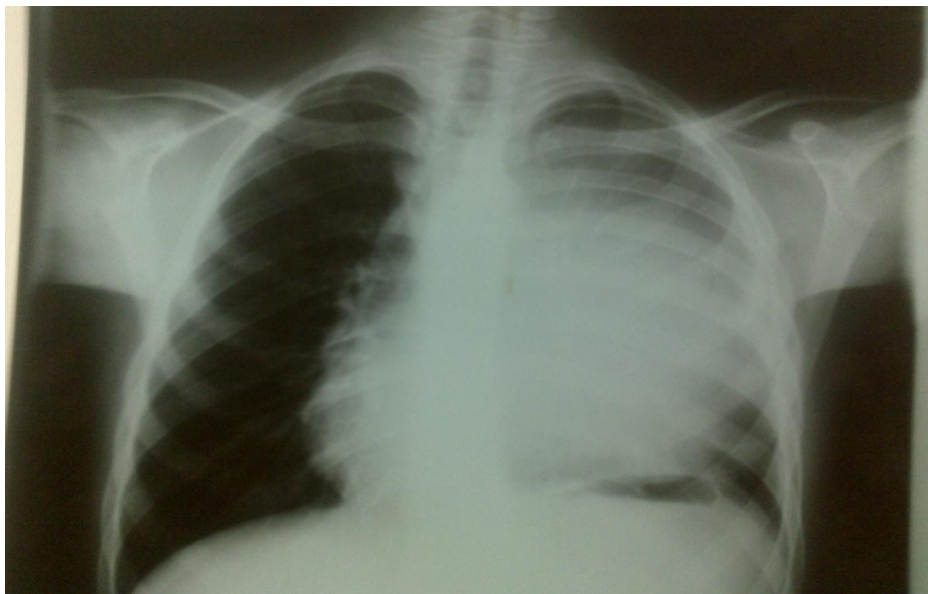
- TDM de contrôle après 5cures : régression du processus costal droit de 90%.
- Il a été **opéré**, le compte rendu opératoire est le suivant :
  - Thoracotomie antérolatérale droite sur 8eme cote emportant la zone de biopsie.
  - Section du muscle oblique externe et ouverture de la 7eme et 8eme cote emportant la zone de biopsie.
  - A l'exploration : tumeur de 1cm/1cm au dépens de l'arc moyen de la 8eme côte, par ailleurs la plèvre du poumon droit est sans anomalie
  - Section du cartilage costo-sternal et résection partielle de cette cote à 5cm loin de la tumeur emportant quelques fibres musculaires du diaphragme.
  - Toilette et vérification de l'hémostase
  - Fermeture de la brèche diaphragmatique
- Rapprochement des 7eme et 9emes cotes
- Le patient a reçu la totalité de sa **chimiothérapie post opératoire**

- **L'examen anatomo-pathologique:**
- Macroscopie: fragment osseux de 12X2.5X2cm comportant un lambeau cutané à la coupe, tumeur des parties molles siégeant sur le versant postérieur et interne de la côte et érodant l'os.
- Microscopie: différents prélèvements montrant que la tumeur est totalement nécrosé avec **présence** en place d'histiocytes spumeux
- Les limites sont en tissu sain, la limite osseuse est saine

## Observation N:6

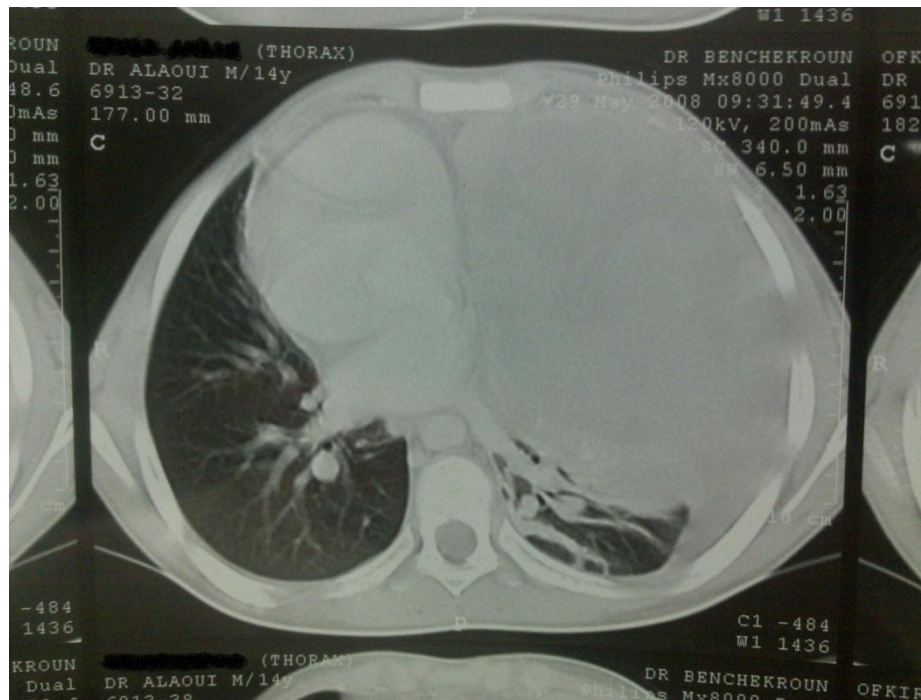
Il s'agit d'un enfant O.A âgé de 13 ans, de sexe masculin, originaire habitant à Taza, scolarisé non mutualiste, sans antécédents pathologiques notables.

- L'histoire de la maladie remonte à 1an par l'installation d'une douleur thoracique gauche avec toux et fièvre non chiffrée dans un contexte d'altération de l'état général.
- L'examen physique montre un patient en bon état général avec une asymétrie thoracique et un syndrome d'épanchement liquidien gauche à l'examen pleuro pulmonaire.
- **Une radiographie thoracique** montre une lyse de l'arc antérieur de la 2eme, 3me, 4eme et 5eme côte gauche avec opacité pariétale medio thoracique homolatéral.



**Figure 8 : Une radiographie thoracique montre une lyse de l'arc antérieur de la 2eme, 3eme, 4eme et 5eme côte gauche avec opacité pariétale medio thoracique homolatéral**

- **La TDM thoracique** : Processus tumoral malin occupant l'hémithorax gauche aux dépens de lobe moyen gauche avec refoulement du médiastin sur le cœur.



**Figure 9 : coupe scannographique montrant le processus tumoral**

- **ECHO THORACIQUE** : Présence au niveau du tiers supérieur de l'hémithorax gauche d'une masse hypoéchogène hétérogène mal limitée pariétale.
- **Scintigraphie osseuse** : Hyperfixation au niveau de la 5ème côte gauche.
- Patient a reçu 5 cures de chimiothérapie selon le protocole de Memphis

- **Evolution** : très bon répondeur a la chimiothérapie (85% de réduction)
- Patient fut opéré puis il a bénéficié de sa chimiothérapie d'entretien cependant il n'a pas reçu la totalité de ses cures.
- **L'examen anatomo-pathologique** :
  - Résidu tumoral à 17% sur la masse ; le tissu osseux costal montre un foyer de remaniement fibro-nécrotique étendu sur 11mm de long.
  - Limite d'exérèse chirurgicale passée en zone tumorale.
- Il est perdu de vue pendant 8mois puis revient pour une masse thoracique apicale apparue 3mois auparavant augmentant progressivement de volume associé à des douleurs rachidiennes dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen clinique trouve une masse apicale thoracique mesurant 20cm de grand axe s'étendant en retro axillaire et surélevant l'épaule gauche avec une saillie osseuse en retro tragus.
- Radiographie thoracique : masse costale d'échostructure tissulaire.

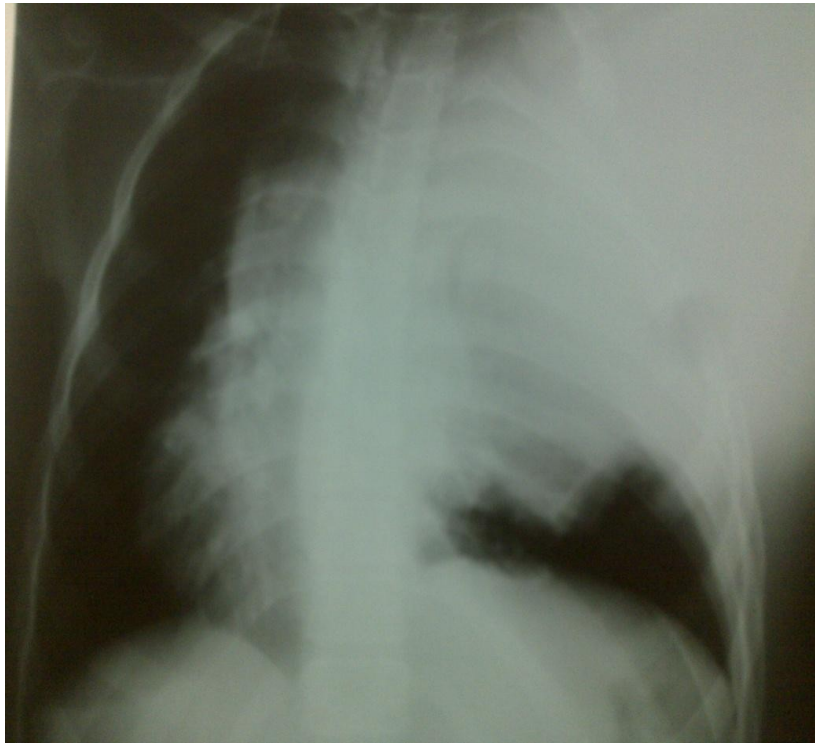


Figure 10 : masse costale d'échostructure tissulaire.

- TDM thoracique : Importante récurrence avec extension endothoracique



Figure 11: coupe scannographique montrant les mensurations de la tumeur

- **Echo maxillaire** : masse maxillaire gauche correspondant à des lésions tissulaires de la branche montante avec lyse importante de la corticale avec réaction périostée
- **Radiographie du rachis** : tassement vertébral d'allure métastatique entre D8 et D9
- Il s'agit donc d'une **récidive locale et métastatique** d'un sarcome d'Ewing thoracique.
- **Traitement palliatif** démarré à base d'Endoxan.

## Observation N°7 :

Il s'agit de l'enfant B.B âgé de 11ans de sexe masculin, habitant Fès, ayant comme antécédents la notion de traumatisme thoracique il y'a 3mois non documenté.

- L'enfant Présente des douleurs costales après chute dans les escaliers puis apparition d'une tuméfaction thoracique droite.
- L'examen clinique trouve un enfant conscient, apyrétique en assez bon état général conjonctives normalement colorées, avec la présence d'une tuméfaction médio thoracique droite en regard de la 4ème côte, bien limitée d'environ 8cm, indolore, ferme fixe sans signes inflammatoires en regard
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités
- **La radiographie thoracique** montre une opacité qui se projette au niveau de la 4ème côte avec lyse de cette dernière.

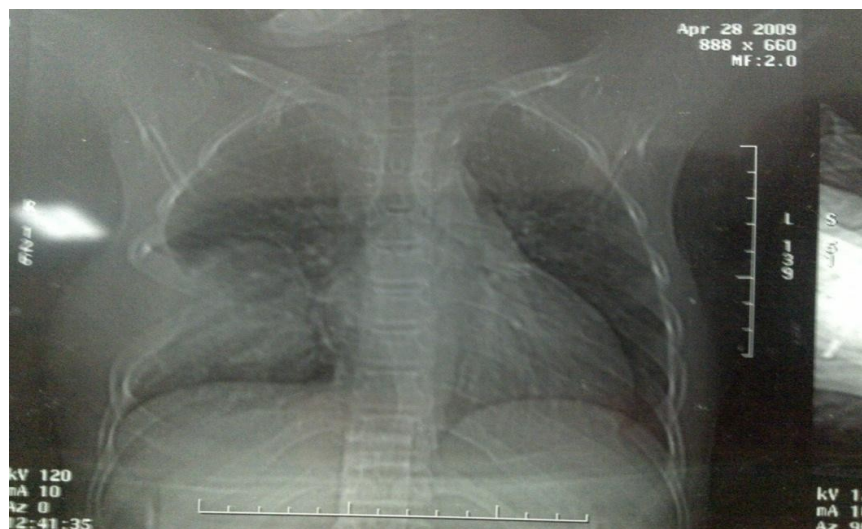


Figure 12: Radiographie thoracique de B.B

- **La TDM thoracique** montre une masse pariétale costale centrée sur la 4ème côte.

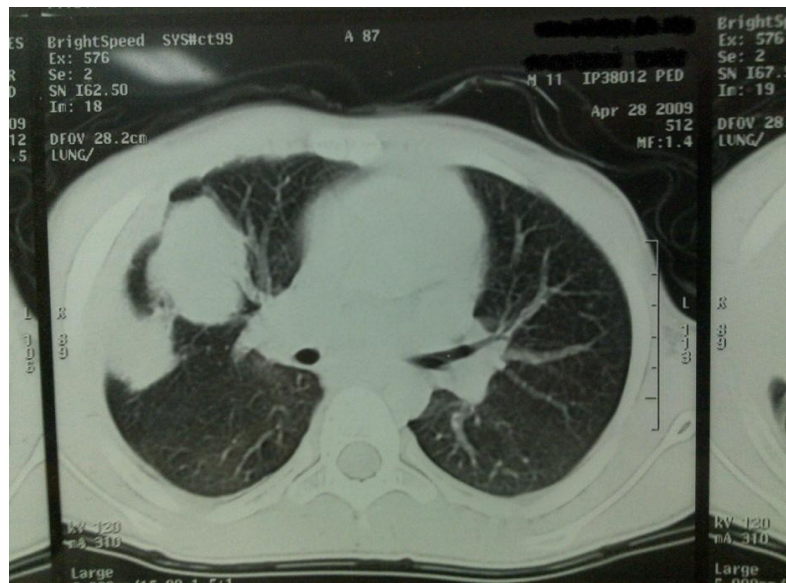


Figure 13 : coupe scannographique montrant le processus

- **Le Médullogramme** est normal.
- **L'échographie abdominale** est sans particularité.
- **La biopsie chirurgicale** montre PNET / sarcome d'Ewing
- **La Scintigraphie** n'objective pas d'arguments en faveur d'une localisation osseuse secondaire.
- **La malade** a reçu au début 5 cures chimiothérapie pré opératoire.

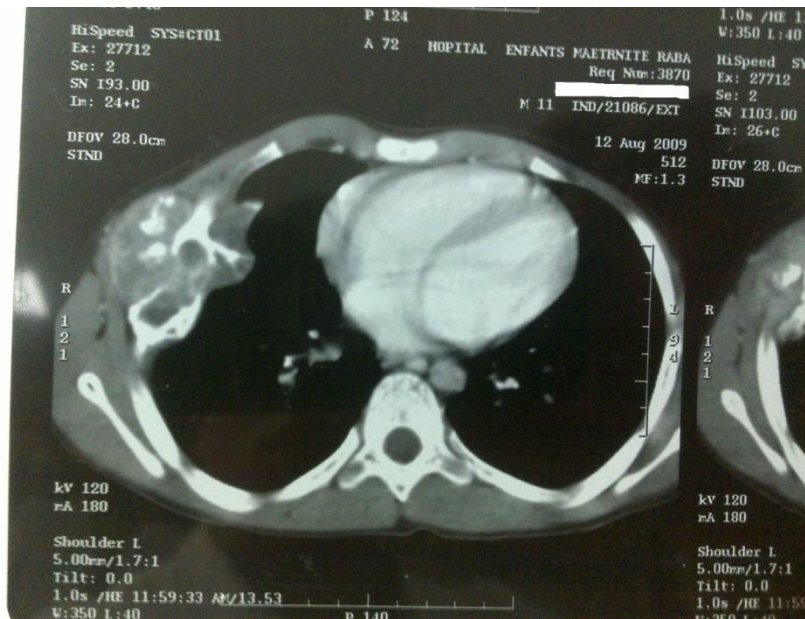


Figure 14 : coupe scannographique montrant la régression de la tumeur.

- Il a été opéré, le compte rendu opératoire est le suivant :
  - Sous AG, IV EN DL DROIT
  - Incision arciforme autour de la masse, dissection musculaire aponévrotique et section d'une partie du muscle grand dorsal.
  - L'exploration trouve une tumeur dure au dépens de la 4eme et 5<sup>ème</sup> côte.
  - Résection en bloc de la 3eme et 4eme cote comportant la tumeur passant en zone saine.
  - = Rapprochement de la 2eme et 5eme cote FPPP sur drain.
- **L'examen anatomopathologique** : sarcome d'Ewing nécrosé à moins de 10%, limite d'exérèse postéro interne et supéro externe sont pathologiques.
- La malade a bénéficié d'une **chimiothérapie Phase II**.

- **TDM thoracique de contrôle** : épaissement pleural avec a **La radiothérapie** à dose de 45 Gray en 25 séances avec boost de gy en 8séances.
- **La spect en verre dépoli** du lobe moyen et du segment apical du lobe inférieur droit résection de l'arc antérieur et moyen 4ème et 5ème côte.



Figure 15 : coupe scannographique montrant la régression de la tumeur.

- **La Radiographie thoracique** : montre un discret épaissement des parties molles et émoussement du cul de sac, avec respect de l'arc moyen et antérieur de la 4<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> côte droite.
- L'enfant a présenté un an plus tard une diplopie et un torticolis.

- **La TDM CEREBRALE** a montré un aspect en faveur d'une localisation osseuse secondaire du sarcome d'Ewing au niveau de l'étage postérieur de la base du crane et C1 avec extension endo crânienne.
- Un Traitement palliatif a été décidé : VP 16 tous les 21jours
- **IRM cérébrale** montre un processus lésionnel de la base du crâne de siège clival prenant fortement le produit de contraste.

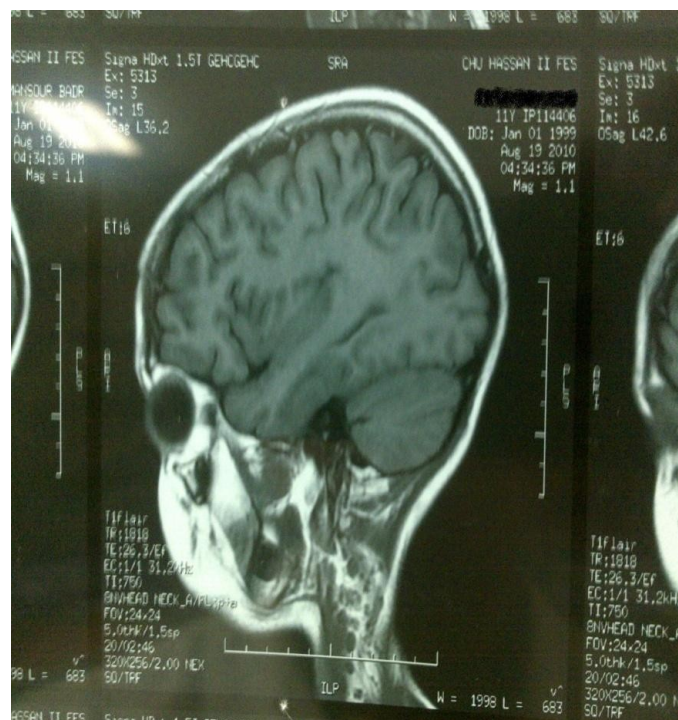


Figure 16 : coupe sagittale d'une IRM montrant le processus au niveau de la base du crane

- Une biopsie transnarinaire a été réalisée : le compte rendu opératoire était le suivant :
  - Sous AG.
  - Narines préalablement préparé.
  - Introduction du spéculum nasal.

- On tombe sur un processus charnu jaunâtre et hémorragique au contact.
- Biopsies multiples.
- Examen extemporané confirme la nature tumorale de la lésion.

Hémostase à la coagulation et méchage nasal.

### **Observation N°8 :**

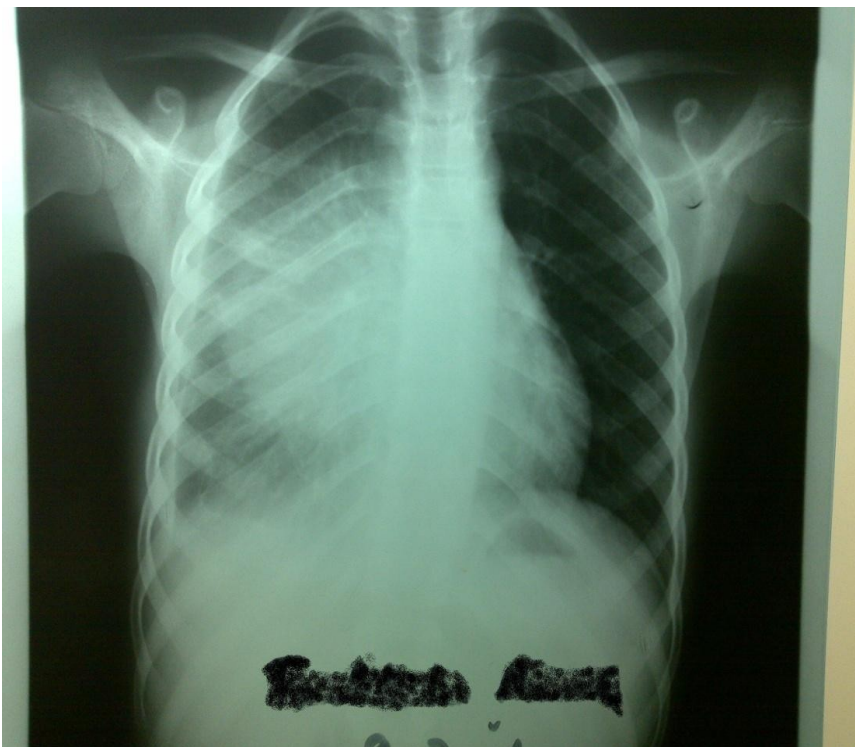
Il s'agit de l'enfant T.M âgé de 11ans de sexe masculin, originaire et habitant à chefchaoun, Sans antécédents pathologiques notables

L'histoire de la maladie remonte à 10mois par l'installation de douleurs thoracique droite à type de picotement sans irradiation évoluant dans un contexte de fièvre et d'altération de l'état général.

L'examen clinique trouve un syndrome d'épanchement liquidien droit.

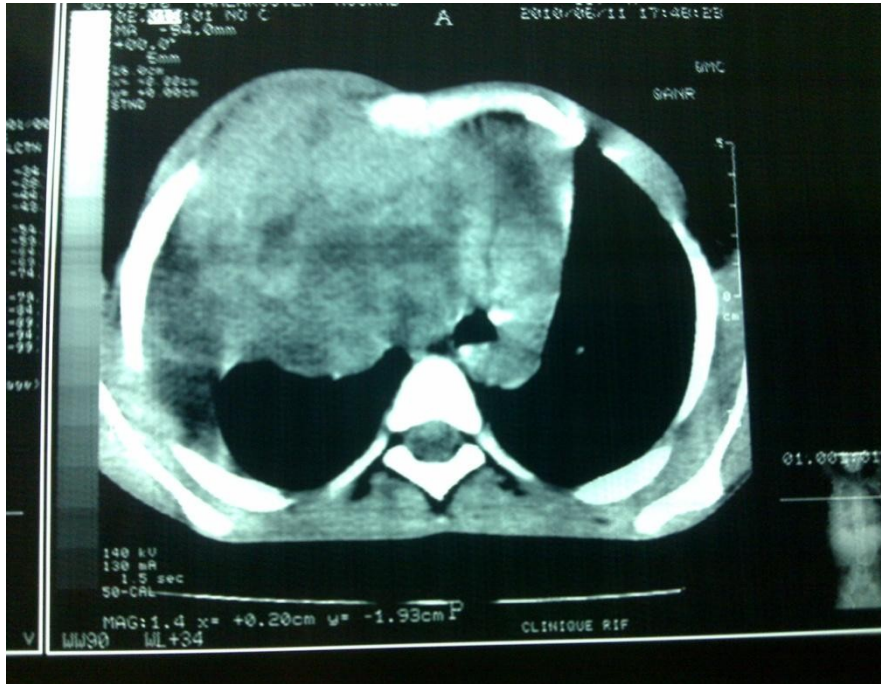
Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

- **Radiographie thoracique (06/06/2010) :** opacité de l'hémi thorax droit refoulant les éléments médiastinaux.



**Figure 17: Radiographie thoracique : opacité de l'hémi thorax droit refoulant les éléments médiastinaux.**

- **TDM thoracique (28/06/2010)** : Enorme masse de consistance tissulaire hétérogène aux dépens de parenchyme pulmonaire droit avec épanchement pleural et une lyse costale.



**Figure 18 :coupe scannographique montrant le processus**

- **La biopsie chirurgicale (30/06/2010)** : montre PNET / sarcome d'Ewing
- **Médullogramme (06/07/2010)** : normal
- **Immunohistochimie** : confirme le diagnostic de sarcome d'Ewing
- **Bilan d'extension**: normal
- L'enfant a reçu 5 cures de chimiothérapie (du 04/08/2010 => 06/10/2010) associant l'ENDOXAN et l'ADRIAMYCINE selon le

protocole de saint Jude Memphis. L'indication du traitement chirurgicale a été posée.

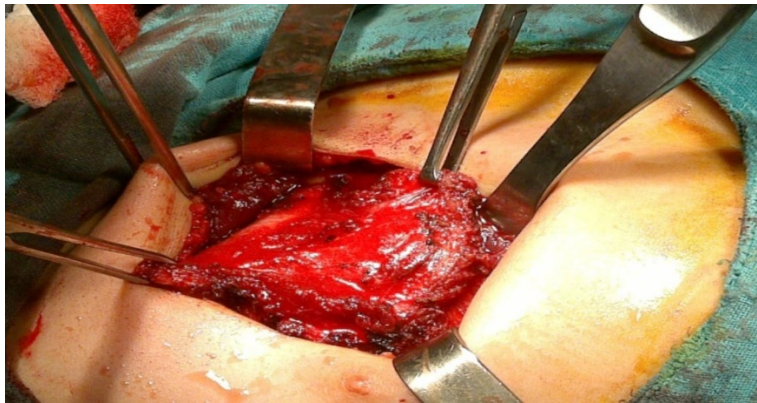
- TDM thoracique (01/11/2010) : régression de 70% masse costale droite franchement récusée mesurant 50x30x43mm à développement endothoracique.
- Il a été **opéré (10/11/2010)**, le compte rendu opératoire est le suivant
  - Patient en décubitus dorsal sous AG
  - Incision sur la 3<sup>e</sup> côte à partir d'usternum s'étendant sur 6cm
  - Section musculaire intercostale 3-4<sup>e</sup> EIC
  - Confection d'un volet thoracique emportant la tumeur avec la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> côte.
  - La tumeur est intimement adhérente au lobe pulmonaire droit supérieur.
- La tumeur est réséquée avec une partie du lobe pulmonaire droit supérieur.
  - Capitonnage sur le poumon avec vérification de l'hémostase et l'aérostase.
  - Mise en place d'un drain thoracique.
- Fermeture du plan musculaire puis plan par plan.
- **L'examen anatomo-pathologique (29/11/2010):**

Macroscopie : fragment osseux de 5.5x5.4cm avec à la coupe tumeur totalement nécrosée

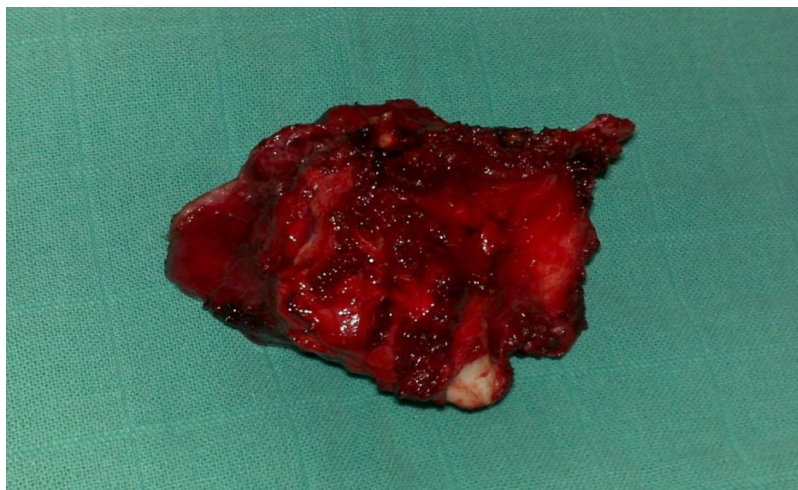
Microscopie : l'examen histologique des différents prélèvements réalisés montre une tumeur totalement nécrosée siège de remaniements fibreux et histiocytaires spumeux.

Absence de résidu tumoral dans la limite des fragments examinés(tumeur nécrosée à 100%)

Les limites d'exérèse (pulmonaires, parties molles, osseuses) sont saines.



**Figure 19 : image montrant la tumeur en per-opératoire**



**Figure 20: masse réséquée (face antérieure)**



**Figure 21 : masse réséquée (face postérieure)**

- Le patient a reçu la totalité de sa chimiothérapie post opératoire
  - 6 cures VEA a 3 semaines d'intervalle
  - l'examen de contrôle : patient bien portant

Pas de douleurs

Pas d'adénopathie

Scintigraphie pas d'hyperfixation

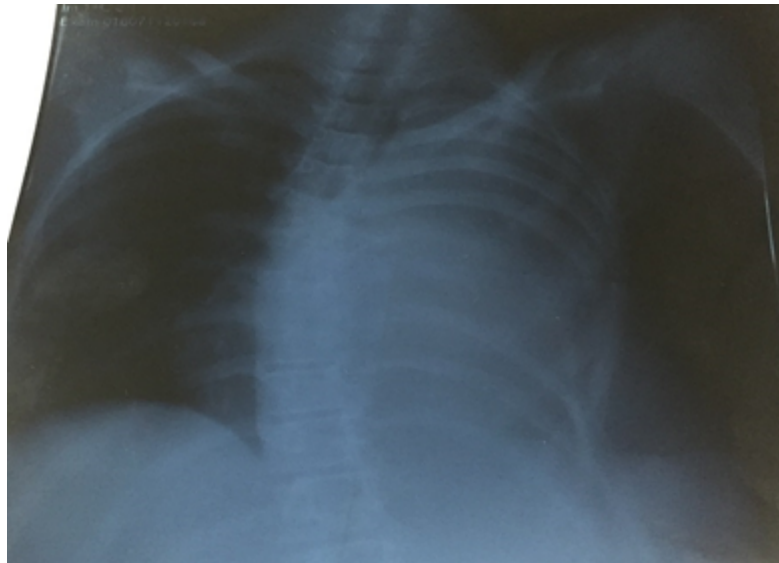
## **OBSERVATION N: 9**

Il s'agit d'un enfant Z.E âgé de 13 ans, de sexe masculin, originaire habitant à Tetouan, scolarisé ramediste

L'histoire de la maladie remonte à 3 semaines par l'installation d'une douleur au niveau des dernières côtes gauches avec difficulté respiratoire et le tout dans un contexte de fièvre intermittente et d'amaigrissement

**L'examen physique 12/11/2012** patient en bon état général avec une asymétrie thoracique et un syndrome d'épanchement liquidien gauche à l'examen pleuro pulmonaire

**Une radiographie thoracique 12/11/2012** montre une lyse de l'arc antérieur de la 2eme, 3me, 4eme et 5eme côte gauche avec opacité pariétale medio thoracique homolatéral.



**Figure 22 : Radiographie thoracique montrant un épanchement de grande abondance à gauche.**

**La TDM thoracique 13/11/2012** montre un processus tumoral évoquant un sarcome d'Ewing avec pleurésie de grande abondance et un nodule pulmonaire gauche en rapport avec une localisation secondaire

**Biopsie écho guidée 15/11/2012:** tumeur a cellule ronde : sarcome d'Ewing

**Immunohistochimie 20/11/2012:** confirme le diagnostic de sarcome d'Ewing

- L'enfant a reçu 8 cures de chimiothérapie ( 22/11/2012=>13/03/2013 ) associant vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et etoposide en alternant (3 IVE 2 IVA 3 CEV )

**Evolution :** très bon répondeur a la chimiothérapie (95% de réduction)

- Patient opéré 17/04/2013 pour vérifier et réséquer la 12 eme cote flottante
- Examen anatomopathologique : sarcome d'Ewing avec remaniment kystique post chimiothérapie
- Scintigraphie osseuse 3/5/2013 : hyperfixation costale gauche de l'arc post de la 11<sup>e</sup> cote gauche
- Patient a eu une 2 eme phase de chimiothérapie + 25 séances de RTH du 4/5/2013 => 16/08/2013
- TDM thoracique de contrôle 03/01/2014 : discrète ostéolyse de la partie proximale 7<sup>e</sup> côte et de l'arc postérieur de la 12<sup>e</sup> cote gauche avec respect de la corticale

- Patient perdu de vue revient après 9 mois dans un tableau de DR + monoparésie de MIG le 15/10/2014
- TDM thoracique 16/10/2014 : extension endocanalaire de D6 a D8 avec métastase pulmonaire (processus tissulaire lytique avec atteinte de la 7<sup>eme</sup> cote)
- Patient a reçu 6 cures VIDE du 30/10/2014=> 17/03/2015 puis a été opéré le 29/04/2015 le compte rendu était le suivant :

Malade S/AG DLG IV

Incision de thoracotomie au niveau du 7<sup>eme</sup> EIC

Ouverture musculo-aponévrotique

L'exploration ne trouve pas de masse au dépend ni de la 7<sup>eme</sup> ni de la 8<sup>eme</sup> cote macroscopiquement

Exérese de la 7<sup>eme</sup> cote avec extemporané revenu normal décision d'exérese de la 8<sup>eme</sup> cote qui a été adressé a l'anapath

Toilette abondante hémostase soigneuse au SS 9 %

F.P.P.P

-TDM thoracique 19/06/2015: reliquat tumoral au niveau de la gouttière costo-vertébrale gauche et nodule pulmonaire homolatéral, fine lame d'épanchement pulmonaire gauche.exérese incomplète de l'arc postérieur de la 7<sup>eme</sup> côte

- RTH et chimiothérapie d'entretien du 23/06/2015 => 07/01/2016
- Patient est revenu le 10/03/2016 avec des douleurs thoraciques évoluant depuis 5 jours

- A la radio thorax : présence de 4 opacités au niveau de héli champ pulmonaire gauche
- Tdm thoracique 11/03/2016 : lésions tumorales d'aspect secondaire pleuro pulmonaire gauche
- Patient opéré 19/03/2016: résection des masses tumoral
- Examen Anatomopathologique : sarcome d'Ewing avec remaniement fibro-necrotique avec localisation intercostal et infiltration parenchymateuse pulmonaire Limite d'exérèse ne peuvent pas être précisé
- Patient a reçu une chiothérapie post opératoire : 03 cures VAC a partir du 21/03/2016 mais le patient n'a reçu que 2 cures et a été perdu de vu
- Le patient revient le 09/06/2016 avec a l'examen apparition de 2 nodules sur la cicatrice opératoire et une induration au niveau basithoraciue gauche de 6 cm
- 3 cures de chimiothérapie du 10/06/2016 au 22/06/2016
- L'examen après les cures : plusieurs nodules au niveau dorsal gauche
- Apparition d'une masse lombaire gauche adjacente à la cicatrice
- Cure de chimiothérapie métastatique
- A l'examen de contrôle : patient dyspnéique avec douleurs thoracique
- Masse profuse au niveau des cotes gauches
- Adénopathie de 6 cm cervicale gauche

Patient adressé à Tetouan pour une prise en charge à proximité

#### 4. Tableau récapitulatif

P	Age/sexe	Symptômes	Radiographie thoracique	TDM	Traitement	Histologie	Evolution
1	12ans F	- Douleur basithoracique -masse -fièvre et AEG	-épanchement pleural -lyse de la 9 <sup>e</sup> cote	-processus 9 <sup>e</sup> cote -réaction périostée -épanchement pleural -méta Pulmonaire	-chimiothérapie -résection complète -pas de radiothérapie	-Limites saines	-Méta pulmonaire
2	5ans M	-ATCDs de traumatisme (1an) -douleur -masse	-lyse -syndrome pariétal	-Processus 7 <sup>e</sup> cote -réaction périostée -envahissement des parties molles -envahissement endothoracique	-chimiothérapie -résection complète - radiothérapie	-Résidu tumoral de 6% -Limites saines	Rémission complète
3	13ans M	-ATCDs de traumatisme (1an) -douleur -masse	-lyse 8 <sup>e</sup> cote -envahissement endo et exothoracique	-lésion lytique -épaississement des parties molles	-chimiothérapie -résection complète -pas de radiothérapie	Absence de résidu tumoral	Rémission
4	5ans F	-masse thoracique	-lyse de la 5 <sup>e</sup> 6 <sup>e</sup> cote -opacité de tonalité hydrique du poumon gauche. -envahissement des parties molles endo et exothoracique.	-ostéolyse -destruction complète de la 5 <sup>e</sup> et 6 <sup>e</sup> cote gauche -envahissement des parties molles	-chimiothérapie -chirurgie -pas de radiothérapie		

<b>P</b>	<b>Age/sexe</b>	<b>Symptômes</b>	<b>Radiographie thoracique</b>	<b>TDM</b>	<b>Traitement</b>	<b>Histologie</b>	<b>Evolution</b>
5	12ans M	-douleur -masse -fièvre	-lyse -condensation de la 8 <sup>e</sup> cote envahissement du CDS droit	-tumeur costale -extension exo et endothoracique -hydro pneumothorax	-chimiothérapie -résection partielle -radiothérapie		Rémission complète (disparition de la masse)
6	13ans M	-douleur -toux -fièvre	-lyse des 2 <sup>e</sup> , 3 <sup>e</sup> , 4 <sup>e</sup> , et 5 <sup>e</sup> cotes gauches -opacité pariétale	-processus au niveau de l'hémithorax gauche	-chimiothérapie -chirurgie -pas de radiothérapie	-résidu tumoral estimé à 17%. -limite d'exérèse chirurgicale passée en zone tumorale.	Récidive locale et métastase (os maxillaire inférieur et tassement vertébral)
7	11ans M	-ATCDs de traumatisme -douleur -masse	-lyse costale	-masse pariétale costale -épaississement pleural -épaississement des parties molles	-chimiothérapie -résection -radiothérapie	-limites d'exérèses pathologiques	-méta cérébrale (processus clival)
8	11ans M	-douleur -fièvre -AEG	-opacité de l'hémithorax droit	-lyse costale -masse aux dépens de parenchyme pulmonaire	-chimiothérapie -chirurgie	-absence de résidu tumoral. -les limites d'exérèse sont saines.	-réduction de 70% de la masse costale après chimiothérapie d'induction.

P	Age/sexe	Symptômes	Radiographie thoracique	TDM	Traitement	Histologie	Evolution
9	13 ans M	-douleur -fièvre -dyspnée	lyse de l'arc antérieur de la 2eme, 3me, 4eme et 5eme côte gauche avec opacité pariétale medio thoracique homolatéral.	- pleurésie de grande abondance  - un nodule pulmonaire gauche  - extention endocanalaire de D6 a D8 avec métastase pulmonaire	-chimiothérapie  -résection  - radiothérapie	-remaniement fibro-necrotique avec localisation intercostal et infiltration parenchymateuse pulmonaire  Limite d'exérèse ne peuvent pas être précisé	- extension endocanalaire de D6 a D8 avec métastase pulmonaire



# 1. EPIDEMIOLOGIE

## 1.1. AGE

L'âge de nos patients à l'admission varie de 5ans à 13ans avec une moyenne de 10ans et 5mois.

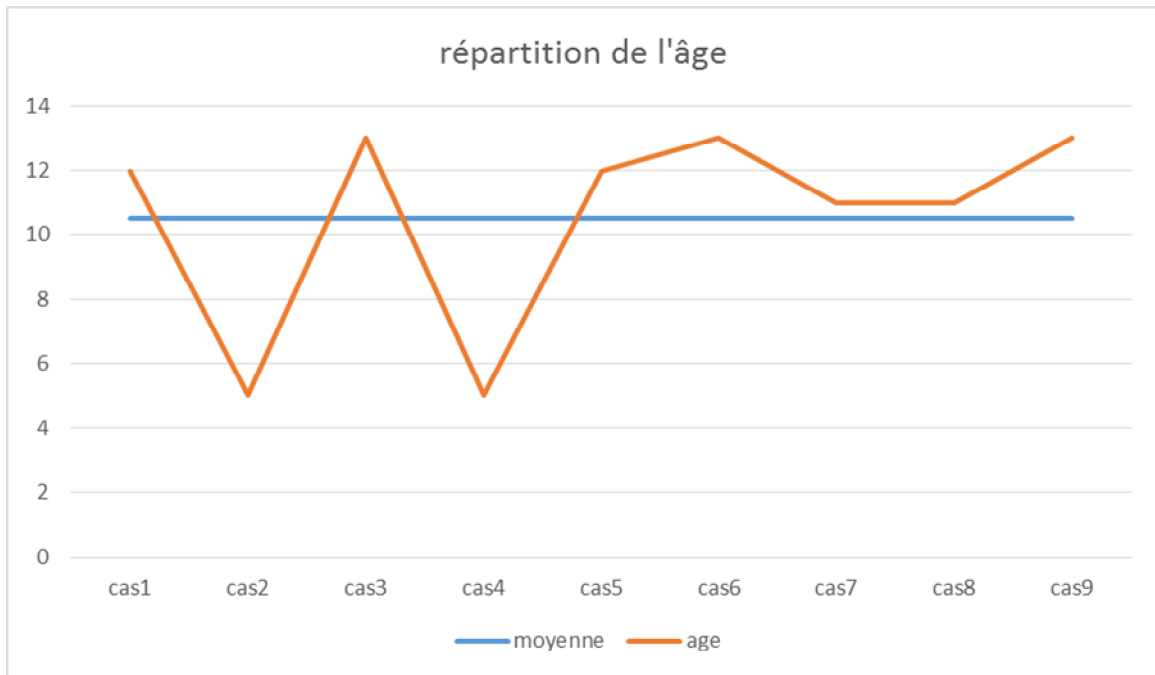


Figure 23 : répartition de l'âge de nos patients

## 1.2. SEXE:

Il s'agit de 2 filles et 7 garçons soit un sexe ratio=3,5

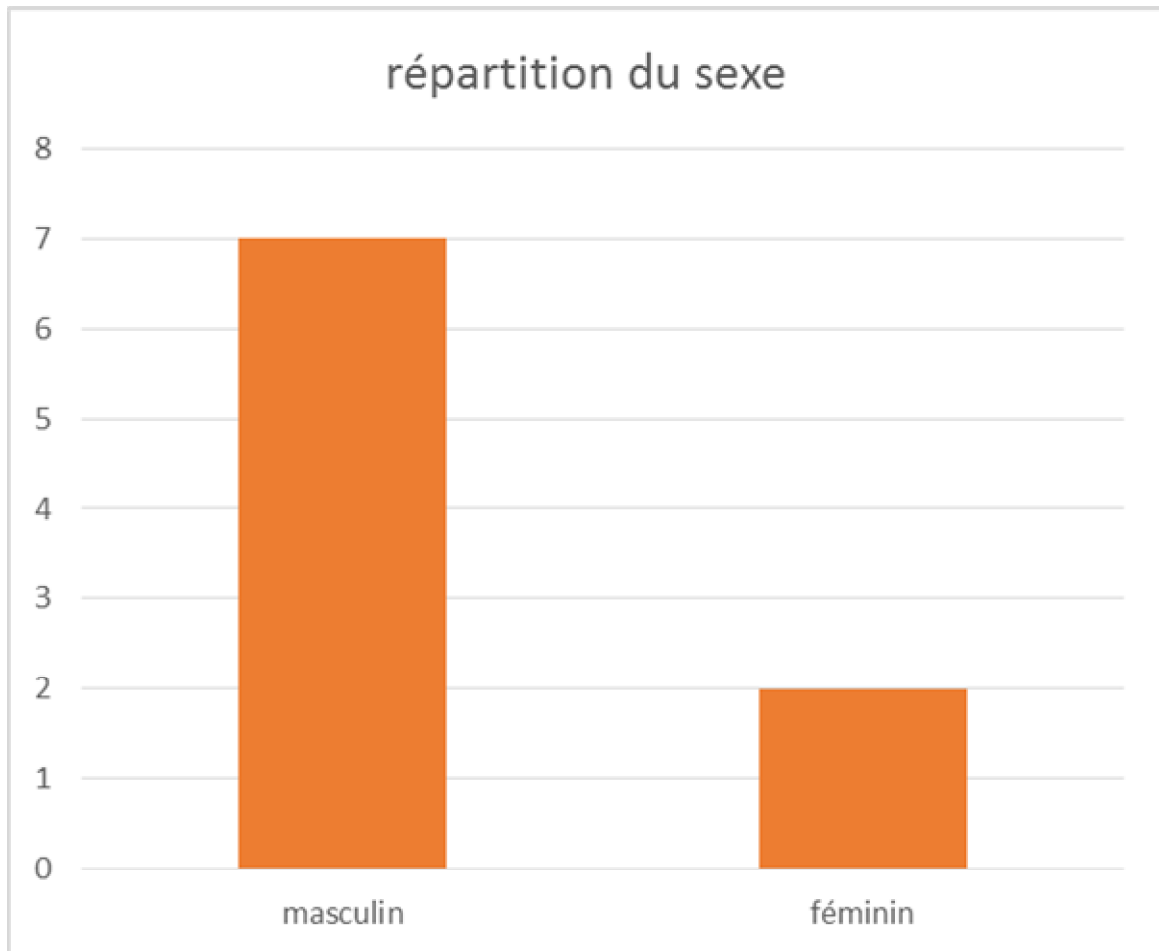


Figure 24 : répartition du sexe de nos patients

## **2. ANALYSE CLINIQUE:**

### **2.1. Le délai diagnostique :**

Il varie de 3 semaines à 1an avec une moyenne de 6mois et 3 semaines ;

### **2.2. Les signes cliniques :**

Ils étaient dominées par la douleur (8 cas soit 88%) associée à la tuméfaction (5 cas soit 55%).

D'autres signes avaient inauguré le tableau clinique (Tableau 1).

**Tableau 1: répartition des signes cliniques d'appel**

<b>Symptôme</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Pourcentage</b>
Tuméfaction isolée	1	11%
Douleur	8	88%
Association tuméfaction et douleur	5	55%
Dyspnée	2	22%
Fièvre	3	33%
AEG	2	22%

### 3. L'ETUDE RADIOLOGIQUE:

#### 3.1. Radiographie standard:

Tableau 2 : répartition des signes radiologiques

	Nombre de cas	Pourcentage
Lyse osseuse	8	88%
Lyse-Condensation	1	11%
Atteinte pleurale	8	88%
Atteinte pulmonaire	6	66%

#### 3.2. La tomодensitométrie : TDM THORACIQUE

Elle a été réalisée avant l'intervention chirurgicale chez les 9 patients soit 100% des cas.

Tableau 3 : répartition des signes tomодensitométriques

Les signes de la TDM	Nombre de patients	Pourcentage
Lyse	7	77%
Condensation	2	22%
Epaississement des parties molles	5	55%
Envahissement pleural	5	55%
Envahissement pulmonaire	6	66%

### 4. BIOPSIE DE LA TUMEUR OSSEUSE:

Elle a été réalisée chez tous les patients montrant le diagnostic de sarcome d'Ewing costal. Trois cas ont nécessité une immunohistochimie pour confirmer le diagnostic;

## **5. BILAN D'EXTENSION:**

### **5.1. Scintigraphie osseuse au technetium99:**

Réalisée chez tous les patients, et n'a pas montré de localisation secondaire chez aucun de nos patients traités.

### **5.2. La ponction sternale :**

Réalisée chez tous les patients et a été normale dans la totalité des cas.

### **5.3 La biopsie ostéo-médullaire**

Réalisée également chez tous les patients et n'a objectivé de cellules malignes au niveau du tissu hématopoïétique chez aucun patient.

### **5.4. TDM cérébrale :**

Elle a été réalisée chez un patient qui présentait une diplopie; elle a retrouvé des métastases cérébrales à savoir un processus lésionnel de la base du crane de siège clival en faveur d'une localisation secondaire du sarcome d'Ewing.

### **5.5 Echographie thoraco-abdominale :**

Effectué chez tous les patients pour rechercher un épanchement pleural minime ou dans le cadre du bilan d'extension à la recherche de métastases abdominales.

## **6. TRAITEMENT :**

Le traitement du sarcome d'Ewing repose sur une chimiothérapie et une résection chirurgicale avec ou sans radiothérapie pour le contrôle local de la tumeur.

### **6.1 Traitement général :**

#### **6.1.1. Chimiothérapie néo adjuvante :**

La chimiothérapie pré opératoire a été réalisée chez tous nos patients :

- 8 selon le protocole Saint Jude Memphis associant cyclophosphamide à raison de 150mg /m<sup>2</sup> de J1 à J7 et adriamycine 35mg/m<sup>2</sup> à J8. Ces cures se renouvellent à J1, J15, J29, J50, J71 en principe.
- Et un patient selon le protocole Ewing 99 :

#### **6.1.2. Evaluation préopératoire de la réponse à la chimiothérapie d'induction :**

8 nos patients ont reçu 5 cures d'Endoxan et d'Adriamycine en préopératoire

1 patient a eu 8 cures de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et etoposide en alternant (3 IVE 2 IVA 3 CEV ).

La régression tumorale jugée sur les informations cliniques et les mensurations centimétriques, a été observée chez 5 patients

#### **6.1.3. Chimiothérapie post opératoire :**

Elle a été réalisée chez tous nos patients, soit 100% des cas, on a utilisé l'association :

- 8 patients ont eu :
  - Vincristine et Actinomycine à raison de 11 cures, suivies de 6cures d'Endoxan + Adriamycine selon le protocole de Saint Jude Memphis.
  - Deux patients n'ont pas terminé leurs cures de chimiothérapie post-opératoire après chirurgie conservatrice, il est revenu avec récurrence locale et métastatique.
- 1 patient a eu :
  - 8 cures de chimiothérapie associant vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et etoposide en alternant (3 IVE 2 IVA 3 CEV )

## **6.2. Traitement local :**

### **6.2.1. Traitement chirurgical :**

La résection a donc intéressé toute la côte qui a été désarticulée du rachis en arrière et du cartilage en avant avec l'espace intercostal sus- et sous-jacent. L'exérèse a été carcinologique chez 5 patients soit 62.5% des cas

Résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse tumorale et évaluation de la réponse histologique à la chimiothérapie d'induction : Les limites d'exérèse ont été étudiées en anatomie pathologique chez tous nos patients :

- Saines dans 7 cas soit 77%
- Envahies par la tumeur chez un patient soit 12.5%
- Non précisées chez un patient

### **6.2.2. Radiothérapie :**

4 patients ont bénéficié d'un complément de radiothérapie :

Deux patients l'ont reçu pour résidu tumoral à l'exérèse avec une dose de 45gy en 25 séances avec boost de 14gy en 8 séances

Deux patients en ont bénéficié pour un volume résiduel avec une dose de 60 GY sur 54jours à raison de 2GY / Séance

### **6.2.3. Surveillance post opératoire :**

Elle est réalisée dans le but de détecter une éventuelle complication chirurgicale, d'une récurrence locale ou d'une métastase à distance. Cette surveillance a été basée sur un examen clinique attentif et des radiographies pulmonaires répétées tous les 2 mois les deux premières années puis en fonction des symptômes. En cas de suspicion de métastases un bilan radiologique a été demandé. Le recul thérapeutique a pu être évalué chez 5 patients les autres ont été perdus de vue.

## **6.3. Récurrence locale :**

Survenue chez deux patients pour motif de non poursuite de la chimiothérapie post opératoire :

- Après un délai de 7 mois après l'arrêt du traitement pour le premier
- Après un délai de 9 mois après arrêt du traitement pour le deuxième

## **6.4. Métastase à distance :**

### **6.4.1. Pulmonaires :**

Chez 5 patients on a noté une métastase pulmonaire soit 62.5% des cas

Chez 2 patients on a noté une disparition totale des lésions sur la TDM thoracique sous chimiothérapie et chirurgie.

Dans deux cas il y'a eu association de métastases pulmonaires et rachidiennes.

#### **6.4.2. Autres :**

Dans un cas on a noté des métastases cérébrales avec un processus de la base du crane de siège clival dont le diagnostic a été confirmé par une biopsie trans narinaire. Un cas de métastases au niveau de l'os maxillaire inférieur en association avec celles rachidiennes.

#### **6.4.3. La survie :**

##### **6.4.3.1. La survie globale :**

44% de nos patients sont toujours en vie soit 4 cas, les 4 sont en rémission complète

3 perdus de vue

##### **6.4.3.2. La survie sans maladie :**

44% de nos patients toujours en vie survivent en rémission complète

##### **6.4.3.3. La survie avec maladie :**

3 patients ont présenté une évolution défavorable avec métastases locales ou à distance,



## *Discussion*

# 1. EPIDEMIOLOGIE

## 1.1 Fréquence

Les tumeurs osseuses primitives malignes représentent environ 0.2% de l'ensemble des cancers humains et 10 % des tumeurs de l'enfant et de l'adulte jeune et ils sont la 3<sup>ème</sup> cause de mortalité après les leucémies et les tumeurs cérébrales (1)

Le sarcome d'Ewing est une tumeur rare, elle est la 2<sup>ème</sup> tumeur osseuse maligne la plus fréquente après l'ostéosarcome (2)(3)

L'étude EURO CARE-5 recense 2728 enfants atteints de sarcome osseux entre 1999 et 2007 dont 54% sont des sarcomes d'Ewing

L'incidence du sarcome d'Ewing n'a pas changé ces 30 dernières années (4)

On décrit 80 nouveaux cas par ans en France et 233 nouveaux cas par ans aux Etats Unis dont 15% à 20% ont une localisation costal (5)

Le sarcome d'Ewing costal représente 33 % des tumeurs malignes des côtes et 10 % des toute les tumeur primitives des cotes (6)

Selon le registre des cancer de la Tunisie le sarcome d'Ewing représente 49% des cancers pédiatrique durant la période 1997-1999 et seulement 20% durant le période 2004-2006 (7) cela est due au développement des techniques immunohistochimie ce qui a permis ainsi le reclassement des histologique de ces tumeurs

Selon le registre des cancer de Rabat le sarcome d'Ewing représente 25% des cancers de l'enfant en 2005(8)

## 1.2. Age

Le sarcome d'Ewing touche préférentiellement l'enfant et l'adulte jeune, environ 80 % des patient ont moins de 20 ans avec un pic d'incidence dans la 2<sup>ème</sup> décennie de vie (9)

La moyenne d'âge est estimé à 11.8 ans (10)

D'après "Surveillance, Epidemiology, and End Results Program" une étude sur 3165 patient atteint du sarcome d'Ewing de 1975 jusqu'à l'an 2000 , la tranche d'âge la plus atteinte se trouve entre 10 et 20 ans (11)

**Tableau 4: Incidence du sarcome d'Ewing sur les sujet < 30 ans**

	<5	5-9	10-14	15-19	20-24	24-29	Total
Nombre de patient atteint	115 (3.6%)	472 (14.9%)	882 (27.8%)	930 (29.4%)	398 (12.6)	368 (11.7)	3165

Ainsi le sarcome d'Ewing est une pathologie fréquente chez l'enfant et rare chez l'adulte.

Selon la série G. Ahmed, sur 22 patients atteints du sarcome d'Ewing costal L'âge médian était de 8.5 ans (12)

Dans la série S.S. Qureshi, de 2004 à 2011, 37 patient atteints par le sarcomes d'Ewing costal la moyenne d'âge était de 12 ans (5-24 ans) (13)

Au cours de l'étude de B. Widhe, 26 patients avec un sarcome d'Ewing costal ,l'âge médian était de 16 (6-26 ans) (14)

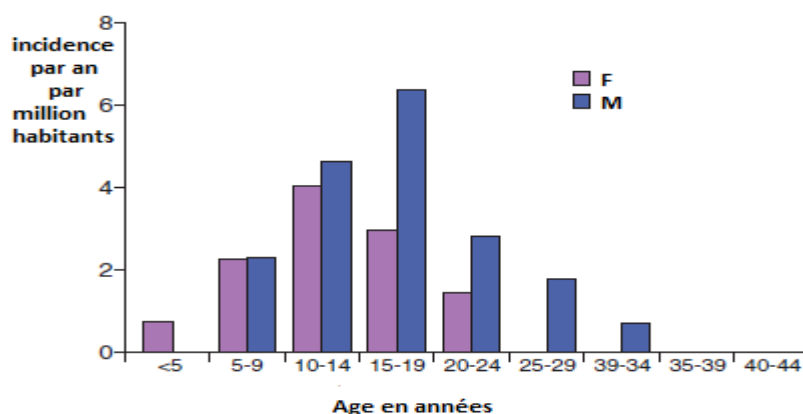
**Tableau 5 : Répartition de l'âge des malades selon différentes séries**

	Nombre de cas	Moyenne d'âge
G. Ahmed et al	22	8.5 ans (0.6-16 ans)
S.S. Qureshi et al	37	12 ans (5-24 ans)
B. Widhe et al	26	16 ans (6-26 ans)
Notre série	9	10.6 ans (5-13 ans)

Il existe aussi des formes de sarcome d'Ewing costal congénitale (15)

### 1.3. Sexe

Il y a une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.25 (16)



**Figure 25 : incidence du sarcome d'Ewing selon l'âge (11)**

Dans la série G. Ahmed, le sexe ratio était de 1.2 (12)

Dans la série S.S. Qureshi, le sexe ratio était de 1.46 (13)

Dans la série B. Widhe, le sexe ratio était de 1.6 (14)

Dans notre série nous avons retrouvé une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 3,5 Ceci ne rejoint pas les données des autres séries avec un sex-ratio de 1,3 à 1,5

## 1.4. Ethnie

Le sarcome d'Ewing est plus répandu chez la race blanche (17)

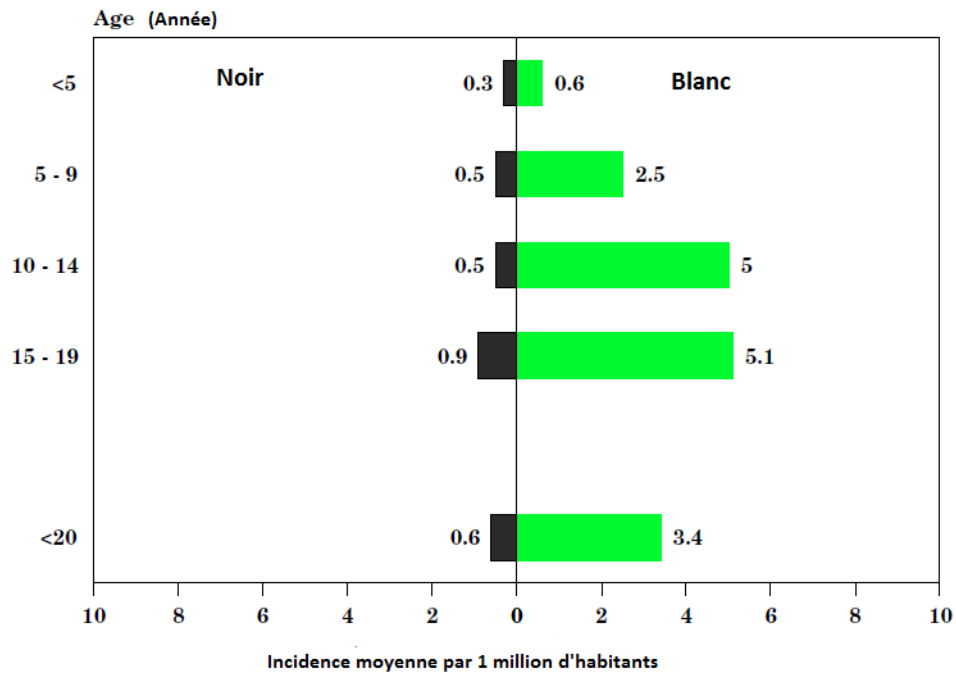


Figure 26 : incidence du sarcome d'Ewing selon l'ethnie (11)

Chez les sujets blancs l'incidence est 6 fois plus élevée que chez leurs homologues de race noire (18) et il est extrêmement rare chez les asiatiques et les afro-descendants (2)(3)

## 2. ETIOLOGIE

Les patients atteints d'un sarcome d'Ewing semblent avoir une incidence accrue d'anomalies congénitales.

L'association entre sarcome d'Ewing et la hernie congénital en particulier inguinal a été décrite dans la littérature (19).

Une méta analyse a confirmé cette association, avec un odds ratio de développer le sarcome d'Ewing de 2,8 pour les enfants atteints de hernies congénitale par rapport avec les enfants sans hernies congénitale ceci revient à l'origine foetal commune des deux entité qui est le neuroectoderme (20)

Une origine environnementale a été mise en évidence dans une méta analyse (21), en effet l'exposition parentale au fertilisants pesticides solvants poussière de bois dans un milieu d'agriculture augmente le risque du sarcome d'Ewing (22)

## 3. LOCALISATION

Le sarcome d'Ewing a une localisation préférentielle pour les os long et le pelvis, touché dans 60% des cas, l'atteinte costale vient en 3 eme position (10-15%) (23) (24)

**Tableau 6 : les différentes localisations du sarcome d'Ewing sur le squelette (25)**

<b>Localisation</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
Pelvis	24.7%
Fémur	16.4%
Cote	12.1%
Tibia	7.6%
Péroné	6.7%
Humérus	4.8%
Omoplate	3.8%

Par contre dans une série effectuée au Service D'Hématologie et D'Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Rabat la localisation costal était la plus fréquente après la localisation au niveau du bassin (26)

Dans la série de Widhe, sur 24 patients 12 ont une localisation sur les côte de hémothorax droit et 12 sur les côtes de hémothorax gauche

Dans la série de patients atteints du sarcome d'Ewing costal mené par Ozaki (27), les côtes supérieurs (1-4) sont moins atteintes que les côtes médiane et inférieurs (5-12) 11 contre 20 par contre la partie antérieur ou latéral est atteinte de la même fréquence que la partie postérieur 16 pour 15 Ceci rejoint les donnée trouvé chez nos patients avec 2 patients avec atteinte des côtes supérieurs et 7 avec atteinte des côtes inférieurs, par contre on a aussi trouvé que la partie antérieur ou latéral de la côte est beaucoup plus atteinte que la partie postérieur avec 6 cas contre 3

## **4. ETUDE CLINQUE**

### **4.1. Délais diagnostic**

Dans notre étude, le délai moyen de consultation, était de 6,75 mois avec des extrêmes de 3 semaines et 12 mois. Ce délai est similaire à celui de la littérature, qui est de 7 mois dans la série de M Haimi (28) et de 6.5 mois dans la série de (28) et se rapproche de certaine étude comme celle de Bacci où le délai est de 4.5 mois (29).

Ce délai est dû au caractère intermittent de la douleur et a l'imagerie normale au stade précoce de la maladie

Le retard de diagnostic chez nos patients pourrait s'expliquer par les difficultés d'accès aux services de soins pour certains patients (des malades

viennent du milieu rural), ainsi que par la sémiologie non spécifique des tumeurs osseuses malignes source de méconnaissance du diagnostic : plus de la moitié des patients avaient consulté avec des prescriptions médicales symptomatiques (antalgiques, anti inflammatoires) à l'aveugle sans prescription de bilan radiologique au préalable.

## **4.2. La douleur**

C'est le symptôme le plus précoce et le premier motif de consultation (30)

Elle est d'intensité croissante et progressivement invalidante, localisée à la zone tumorale le plus souvent( les douleurs thoracique évoque une lésion costal), d'apparition nocturne dans au moins un quart des cas, Elle est rattachée dans 20 % des cas à un traumatisme antérieur (24) (31)

Donc ce qu'il faut en conclure c'est que les douleurs osseuses inexplicées de l'enfant et les douleurs post traumatiques persistantes doivent être impérativement explorées

Dans notre série 88% présentaient une douleur

## **4.3 Tuméfaction**

La tuméfaction avec perception d'une masse, qui peut être dur tendu d'aspect inflammatoire locale, résultant de l'extension de la tumeur est observée dans 61 à 70% des cas témoin de l'importance de l'atteinte des parties molles, en particulier au niveau des os plats. Cette tuméfaction n'est pas constante ni spécifique des tumeurs malignes. Elle accompagne la douleur dans 50% des cas (24,32)(33)

Dans notre série 1 seul patient présentait une tuméfaction

## 4.4 Signe Généraux

L'altération de l'état général un élément pronostique péjoratif mais rare (<10% des cas) apparaît après un certain temps d'évolution. (34)

La fièvre est rare, elle oscillant autour de 38°C a été retrouvée dans la littérature dans 21% des cas, jointe aux signes locaux ils peuvent simuler une lésion osseuse infectieuse ou inflammatoire et retarder la prise en charge thérapeutique, associé à l'altération de état général évoque volontiers la présence de métastases,.(29,35,36)

Perte de poids

Dans notre série 2 patients avaient un état général altéré et 3 avaient de la fièvre

## 4.5. Autres symptômes

Le sarcome d'Ewing costale peut se manifester aussi par des troubles respiratoires comme la dyspnée ou par un épanchement pleural ou bien des signes neurologiques comme la paresthésie (30)(37)

Dans notre série, une dyspnée a été présente chez deux patients, un épanchement pleural chez 1 cas et 1 cas présente une paresthésie

**Tableau 7 : les différentes manifestations de sarcome d'Ewing costal dans différentes séries**

Série	Douleur	Tuméfaction	Signe généraux	Symptôme respiratoire
B.Widhe((30)	22	11	3	6
C.Saenz ((38)	12	7	0	1
DANIEL J((39)	32	18	0	0
Kinderspital SA (40)	33	21	10	3
Notre série	8	1	3	2

## **5. ETUDE RADIOLOGIQUE**

L'imagerie est essentielle pour le diagnostic, le bilan d'extension, l'évaluation thérapeutique et la détection des rechutes.

### **5.1. La radiographie standard**

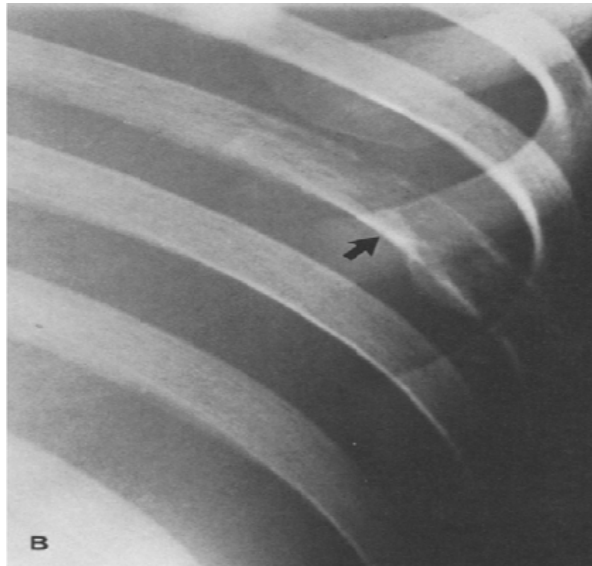
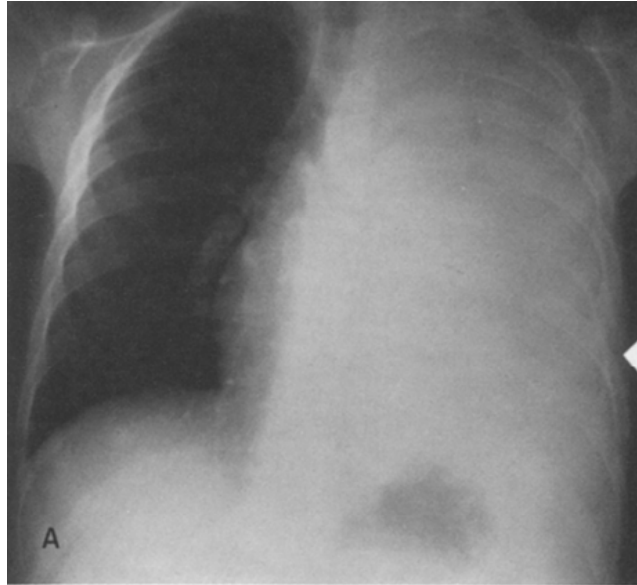
C'est l'examen complémentaire le plus facile, le plus accessible et le moins chère pour la détection des anomalies du squelette, elle peut constituer un élément déterminant dans la découverte du diagnostic. Elle est cependant peu sensible, notamment pour les lésions du squelette axial et sous-estime l'extension tumorale locale.

Sur une radiographie standard le sarcome d'Ewing costal montre une lésion costale mal définie souvent par une masse extra pleurale excentrée par rapport à la côte, avec ostéolyse et réaction périostée spiculée ou lamellaire.

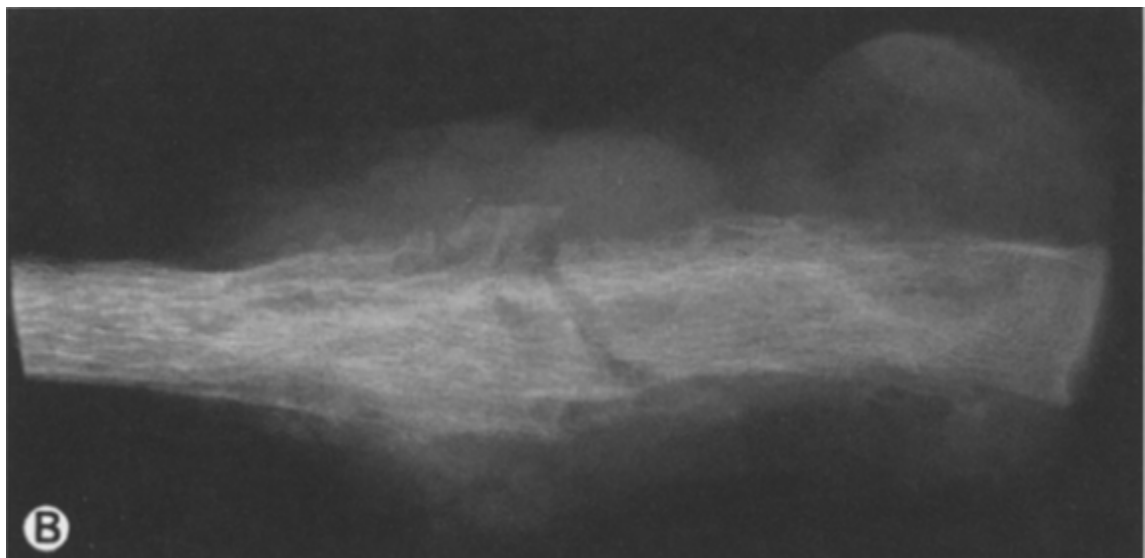
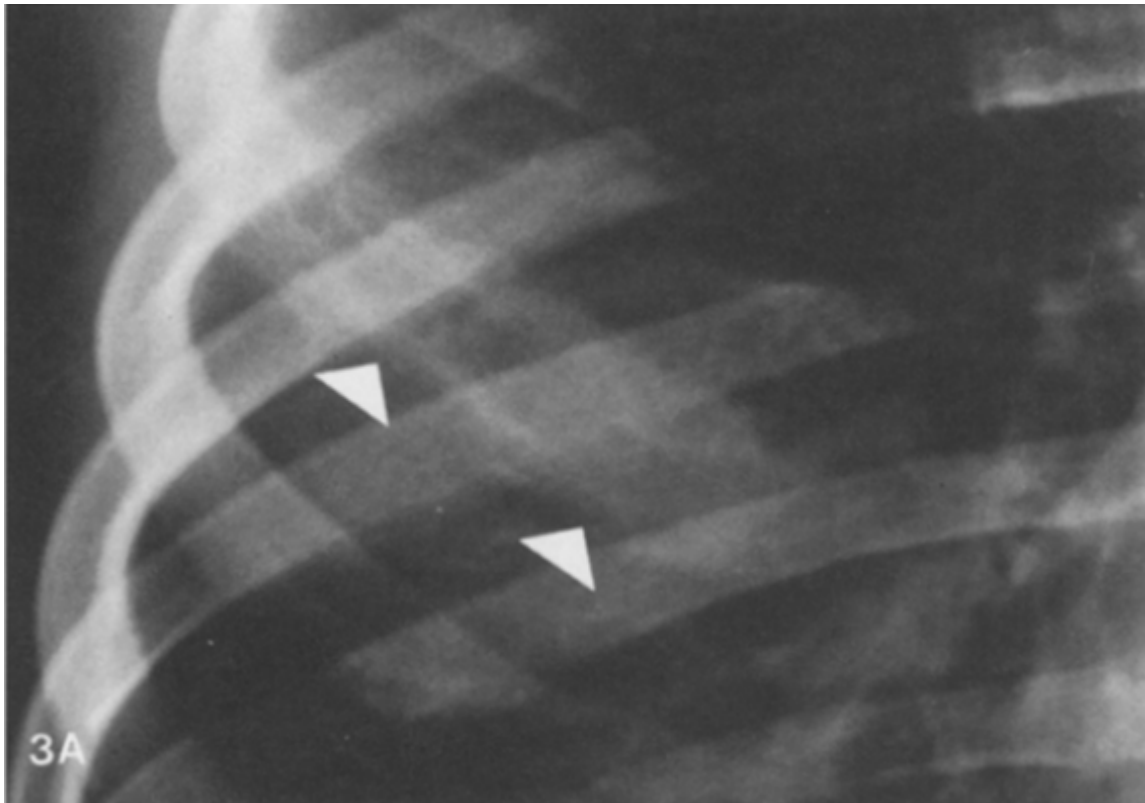
Cette lésion, originaire de la médullaire osseuse, peut-être à prédominance ostéolytique dans 80% des cas ou à prédominance sclérotique ou une association des deux (40).

La réaction périoste est uni ou pluri lamellaire dite en « bulbe d'oignon », est moins fréquente sur les côtes qu'au niveau des os longs ce qui prédomine aux niveaux des côtes c'est la volumineuse masse des parties molles supérieures à 10 cm et englobant la côte (41).

Le sarcome d'Ewing costal pénètre rapidement dans la cortical formant ainsi une masse tissulaire molle, la croissance de cette masse va être intra thoracique et non pas dans la paroi thoracique (42).



**Figure 27 : a : Radiographie du thorax de face montrant une déviation médiastinale à droite par épanchement pleural avec lésion lytique de la 7 eme côte (flèche blanche)  
b : Radiographie thorax de face lésion ostéolytique de la 7 eme cote gauche avec réaction périosté (flèche noir) (42)**



**Figure 28 : a : lésion destructrice dans la partie antérieure de la 4<sup>ème</sup> côte droite (tête des flèches)  
b : réaction périosté sur la pièce de résection opératoire(42)**

## **5.2. Tomodensitométrie thoracique (TDM) (37,42)**

La TDM complète l'imagerie standard par ses coupes axiales et son contraste élevé, notamment pour les os plats et les os courts

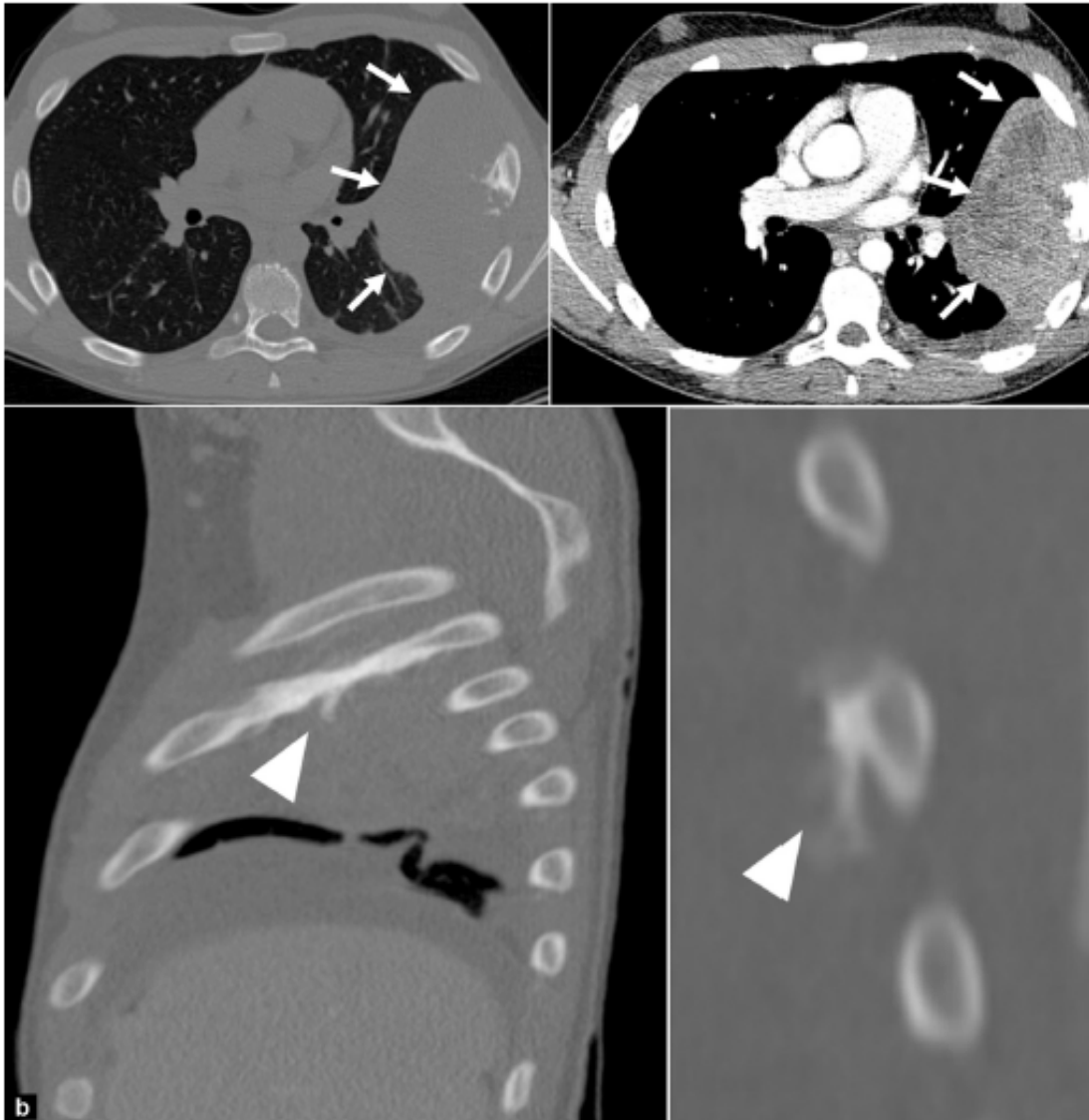
Elle permet de mieux apprécier le volume tumoral en particulier au niveau du pelvis et des côtes, d'évaluer la structure de l'os avec une grande précision, de mieux analyser la matrice osseuse, l'étendue de l'ostéolyse et les caractéristiques des appositions périostées, une éventuelle lyse de la corticale et le degré d'envahissement des parties molles

Elle permet aussi l'évaluation des lésions osseuses cachées par la masse de tissu mou inaccessible par radiographie standard

La TDM permet aussi l'évaluation des métastases surtout si elles sont couplées à des injections du technetium Tc-99m (43)

La TDM est plus intéressante dans les lésions des côtes où la masse des parties molles contraste avec le parenchyme pulmonaire

Dans notre série la TDM a été pratiquée dans tous les cas



**Figure 29 : tomodensitométrie en fenêtrage osseux et partie molles montrant un syndrome de masse tissulaire extrapleurale (flèches), excentré par rapport à la côte avec ostéolyse et réaction périostée spiculée (têtes de flèches )(44)**

### 5.3. IRM (45-47)

Le caractère non invasif et non irradiant de l'IRM, le contraste élevé entre les tissus sains et la lésion, la possibilité d'obtenir de multiples plans de coupes dans les trois plans de l'espace sans déplacer le patient, fait que l'IRM est actuellement l'examen de première intention après les radiographies standards dans la prise en charge des tumeurs malignes osseuses en général et des tumeurs d'Ewing en particulier

Elle constitue l'examen de référence dans le bilan d'extension locorégional.

Elle réalise l'examen morphologique de la tumeur et des structures adjacentes à la recherche de skip-métastase (localisation tumorales au niveau du même os séparée de la tumeur initiale par de l'os sain)

L'IRM doit être réalisée chaque fois que possible avant la biopsie chirurgicale car l'interprétation des clichés étant perturbée après la biopsie à cause de l'hématome et de l'œdème.

Sur les images pondérées en T1 le sarcome d'Ewing costal a un signal hypo-intense hétérogène avec des plages d'hémorragie hyper-intense

Sur les images pondérées en T2 le sarcome d'Ewing costal a un signal hyper-intense hétérogène par rapport aux muscles voisins non envahi mais on peut trouver un signal hypo-intense en T2 car les plages sclérotiques éventuelles sont à l'origine d'une baisse du signal T2

Après injection de Gadolinium la lésion se rehausse, à l'exception des portions nécrotiques

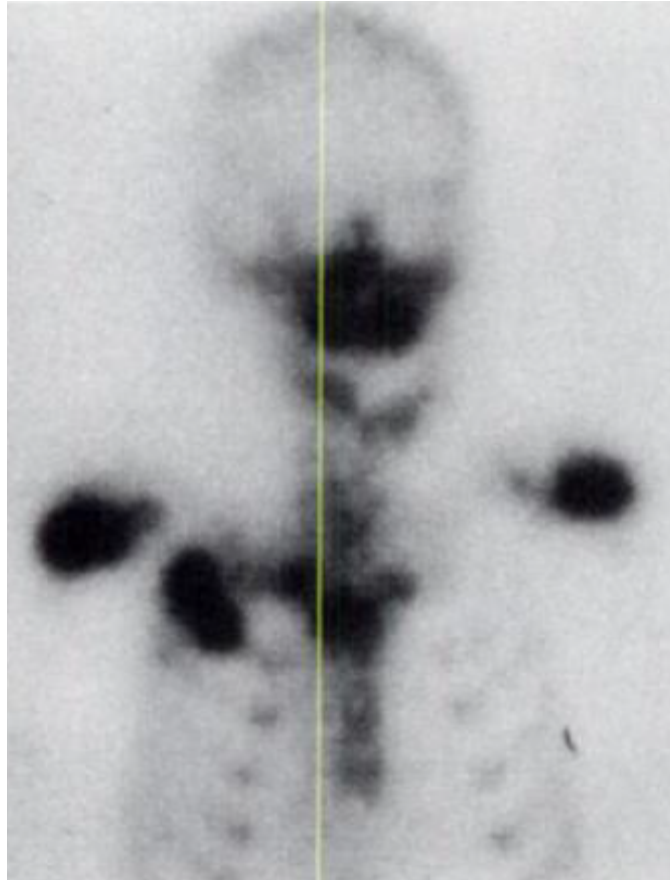
Aucune IRM n'a été réalisée pour nos patients pour des raisons purement techniques et économiques

## 5.4. Scintigraphie

Le sarcome d'Ewing costal se présente comme une lésion hyperfixante sur la scintigraphie osseuse en raison de l'augmentation de la vascularisation tumorale et la néoformation osseuse Néanmoins, une lésion hypofixante, froide, peut être vue et elle correspond alors à une forme agressive de la tumeur avec une croissance très rapide et une réaction osseuse minime.(48)

La scintigraphie n'est pas spécifique pour la détection du sarcome d'Ewing car les traumatismes et les infections osseuses peuvent engendrer un résultat du test positif

La scintigraphie est plus sensible dans la détection des métastases dans le sarcome d'Ewing mais elle est moins sensitive que les autres explorations radiologiques dans les métastases pulmonaires (49)



**Figure 30: la scintigraphie osseuse montre une hyperfixation au niveau de la côte atteinte(50)**

Selon McLean et Murray (51) le portrait-type scintigraphique du sarcome d'Ewing costal associe :

- Une hyperfixation intense,
- Une répartition globalement homogène,
- Une déformation modérée des contours de l'os hôte,
- Des limites scintigraphiques de la tumeur imprécises

Le SE ne produit pas de matrice osseuse, le mécanisme de fixation en SO serait en rapport avec la réaction osseuse périlésionnelle et non pas en rapport avec la lésion en elle-même (contrairement à l'ostéosarcome).

## **6. LA BIOLOGIE :**

Il n'y a pas de marqueur biologique spécifique du Sarcome d'Ewing. Des signes biologiques en rapport avec les phénomènes inflammatoires sont observés : une VS accélérée, une hyperleucocytose ou une anémie modérée.

Un taux élevé des LDH est également noté. Il est corrélé à la masse tumorale et à une forte évolutivité. (52)

## **7. BIOPSIE OSSEUSE**

La suspicion radio clinique de tumeur osseuse maligne nécessite une approche anatomopathologique rigoureuse pour obtenir un diagnostic positif.

L'examen essentiel à envisager est la biopsie par aspiration fine à l'aiguille ou la biopsie chirurgicale.

La biopsie doit obéir à des règles strictes quel que soit la technique :

- Elle doit être réalisée par l'équipe qui prend en charge le patient pour l'exérèse chirurgicale. .
- L'hémostase doit être soignée.
- Le siège du prélèvement doit être orienté par l'imagerie sans quoi des artefacts dus à un œdème de la nécrose ou un hématome peuvent apparaître et compliquer la lecture des clichés en surévaluant les dimensions de la tumeur.
- Le drain doit sortir par la cicatrice ou à proximité afin que son trajet puisse être réséqué ultérieurement.

- La cicatrice de la biopsie doit être enlevée en bloc avec la tumeur de même pour la cicatrice de biopsie percutanée.
- Le prélèvement doit être suffisant pour permettre une bonne étude histologique et doit comporter du matériel frais stérile et congelé pour les analyses immédiates de cytogénétique (caryotype) et différés (transcrit de fusion).

### **7.1. Ponction biopsie percutanée (53)(54)**

Elle est réalisée en ambulatoire, sous control radiologique, à l'aide d'une aiguille de tru-cut qui procure des « carottes » de tissu pathologique.

Elle a pour inconvénients :

- Le prélèvement de faible volume d'où un grand risque d'être non concluant (20%)
- Un risque élevé d'erreur diagnostique si la maladie n'a pas le même aspect d'un endroit à l'autre.
- L'ensemencement du trajet de biopsie, non repérable ultérieurement, entraîne un risque important de récurrence locale.

D'autre part cette méthode trouve son intérêt dans :

- Les localisations où l'abord chirurgical n'est pas anodin : corps vertébral.
- Rechercher la confirmation d'un diagnostic pratiquement certain, évoqué sur l'imagerie, en particulier dans les métastases de carcinome et dans les tumeurs osseuses primitives homogènes comme dans le sarcome d'Ewing
- La confirmation d'une suspicion de récurrence locale.

Elle permet de poser le diagnostic de malignité dans plus de 80% des cas. Toutefois, Il ne permet pas toujours une analyse cytologique ou histologique complète(en particulier pour l'immunohistochimie, la biologie moléculaire, la cytogénétique ou la microscopie électronique) (55)

Cette technique n'a pas été réalisée dans notre série.

La complication la plus redoutée de cette technique est le pneumothorax

Les mouvements de la paroi thoracique au cours de la respiration et l'orientation oblique de la côte rendent le placement intra osseux de l'aiguille dans une cavité intramédullaire aussi petit très difficile c'est pour ça qu'elle doit être réalisé par un praticien expérimenté (56)

## **7.2. Biopsie chirurgicale « à ciel ouvert » (57)**

Elle reste la méthode de référence pour le diagnostic des tumeurs osseuses primitive

C'est le mode de prélèvement le plus performant avec un risque de biopsie non contributive de 7 % seulement.

La voie d'abord doit être bien réfléchi afin de pouvoir l'exciser ultérieurement en monobloc avec la pièce de résection tumorale. Les vaisseaux et les nerfs ne doivent pas être exposés.

La localisation de la tumeur sera définie par l'imagerie. Une quantité suffisante de tissu doit être prélevée et non seulement son extension dans les parties molles.

Elle doit être dirigée dans les zones lytiques, reflétant l'évolutivité tumorale. Le tissu doit être prélevé sans l'écraser en vérifiant qu'il a une allure pathologique.

Dans notre série, la biopsie a été chirurgicale chez tous les patients. Elle a permis de confirmer le diagnostic de la tumeur d'Ewing.

### **7.3. Complication de la biopsie**

La biopsie osseuse n'est pas dénuée de complications: l'hémorragie, l'infection, les fractures pathologiques, la dissémination et la poussée évolutive, sont des complications de fréquence variable qui nécessitent la prudence dans le geste.(54)

## **8. ANATOMOPATHOLOGIE**

### **8.1 Le rôle du pathologiste**

Le pathologiste joue un rôle central dans la prise en charge du sarcome d'Ewing. Le diagnostic repose sur la confrontation des données cliniques, de l'imagerie (radiographie standard, tomodensitométrie [TDM], imagerie par résonance magnétique), des données macroscopiques et des données microscopiques.

La collaboration avec les cliniciens et les radiologues lors de réunions multidisciplinaires pour assurer un diagnostic et un traitement de qualité, est indispensable.

#### **8.1.1. Matériels diagnostiques :**

- Microscopie conventionnelle.
- Etude cytogénétique
- Biologie moléculaire par RT-PCR et /ou hybridation in situ par fluorescence sur cellule en interphase

#### **8.1.2. Gestion du matériel biopsique**

##### **8.1.2.1. Congélation des prélèvements (58)**

En matière de tumeurs osseuses, toute lésion doit être adressée au laboratoire d'anatomie pathologique à l'état frais, car il est indispensable pour pouvoir mettre en évidence la translocation spécifique (par technique FISH ou RT-PCR).

Un des problèmes posé par la pathologie osseuse est que l'analyse morphologique passe par une étape de décalcification qui endommage les acides nucléiques et qui limite l'analyse en biologie moléculaire.

Pour cette raison, à défaut de décalcifiant qui préserve les acides nucléiques, il est indispensable d'avoir un tissu tumoral frais pour effectuer un diagnostic.

#### **8.1.2.2. Fixation (59)**

De la qualité de la fixation va dépendre la qualité de l'analyse morphologique. Le délai moyen de fixation nécessaire avant décalcification est d'au moins 12 heures pour les micros biopsies, 24 heures pour les biopsies chirurgicales.

Le fixateur usuel sera le formol tamponné à 10 % qui permet de limiter la dégradation des acides nucléiques et de permettre une étude morphologique correcte. Le formol zinc est une autre alternative.

Ce fixateur n'altère pas les acides nucléiques et entraîne moins d'artéfacts de rétraction que le formol tamponné à 10 %.

#### **8.1.2.3. Décalcification (60)**

Les décalcifiants acides sont d'action rapide. Les décalcifiants comme l'acide nitrique et l'acide chlorhydrique sont déconseillés car ils induisent une dégradation très forte des acides nucléiques, limitant les études moléculaires, mais aussi les études immuno-histochimiques.

Les décalcifiants à base d'acide formique sont d'action rapide mais entraînent souvent une dégradation moindre des acides nucléiques. L'EDTA est un chélateur de calcium qui peut être utilisé comme décalcifiant (0,5m EDTA à 10 %, PH 7,4).

L'inconvénient majeur de l'EDTA est sa lenteur de décalcification.

Il paraît cependant être le décalcifiant adéquat pour les études moléculaires sur tissus fixés, décalcifiés et inclus en paraffine

## **8.2. La démarche diagnostique du pathologiste (61)**

L'analyse anatomopathologique est une étape décisive dans la prise en charge d'un patient porteur du sarcome d'Ewing costal.

Elle consiste en l'examen des prélèvements de la tumeur afin d'en déduire le maximum d'informations, et permettre de :

- Classer la tumeur,
- Définir son agressivité,
- Sélectionner le traitement le plus adapté.

D'après la classification OMS 2002, il s'agit de tumeurs malignes à cellules rondes qui présentent des degrés variables de différenciation neuroectodermique.

Le sarcome d'Ewing est la tumeur la plus indifférenciée, le neuroépithéliome la tumeur la plus différenciée. Ces tumeurs sur expriment le gène MIC2 et sont caractérisées par une translocation chromosomique t (11;22) (q24;q12) qui implique les gènes EWS/ETS, ou l'une de ses variantes, plus rare.

L'histogénèse de ces tumeurs reste encore indéterminée.

Des travaux récents ont montré que le sarcome d'Ewing serait plutôt développé à partir des cellules souches mésenchymateuses

Rôle du pathologiste dans l'évaluation du pronostic :

L'évaluation du pronostic se fait sur la pièce de résection chirurgicale. La réponse au traitement peut déjà être appréciée sur l'imagerie, avant la résection. Elle sera définitivement étudiée par l'examen macroscopique et microscopique

### **8.2.1. Analyse de la pièce de résection :**

Avant l'envoi de la pièce opératoire le chirurgien doit orienter la pièce opératoire préciser ces rapport anatomique et l'accompagner des documents radiologiques

. L'anatomopathologiste doit effectuer :

-Examen macroscopique :

Immédiatement après l'intervention, le pathologiste récupère l'intégralité de la tumeur prélevée par le chirurgien et l'examine à l'œil nu, à l'état frais, avant de la conserver dans du formol.

Cet examen permet au pathologiste de recueillir certaines informations importantes pour l'évaluation du pronostic vital du patient, c'est-à-dire :

- Sa taille,
- Sa limitation,
- Le potentiel évolutif de la tumeur,
- La localisation exacte de la tumeur par rapport aux tissus normaux,
- La présence de nécrose.

L'analyse macroscopique est, par ailleurs, une étape essentielle pour évaluer au mieux l'état des marges chirurgicales et définir si celles-ci sont dépourvues de cellules tumorales ou si elles sont envahies par la tumeur.

### **8.2.2. Analyse histologique de la tumeur au microscope**

L'analyse histologique consiste à observer au microscope, les fragments de prélèvements opératoires afin d'identifier la nature des cellules composant la lésion.

Cet examen représente l'étape cruciale de l'analyse anatomopathologique, car il va permettre de définir :

- s'il s'agit d'une tumeur ou non
- s'il s'agit d'une tumeur maligne (cancer) ou non,
- de classer le type de sarcome d'Ewing selon la classification internationale de l'OMS 2002.

### **8.2.3. Analyse immunohistochimique**

Dans la majorité des cas, l'étude histologique est complétée par une analyse immunohistochimique.

Lors de l'analyse immunohistochimique, le pathologiste applique différents anticorps sur les fragments tumoraux afin de mettre en évidence l'expression de certaines protéines impliquées dans le développement tumoral.

Lorsque la protéine recherchée est exprimée, les anti-corps se fixent sur leur cible et donnent une nouvelle coloration aux tissus tumoraux, permettant ainsi au pathologiste de confirmer le diagnostic évoqué lors de l'analyse histologique.

A l'inverse, lorsque la protéine recherchée n'est pas exprimée, les anti-corps ne se fixent pas sur leur cible et la coloration initiale des tissus reste intacte. Dans ce cas de figure, le pathologiste n'est pas en mesure d'établir le diagnostic et doit alors procéder à des analyses complémentaires.

Il existe actuellement des centaines d'anticorps ou marqueurs utilisables et il est important d'utiliser les bons marqueurs pour une tumeur donnée. En outre, la technique doit être irréprochable et l'interprétation rigoureuse. En ce sens, il est important que les laboratoires de pathologie participent à un programme d'assurance qualité en immunohistochimie

Cette analyse a pour objectif d'identifier les protéines fabriquées par les cellules tumorales afin de mieux classer la tumeur ou définir son potentiel évolutif.

#### **8.2.4. Analyse moléculaire de la tumeur**

Cet examen consiste en l'analyse de l'ADN ou de l'ARN messager de la tumeur afin de détecter les éventuelles anomalies moléculaires impliquées dans le développement tumoral

Cette anomalie peut prendre la forme d'une :

- Translocation (échange de matériel entre des bras de chromosomes),
- Amplification (augmentation du nombre de copies d'un gène),
- Mutation (modification d'un ou plusieurs nucléotides de la séquence d'ADN).

### **8.3. L'anatomie pathologique:**

#### **8.3.1. Macroscopie :**

La taille des tumeurs d'Ewing est variable, et due en grande partie à la localisation anatomique dont dépendent le mode et le délai de révélation. Les tumeurs apparaissent arrondis, ovalaires ou multi nodulaires, assez bien limitées, sans encapsulation (62).

A la coupe, la composante tumorale est de consistance ferme, de couleur grisâtre ou blanchâtre et d'aspect luisant. Des remaniements nécrotiques, hémorragiques et de dégénérescence kystique sont généralement retrouvés.

Compte tenu d'une chimiothérapie préalable, la pièce opératoire est le plus souvent nécrotique, permettant de voir quelques éléments fantômes de la tumeur.

#### **8.3.2. Microscopie :**

Celle-ci est établie après coloration des prélèvements, associant une coloration standard combinant hémalun, éosine et safran (HES) à des colorations spéciales :

- Par l'acide périodique schiff (PAS), afin de détecter la présence de glycogène intra-cytoplasmique
- De Gomori, afin d'apprécier l'importance et la disposition des fibres de réticuline

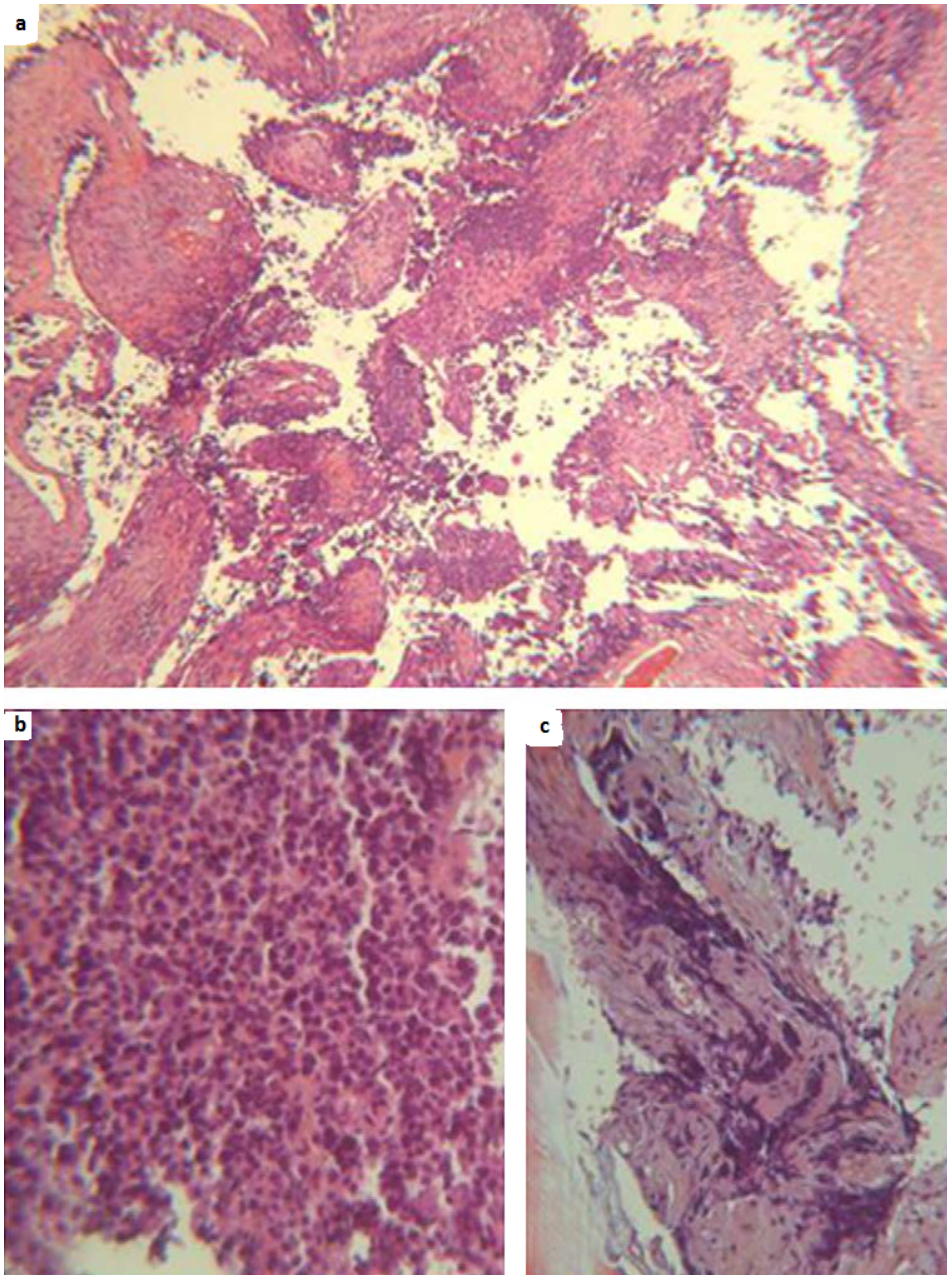
Le sarcome d'Ewing costal est une tumeur très cellulaire contenant peu ou pas de stroma inter-cellulaire.

### **8.3.2.1 Forme indifférenciée de type sarcome d'Ewing classique**

Les cellules sont rondes, de petite taille (diamètre de 12 à 14 microns). Le noyau est rond, à chromatine fine et doté d'un ou de deux petits nucléoles. L'activité mitotique est très variable. Le cytoplasme est très peu abondant pâle avec des limites floues.

Des cellules noires, forme dégénérative des cellules rondes, allongées et denses, forment avec les cellules rondes une architecture biphasique caractéristique du sarcome d'Ewing. (63)

Les plages de nécrose sont fréquentes, parfois massives. Ces tumeurs sont pauvres en fibres réticuliniques et comportent des inclusions d'acide périodique de Schiff (PAS) positives intra-cytoplasmiques (dans 75 % des cas).



**Figure 31: Biopsie chirurgicale montrant :**

**a: prolifération tumorale riche en cellule rondes (HEx100)**

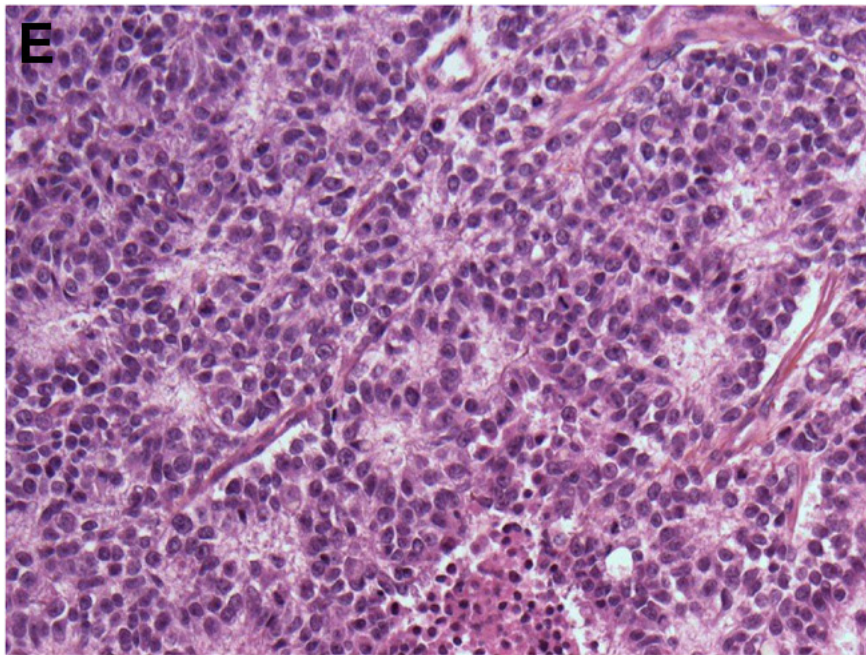
**b: cellules rondes peu cohésives entre elles avec peu de cytoplasme  
et dotées de petites nucléoles indistincts (HEx200)**

**c: artéfact d'écrasement, cellules noires allongée correspondant à des formes  
dégénératives des cellules rondes (HEx200). (58)**

### **8.3.2.2. Forme avec différenciation neuroectodermique marquée (ancien neuroépithéliome périphérique)**

Dans cette lésion beaucoup plus rare (Figure 32), prédominent les structures en pseudorosettes ou en rosettes à centre fibrillaire (rosettes d'Homer-Wright). À noter par fois une architecture en cordons ou en travées pseudo carcinoidiennes.

À la différence du neuroblastome, il n'y a pas décalcification, pas de fond fibrillaire, ni d'élément ganglionnaire. Tous les intermédiaires existent entre la forme indifférenciée et cette forme bien différenciée quoique la plupart des Ewing/PNET présentent peu de pseudo rosettes.



**Figure 32 : Différenciation neuro ectodermique avec pseudo rosettes (64)**

### 8.3.2.3 Variantes morphologiques plus rares (65,66)

- Type adamantinoma-like montrant une architecture lobulée ou des cordons avec des bordures périphériques palissadiques et une stroma-réaction desmoplastique (figure 33)
- A cellules fusiformes, exceptionnelles (figure 34)
- Sclérosantes (figure 35)
- A grandes cellules (« sarcomes d'Ewing atypiques ») : Les cellules néoplasiques sont de plus grande taille, 20 à 24  $\mu\text{m}$ , au cytoplasme clair et aux contours bien délimités. L'architecture est lobulaire, alvéolaire ou organoïde ; les noyaux sont clairs ou vésiculeux et les nucléoles proéminent ; l'activité mitotique est élevée. Occasionnellement, on y détecte des éléments de différenciation neurale (figure 36)

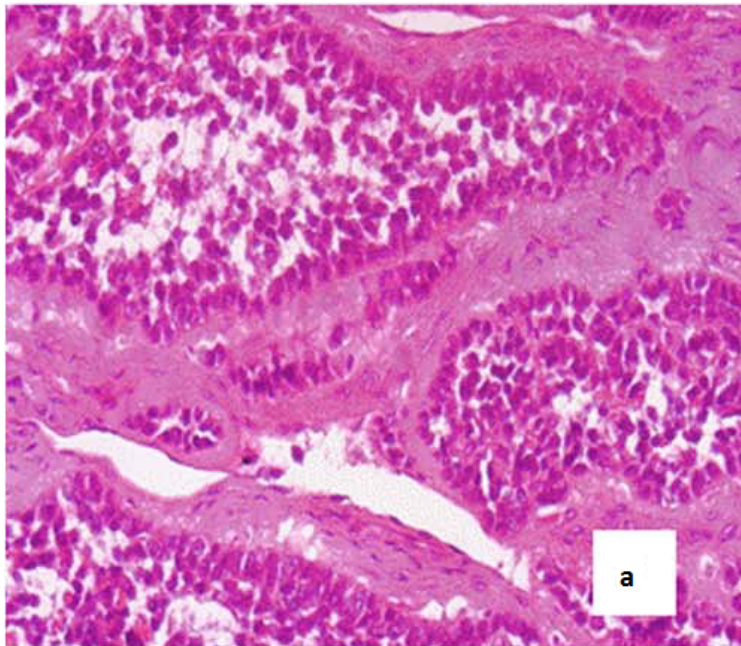
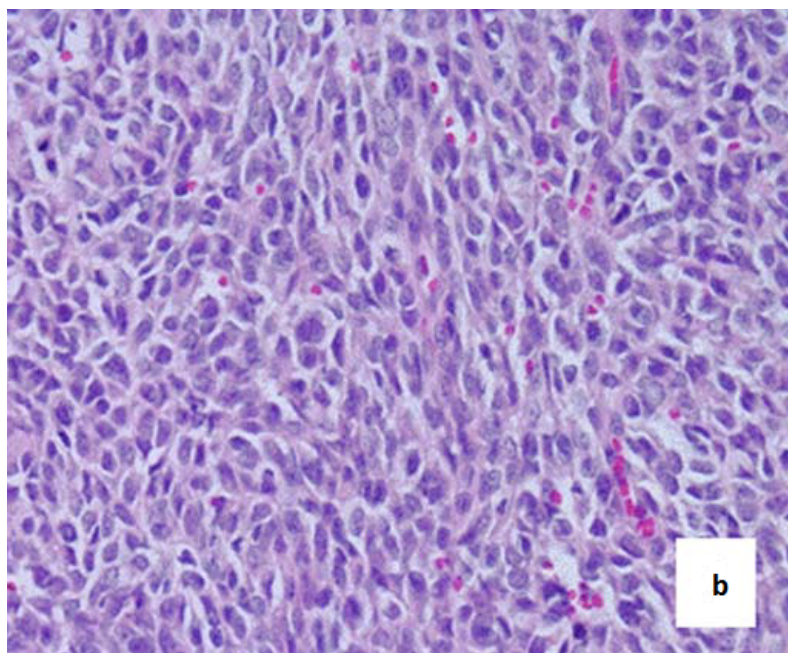
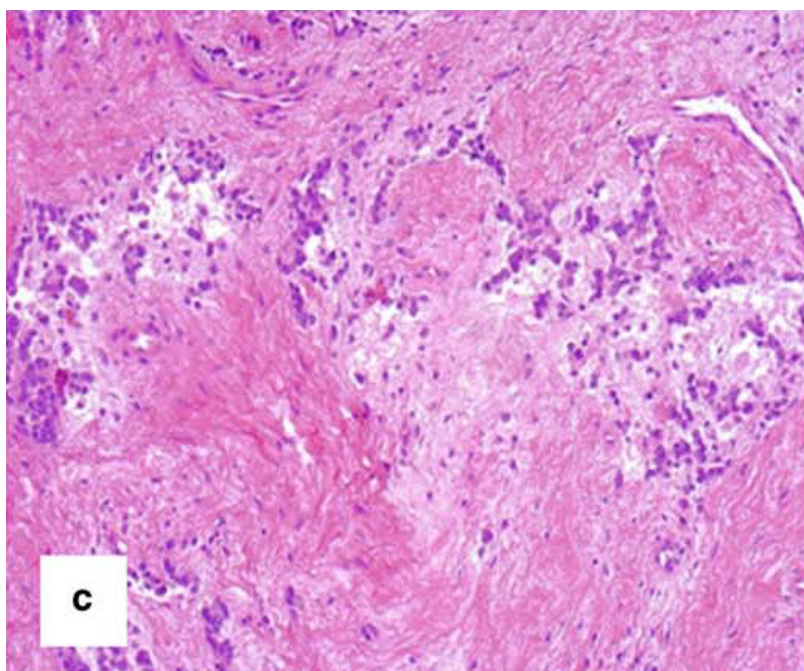


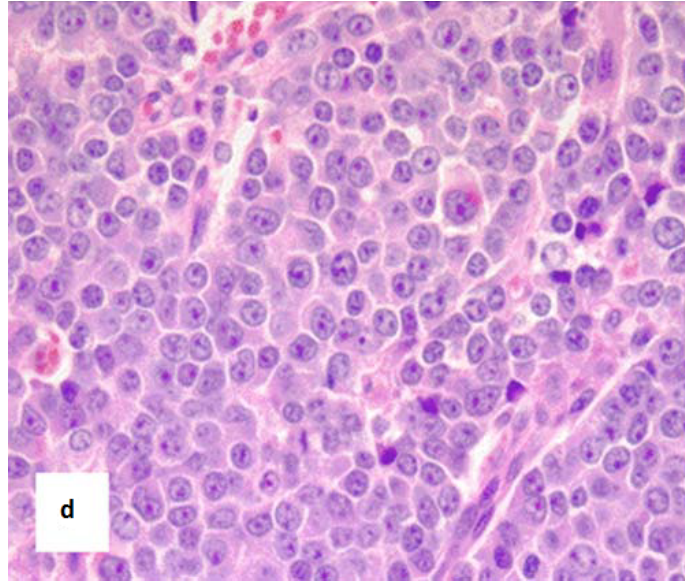
Figure 33: vue microscopique (x 40) de la forme adamantinoma-like (67)



**Figure 34**vue microscopique (x 40) du Sarcome d'Ewing atypique fusiforme (67)



**Figure 35** : vue microscopique (x 20) de la forme sclérosante (67)



**Figure 36 : vue microscopique (x 40) de la forme a grandes cellules (67)**

### **8.3.3. Etude ultra structurale**

L'étude en microscopie électronique a suscité de nombreux travaux et a fourni des arguments supplémentaires en faveur de la différenciation neurale (68).

Les éléments de différenciation qui sont typiquement exclus du sarcome d'Ewing et habituellement observés dans les PNET sont :

- Les granules denses neurosecrétoires continus dans des digitations cytoplasmiques, accolés à la membrane, en nombre et taille (50 à 200 nm) variables.
- Les microtubules (25 nm de diamètre environ) et les neurofilaments (5 nm de diamètre) sont souvent observés dans le cytoplasme ou dans les expansions « dendritic like ». Ils constituent des faisceaux peu organisés.

### 8.3.4. Immuno-histochimie

L'analyse immuno-histochimique a deux fonctions principales. Elle permet :

- ❖ Ecarter certains diagnostics différentiels comme :
  - lymphomes\* positifs au CD45 et aux marqueurs T et B
    - rhabdomyosarcome\* positif à la desmine\* et myogénine\*
    - neuroblastome\* positif aux neurofilaments\*, aux marqueurs nerveux et aux NB84
  - carcinome\* positif aux cytokératines\*.

Le sarcome d'Ewing n'exprime habituellement aucun de ces facteurs. Cependant dans certains cas de sarcome d'Ewing ont été observées des expressions aberrantes de ces marqueurs comme la cytokératine (20%) ou la desmine (2%). Ces expressions sont généralement focales, peu intenses et ne doivent pas induire d'erreur dans la démarche diagnostique en immuno-histochimie (69).

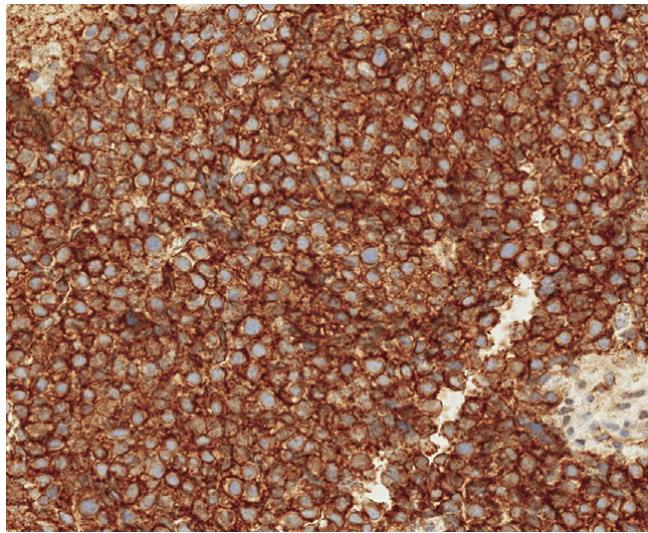
- ❖ Apporter des éléments positifs en faveur du diagnostic :

**L'anticorps dirigé contre la glycoprotéine membranaire p 30/32 MIC2 (CD99) :**

L'antigène HBA71 est une glycoprotéine de poids moléculaire 30/32 kilodalton, exprimée à la surface cellulaire et codée par le gène pseudo autosomal MIC2 situé sur les chromosomes X et Y (région terminale homologue des bras courts des chromosomes sexuels).

Sa fonction précise demeure inconnue ; il est impliqué dans les mécanismes d'adhésion cellulaires des lymphocytes T et dans la formation des rosettes érythrocytaires (70).

Il est exprimé dans 84 à 100 % des tumeurs d'Ewing, sous forme d'un marquage membranaire net, diffus et homogène (71–73) (figure 37).



**Figure 37 : Expression membranaire typique du CD99 (x400) (74)**

Il a été décrit dans plusieurs types cellulaires tumoraux (épendymome, rhabdomyosarcomes embryonnaire et alvéolaire, ostéosarcome à petites cellules, ostéoblastome, chondrosarcome mésenchymateux, carcinome métastatique, tumeur de Wilm's et lymphome lymphoblastique), avec une positivité membranaire moindre et inconstante (75,76).

La spécificité du marqueur MIC2 est donc relative. Il constitue cependant un marqueur très sensible, dont l'expression membranaire est quantitativement supérieure dans les PNET et le sarcome d'Ewing à valeur d'orientation diagnostique parmi les tumeurs malignes à petites cellules rondes.

### **Les marqueurs de différenciation neurale (77) :**

La présence et l'intensité de ces marqueurs sont proportionnelles au degré de différenciation des tumeurs et sont donc corrélées à une plus grande maturité neuroectodermique. Par définition, ces éléments ne sont pas exprimés dans le sarcome d'Ewing typique.

- L'anticorps anti-Neuron Specific Enolase (NSE):

La NSE est exprimée dans 90 à 95 % des PNET sous la forme d'un marquage cytoplasmique net et diffus soulignant en particulier les « rosettes ».

- La synaptophysine :

C'est une protéine intégrée à la membrane des vésicules présynaptiques des neurones chez le boeuf. Elle est exprimée par les PNET sous la forme d'un marquage cytoplasmique diffus dans 70 à 75 % des cas.

- La protéine S 100 :

Elle est exprimée par 50 % des PNET environ.

- L'anticorps Leu 7(HNK-1 ou CD 57) :

Il s'agit d'un anticorps monoclonal de la classe des immunoglobulines M, marqueur des lymphocytes T « natural Killer ». Il est exprimé dans 30 à 80% des PNET.

### **Autres marqueurs (69):**

- Les marqueurs épithéliaux : ceux-ci sont exceptionnellement positifs et essentiellement représentés par les cytokératines et l'antigène épithélial de membrane (anticorps EMA-E 29).

- Les marqueurs musculaires (desmine, actine spécifique du muscle lisse, myoglobine) sont habituellement négatifs.
- Les marqueurs mésenchymateux : l'antigène commun leucocytaire (LCA) et autres marqueurs lymphocytaires CD 20 et CD3 ne sont pas exprimés. Par contre la vimentine est exprimés dans 80% des tumeurs d'Ewing.
- Le marqueur du neuroblastome : l'anticorps NB-84a réagit avec 90% des neuroblastome et 64% des sarcomes d'Ewing.
- Le béta-2- microglobuline : appartient aux protéines de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Elle est exprimée à la surface des cellules des PNET dans 75 à 80% des cas et a permis d'identifier quelques PNET qui n'exprimaient pas le MIC2.

### **8.3.5. Cytogénétique et biologie moléculaire**

Anatomopathologie et immun marquage du CD99 ne sont pas spécifiques du sarcome d'Ewing et ne permettent donc pas d'établir le diagnostic avec certitude.

La biologie moléculaire est un élément essentiel au diagnostic car elle va permettre de mettre en évidence une translocation chromosomique\* spécifique de la tumeur d'Ewing.

#### **8.3.5.1. Mise en évidence de la translocation t(11;22)(q24;q12)**

En 1983, deux chercheurs français, Alain Aurias et Claude Turc 1984, ont observé une anomalie chromosomique clonale, la translocation t (11 ; 22) (q24 ; q12) dans plusieurs sarcomes d'Ewing (78).

Cette anomalie chromosomique avait été décrite d'autre part en 1984 dans les cellules tumorales de PNET (24). Elle a été depuis lors recherchée et mise en évidence, suggérant ou confirmant le diagnostic des tumeurs d'Ewing.

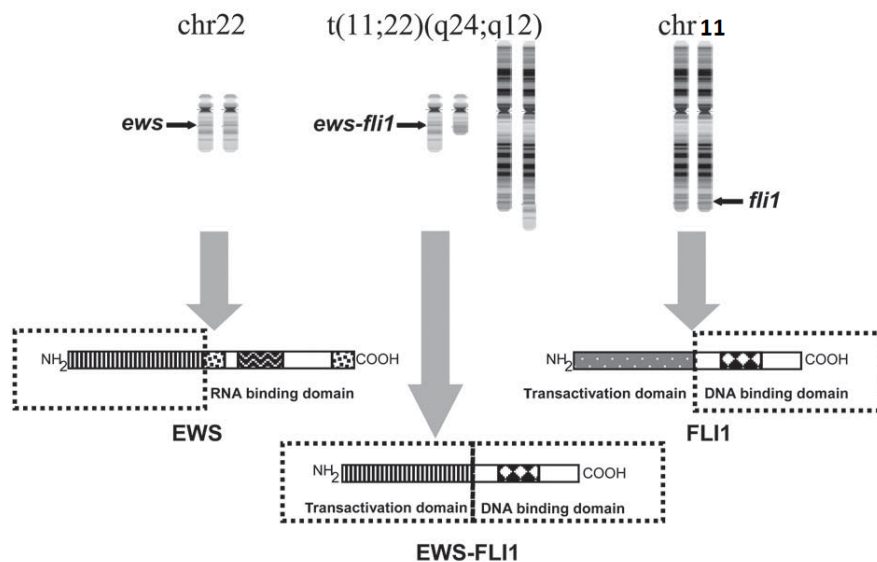
La t (11 ; 22) (q24 ; q12) est une translocation équilibrée, avec échange de matériel entre les bras longs des chromosomes 11 et 22, impliquant respectivement les bandes q24 et q12. Cette translocation peut représenter la seule anomalie caryotypique des cellules tumorales, ou bien peut être associée à des anomalies chromosomiques structurales ou numériques variées, plus ou moins fréquentes telle que la trisomie 1q observé dans 18 % des cas de tumeurs d'Ewing, translocation non équilibrée entre les chromosomes 1 et 16 (79).

La translocation t (11,22) devient un marqueur cytogénétique spécifique de la famille des Tumeurs d'Ewing.

Le gène de fusion EWS/FLI1 hérite des caractéristiques des gènes EWS et FLI1 :

- Le gène EWS code pour la protéine EWS dont la fonction n'est pas parfaitement connue. Cependant deux régions de la protéine contribuant à sa fonction, ont été identifiées. La première région correspond à un domaine d'activation de transcription. La seconde permet à la protéine de se lier à l'ARN (RNA-binding domain)(80).
- Le gène FLI1 code pour un facteur de transcription : la protéine FLI1. Celle-ci est capable d'inhiber ou d'activer la transcription de gènes cibles. Les protéines codées par les gènes régulés par FLI1 sont impliquées dans le contrôle de plusieurs fonctions cellulaires importantes : régulation du cycle cellulaire, signalisation cellulaire, différenciation cellulaire ou encore apoptose (81).

Dans la fusion, les gènes EWS et FLI1 apportent respectivement un domaine d'activation transcriptionnelle (TAD : Transcriptional Activation Domain) et un domaine de liaison à l'ADN (DBD : DNA Binding Domain) (Figure 38).



**Figure 38 : Translocation réciproque  $t(11;22)(q24;12$  (82)**

Ainsi la protéine chimérique EWS-FLI1 résultant de la translocation  $t(11;22)$  exerce son action oncogénique en se comportant comme un facteur de transcription qui régule de façon anarchique l'expression de gènes cibles intervenant dans la régulation du cycle cellulaire (cycline D1, C-myc, ID2, gènes P21 et P57), les voies de signalisation (voies du TGFβ, de l'IGF1 et du PDGF) et le développement tumoral (gène NKX2-2, gène DAX, la protéine tyrosine phosphatase 1).

Le gène EWS/FLI1 est pléiotropie: il induit différents phénotypes en fonction du contexte cellulaire permissif au sein duquel il s'exprime.

La fusion EWS/FLI1 a été décrite comme causale dans le développement de la tumeur d'Ewing (83).

### 8.3.5.2. Mise en évidence de la translocation :

La recherche du transcrit de fusion, par analyse des bandes chromosomiques, peut être réalisée par Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), parFluorescent In Situ Hybridization (FISH) (Figure 39) ou par l'association de ces deux techniques.

La sensibilité de la RT-PCR et de la FISH permet de mettre en évidence la présence ou non de la translocation réciproque t(11;22) et donc d'affirmer la présence ou l'absence de cellules tumorales n'ayant pas été détectées par la cytologie conventionnelle(84).

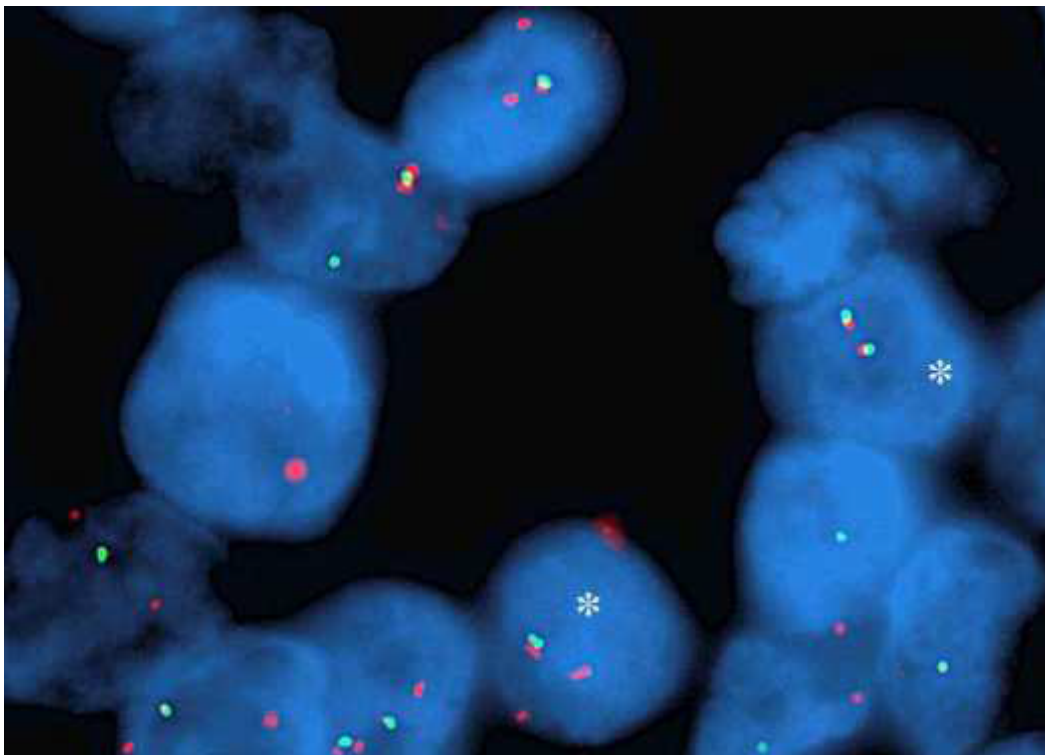


Figure 39 : Immunohistochimie en FISH caractéristique d'une tumeur d'Ewing (85)

### 8.3.5.3. Autres translocations

D'autres translocations ont aussi été mises en évidence. Elles impliquent le gène EWS avec un autre membre de la famille ETS : ERG porté par le chromosome 21, ETV1, E1AF porté par le chromosome 17 ou FEV. Ces fusions géniques sont plus rarement retrouvées. Ainsi, la translocation t(21;22)(q22;q12) n'est mise en évidence que dans 10% des cas (86).

Il existe aussi d'autres translocations n'impliquant pas le gène EWS ; comme la translocation t(16;21)(p11;q22) dont la fréquence est inférieure à 1 %.

<b>Translocation</b>	<b>Gène de fusion</b>	<b>Fréquence (%)</b>
t(11;22)(q24;q12)	FLI1-EWS	85
t(21;22)(q22;q12)	ERG-EWS	10
t(7;22)(p22;q12)	ETV1-EWS	< 1
t(17;22)(q12;q12)	E1AF-EWS	< 1
t(2;22)(q33;q12)	FEV-EWS	< 1
t(20;22)(q13;q12)	NFATC2-EWS	< 1
t(6;22)(p21;q12)	POU5FI-EWS	< 1
t(4;22)(q31;q12)	SMARCA5-EWS	< 1
t(1;22)(36.1;q12)	ZNF278-EWS	< 1
t(2;22)(q31;q12)	SP3-EWS	< 1
t(16;21)(p11;q22)	ERG-FUS	<1
t(2;16)(q35;p11)	ERG-FUS	<1

**Tableau 8 : Translocations chromosomiques observées dans le sarcome d'Ewing (86)**

Le type de translocation pourrait être un facteur pronostic et influencerait le comportement biologique de la tumeur (87).

A l'heure actuelle, une translocation impliquant le gène EWS est considérée comme pathognomonique du sarcome d'Ewing et c'est sa mise en évidence qui permet d'établir le diagnostic définitif de sarcome d'Ewing

## **9. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

À chaque étape du diagnostic, les symptômes cliniques, les images radiologiques et les descriptions histologiques suggèrent plusieurs diagnostics différentiels du sarcome d'Ewing :

### **9.1. Diagnostic différentiel clinique et radiologique :**

#### **9.1.1 L'ostéomyélite aiguë :**

Devant les signes infectieux (fièvre, syndrome inflammatoire biologique, leucocytose) avec altération de l'état général, la réaction périostée en bulbe d'oignon à la radiographie standard. Il est donc indispensable devant toute suspicion d'ostéomyélite de faire un prélèvement anatomo-pathologique à la recherche d'une éventuelle tumeur maligne et en particulier le sarcome d'Ewing.(88)

#### **9.1.2. L'ostéosarcome (30,89)**

L'OMS a défini l'ostéosarcome comme « une tumeur maligne caractérisée par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde par des cellules tumorales. »

Il s'agit de la tumeur osseuse maligne primitive la plus fréquente chez l'enfant.

L'ostéosarcome et la tumeur d'Ewing offrent le même tableau clinique incluant douleur, tuméfaction plus ou moins palpable et fracture potentielle consécutive à un traumatisme mineur sur un os fragilisé par la tumeur.

Cependant l'ostéosarcome diffère de la tumeur d'Ewing par :

- son âge médian d'apparition : les patients atteints d'ostéosarcome sont généralement plus âgés que les patients atteints de sarcome d'Ewing.

- sa localisation préférentielle : puisque l'ostéosarcome touche surtout la région métaphysaire des os longs.

Sur le plan de l'imagerie, l'ostéosarcome associe classiquement une ostéolyse et une ostéocondensation hétérogène.

Mais certaines formes radiologiques de tumeur d'Ewing évoquent à tort un ostéosarcome, lorsque la réaction périostée est spiculaire (perpendiculaire à la corticale) ou lorsque la localisation est métaphysaire. Ainsi à l'exception de l'aspect ostéocondensant, ostéosarcome et sarcome d'Ewing peuvent être très proches radiologiquement

### **9.1.3. Le granulome éosinophile ou histiocytose langerhansienne**

(90–92)

Maladie rare, touchant l'enfant et l'adulte jeune

Cette pathologie présente un large spectre clinique avec des lésions uniques ou multiviscérales et des atteintes pouvant être osseuses, cutanéomuqueuses, ganglionnaires, ORL, hépato-cellulaires, médullaires-hématologiques, pulmonaires, endocriennes, digestives ou encore neurologiques.

C'est l'atteinte osseuse uni ou plurifocale de l'histiocytose langerhansienne, nommée aussi granulome éosinophile, qui doit être écartée devant la suspicion du diagnostic de sarcome d'Ewing. Là encore, le tableau clinique de ces deux pathologies est semblable.

Cependant l'aspect radiographique diffère : l'histiocytose langerhansienne présente des lacunes ostéolytiques bien délimitées dont les contours sont dits « à l'emportepièce ».

A noter qu'une réaction périostée est possible et peut mimer l'aspect d'une tumeur osseuse maligne.

#### **9.1.4. Le kyste osseux anévrisimal (93,94)**

Touchant les enfants et les adultes jeunes

Cliniquement, le kyste osseux anévrisimal se manifeste par l'apparition de douleurs et d'une masse palpable. Il peut également être à l'origine d'une fracture pathologique.

Le tableau clinique est identique à celui du sarcome d'Ewing.

Radiographiquement, l'ostéolyse est étendue, constituée de multiples logettes séparées par des cloisons offrant une image dite en « bulle de savon ».

La lésion peut prendre un aspect très agressif avec une lyse osseuse importante et une volumineuse extension dans les parties molles

Ces signes cliniques et radiographiques peuvent faire supposer un diagnostic de tumeur osseuse maligne.

La présence de niveaux liquides évoque le diagnostic du kyste osseux anévrisimal mais n'est pas pathognomonique.

L'IRM, lorsqu'elle met en évidence une lésion multiloculaire clairement délimitée permet d'orienter fortement le diagnostic vers le kyste osseux anévrisimal.

C'est la biopsie qui va permettre d'établir le diagnostic.

## **9.2. Diagnostic différentiel anatomopathologique**

La discussion entre tumeur d'Ewing et autres tumeurs malignes à petites cellules rondes est le plus souvent soulevée par le pathologiste. Ce diagnostic, le plus souvent difficile, nécessite en général des techniques spéciales de coloration (histochimie et immunohistochimie) et parfois une étude ultrastructurale et cytogénétique.

### **9.2.1. Le Rhabdomyosarcome (95)**

La positivité des marqueurs musculaires permet le plus souvent de le différencier du sarcome d'Ewing. Une translocation t (2,13) est décrite dans le rhabdomyosarcome alvéolaire .

### **9.2.2. Métastase osseuse d'un neuroblastome (96)**

Rencontré chez les enfants de moins de 5 ans. La présence de cathécolamines dans les urines permet le diagnostic. Les rosettes Homer Wright sont habituellement présentes.

En immunohistochimie, la NSE est le plus souvent positive alors que la protéine MIC2 est constamment négative.

Son étude cytogénétique montre une délétion sur le bras court du chromosome 1.

### **9.2.3. Le lymphome malin non hodgkinien (97)**

L'immunohistochimie permet en général de distinguer le lymphome du sarcome d'Ewing. L'antigène leucocytaire commun (CD45), ainsi que les marqueurs des lymphocytes T (CD20) sont le plus souvent présents dans le LMNH. La protéine MIC2 présente dans le sarcome d'Ewing, peut se retrouver dans certains lymphomes.

Actuellement, les techniques de biologie moléculaire permettent d'obtenir un diagnostic de certitude dans les cas difficiles.

#### **9.2.4. L'ostéosarcome à petite cellule**

L'immunohistochimie et la biologie moléculaire peuvent être utiles. Cependant, la protéine MIC2 et la translocation t (11,22) peuvent se retrouver dans cette tumeur (98,99).

#### **9.2.5. Les tumeurs desmoplastique à petites cellules rondes**

L'étude immunohistochimique objective un marquage des cellules tumorales pour les anticorps anticytokératine, vimentine, antigène de membrane épithéliale, desmine et les marqueurs neuraux. Les cellules tumorales n'expriment pas l'antigène MIC2 (100).

Des études cytogénétiques ont montré une anomalie chromosomique spécifique : la translocation t (11, 22) (p13, q12) qui résulte d'une fusion des gènes EWS et WT1.

#### **9.2.6. Le chondrosarcome mésenchymateux (101)**

L'imagerie est généralement évocatrice, révélant la présence de calcifications. L'étude ultra structurale permet d'observer des cellules à noyau irrégulier et indenté, contenues dans une matrice collagène fibrillaire. L'analyse immunohistochimique soutient l'hypothèse d'une parenté entre les PNET et le chondrosarcome mésenchymateux, dont les cellules expriment outre la vimentine, la NSE et la PS 100. De rares positivités pour MIC2 ont été décrites.

### 9.2.7. Le Synoviosarcome peu différencié (102)

L'apport de l'immunohistochimie dans ce groupe de tumeur est limité. Une translocation caractéristique du synoviosarcome t (X ; 18) (q11.2 ; q11.2) est présente dans plus de 95% des cas.

Entité	Présentation typique	Morphologie	IHC	Biologie moléculaire
Lymphome lymphoblastique B	Enfant > adulte Masse tumorale ubiquitaire	Architecture diffuse sans stroma-réaction Cellules petites à moyennes, cytoplasme restreint basophile, chromatine poussièreuse ± ciel étoilé	TdT+ CD79a+ CD20± CD45± Ki67 = 100 %	del 6q del 9p del 12p
Synoviosarcome monophasique à cellules rondes	Adulte jeune > enfant Masse ± circonscrite ubiquitaire	Cellules rondes monomorphes ± vascularisation hémangioépithéliale	EMA+ AE1/AE3± PS100± CD34-	t(X;18) → fusion SYT-SSX1/2/4
Rhabdomyosarcome embryonnaire	Enfant > adulte Tête et cou, sphère uro-génitale, membres Tumeur intracavitaire polypoïde, ou infiltrante profonde	Cellules peu différenciées, rondes, ovalaires ou fusiformes ± rhabdomyoblastes Forme botryoïde : couche cambiale	Myogéline+ DesmIne+	Génomique complexe : génome hyperploïde avec gain récurrent et fort du chromosome 8
Rhabdomyosarcome alvéolaire	Enfant > adulte jeune extrémités	Cellules rondes à noyau irrégulier nucléolé, rhabdomyoblastes rares Cloisons fibreuses Architecture alvéolaire ou solide	Myogéline+ DesmIne+ AP2beta+	t(2;13) (60%) → fusion PAX3-FOXO1 t(1;13) (20%) → fusion PAX7-FOXO1
Tumeur desmoplastique à cellules rondes	Adolescent, adulte jeune Nodules à la surface de la séreuse (péritoine ++, vaginale testiculaire, plèvre)	Petites cellules rondes monomorphes en amas dans un stroma desmoplastique abondant	AE1/AE3+ DesmIne+ Myogéline- WT1±	t(11;22) → fusion EWS-WT1
Chondrosarcome mésenchymateux	Adulte jeune Tête et cou, membres Os > tissus mous	Contingent à petites cellules rondes peu atypiques à noyau ± anguleux et vascularisation hémangioépithéliale Contingent cartilagineux en proportion variable, en îlots jamais de haut grade	CD99+mb DesmIne+ focale (contingent mésenchymateux) PS100+ (contingent cartilagineux)	t(8q13.3, 8q21) → fusion HEY1-NCOA2
Liposarcome à cellules rondes (/myxoïde de haut grade)	Adulte jeune et âge moyen Siège profond membres (cuisse ++) > tronc	Petites cellules rondes ou ovalaires à noyau vésiculeux ± lipoblastes vascularisation typique capillaires branchés à paroi fine Secteurs myxoïdes Front d'invasion à limite nette	Non spécifique	t(12,16) > t(12,22) → fusion FUS-DDIT3 ou EWS-DDIT3
Tumeur rhabdoïde maligne	Nourrisson jusqu'à 2-3 ans = enfant ubiquitaire	Nappes de cellules épithélioïdes rhabdoïdes ou non ; cellules rondes indifférenciées possible	INI1 perdue AE1/AE3+ EMA± CD34±	Mutation ou délétion dans le gène SMARCB1 codant INI1 (35% des cas : anomalie germinale)
Carcinome neuroendocrine à petites cellules	Adulte > jeune Tube digestif et pancréas Broncho-pulmonaire	Cellules rondes petites à moyennes à chromatine fine + mitoses + nécrose Artéfacts d'écrasement	AE1/AE3+ ChromogranIne+ synaptophysIne+ TTF1 ± (même hors poumon) Ki67 > 90%	
Carcinome à cellules de Merkel	Adulte âge mûr Tête et cou, tronc	Cellules rondes atypiques à chromatine « vitreuse » + nécrose + mitoses Non connecté à l'épiderme	CK20+ CK7- ChromogranIne+ SynaptophysIne+	

Tableau 9 : Principaux diagnostics différentiels des tumeurs de la famille Ewing (61)

## **10. BILAN D'EXTENSION:**

La découverte d'éléments radiographiques signant l'agressivité de la lésion osseuse doit conduire à la réalisation d'examens complémentaires afin de mieux définir l'extension locale et régionale de la lésion. L'IRM est alors l'examen de seconde intention alors que l'examen tomodensitométrique n'est recommandé qu'à titre de complément local d'exploration pour préciser la sémiologie radiologique.

De l'évaluation locorégionale et générale va dépendre la stratégie thérapeutique locale à envisager face à la tumeur d'Ewing.

### **10.1. Local**

La stratégie thérapeutique locale dépend de cette évaluation locorégionale. L'IRM est l'examen de choix pour analyser l'extension locale d'une tumeur osseuse.

La planification de l'intervention chirurgicale définira le niveau de résection osseuse selon l'étendue de la maladie et l'existence ou non d'une atteinte articulaire.(103)

#### **10.1.1. Radiographies standards**

Les radiographies standards ont plus d'intérêt dans le bilan diagnostique que dans le bilan d'extension locorégionale. Il est donc nécessaire d'avoir recours au scanner et surtout à l'IRM.(104)

#### **10.1.2. Tomodensitométrie (TDM) : (105)**

Par sa résolution spatiale, sa résolution en contraste et sa capacité à fournir des reconstructions multiplanaires de haute qualité, la TDM conserve un intérêt

majeur dans l'exploration des tumeurs osseuses. D'autant qu'elle permet d'explorer des zones difficilement accessibles en radiographie standard telles que le pelvis, le rachis ou encore la base du crâne.

La TDM est l'examen clé pour évaluer la matrice tumorale d'une lésion, en particulier à la recherche de calcifications (106) mais il ne s'agit pas du meilleur examen pour évaluer l'atteinte des os longs périphériques. En effet, du fait de l'absence de calcification dans le cas du sarcome d'Ewing, l'envahissement intramédullaire et des parties molles est mal précisé par cet examen. Dans ce cas, l'IRM lui sera préférée.

Enfin la TDM thoracique constitue le gold standard de l'exploration du parenchyme pulmonaire à la recherche de localisations secondaires de la tumeur d'Ewing costal dès le diagnostic mais aussi au cours de la surveillance, pendant et à distance du traitement

### **10.1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :(106–109)**

Le bilan d'extension locorégionale repose sur l'IRM en raison notamment du contraste tissulaire offert entre les différentes structures (moelle osseuse, corticale, muscle, graisse, structures vasculonerveuses) et la possibilité de réaliser une étude multiplanaire.

Toutes les images obtenues par IRM doivent être confrontées et comparées aux clichés radiographiques standards afin d'analyser la tumeur osseuse en IRM.

Seront confirmés par l'IRM, le caractère évolutif et agressif de la lésion tumorale et seront précisées la limite de l'extension intramédullaire et l'importance de l'extension aux parties molles.

Les coupes sagittale et frontale déterminent avec précision les mensurations de la tumeur par rapport à des repères anatomiques pouvant être retrouvés aisément par le chirurgien. Les limites de la tumeur et de son envahissement intramédullaire permettront de définir le niveau de résection osseuse et la voie d'abord chirurgical.

L'IRM va également guider la biopsie chirurgicale en précisant le site où la concentration de tissu tumoral viable est maximale.

La tumeur se manifeste habituellement par un hyposignal sur les séquences en T1 écho de spin et par un hypersignal plus ou moins hétérogène sur les séquences en T2 écho de spin.

Ces résultats ne sont pas spécifiques de la tumeur d'Ewing et ne permettent pas d'établir une caractérisation tissulaire.

L'intérêt de l'IRM réside surtout dans la détermination précise des limites, des mensurations de la tumeur dans les trois plans de l'espace et de son envahissement dans les parties molles et les organes avoisinants.

Les rapports entre la tumeur et les structures vasculonerveuses principales sont aussi précisément évalués

L'IRM participe également au bilan d'extension régionale afin de vérifier l'intégrité des articulations sus- et sous-jacentes et de détecter la présence éventuelle de skip métastases. Celles-ci correspondent à de petites métastases osseuses situées dans le canal médullaire, séparées de la tumeur mère par du tissu osseux sain.

Elles se manifestent par un hyposignal au sein de l'hypersignal graisseux de l'os sain qui les entoure.

L'IRM initial sera un IRM de référence à partir duquel pourront être comparés les contours de la tumeur et le signal tumoral obtenus lors de la réalisation d'IRM durant la chimiothérapie. Ainsi pourront être définis l'évolution du volume tumoral et une éventuelle nécrose tumorale reflétée par la modification du signal tumoral.

La surveillance de ces deux paramètres vont permettre de juger de la réponse tumorale à la chimiothérapie néo-adjuvante et donc de l'efficacité de cette dernière.

#### **10.1.4. Ponction pleurale**

Selon le protocole d'Euro Ewing 99, en cas de tumeur costale, il est indispensable de rechercher l'existence d'un épanchement pleural.

En présence d'un épanchement pleural, sa nature (tumorale ou réactionnelle) sera recherchée par une ponction cytologique. La présence d'un épanchement pleural (même positif) ne fait pas considérer le patient comme métastatique mais comme porteur d'une maladie locorégionale

### **10.2. Bilan d'extension à distance :**

La diffusion métastatique se fait par voie sanguine. L'atteinte lymphatique locorégionale est exceptionnelle. En raison de son tropisme particulier, les localisations seront principalement pulmonaires, osseuses et médullaires. Les métastases hépatiques ou du SNC sont rares (103,110).

Environ 20 à 25 % des patients présentent des métastases détectées avec les méthodes conventionnelles au diagnostic(111) .

C'est pourquoi, lors de la découverte de la tumeur, le bilan d'extension locorégionale doit être complété par un bilan d'extension générale à la recherche de métastases éventuelles.

La présence de celles-ci va considérablement influencer le pronostic et le choix de la thérapeutique.

Ce bilan doit comporter systématiquement :

. Une scintigraphie au technétium : à la recherche d'autres sites de fixation anormale.

Dans notre série, la scintigraphie a été réalisée chez tous nos patients et n'a pas objectivé de métastases.

- Des radiographies des zones fixantes et/ ou douloureuses.
- Une tomodensitométrie cérébrale ou une imagerie par résonance magnétique en cas de signe d'appel à la recherche de localisations cérébrales.

Dans notre série, elle a été réalisée chez un patient ; elle a retrouvé des métastases cérébrales à savoir un processus lésionnel de la base du crane de siège clival en faveur d'une localisation secondaire du sarcome d'Ewing.

- Bilan d'extension à la moelle hématopoïétique, comportant :
  - Une biopsie ostéoméduillaire au trocart.
  - Des ponctions médullaires multiples.

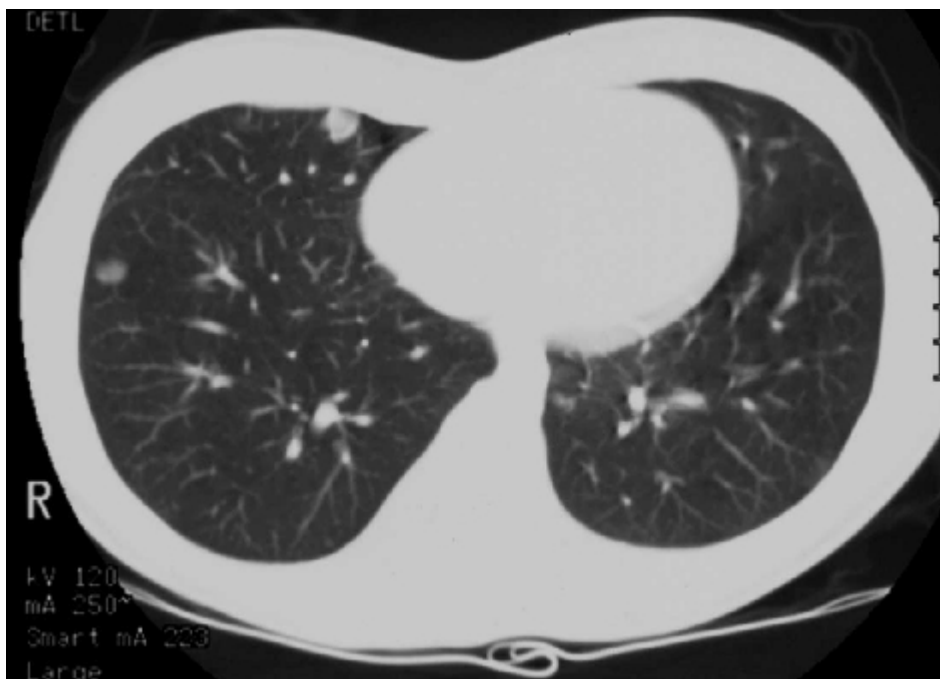
Ces deux examens se sont révélés normaux chez tous nos patients.

### 10.2.1. La radiographie standard

L'atteinte pulmonaire représente 50 % des localisations métastatiques. Elle est généralement bilatérale (103). Elle est isolée dans 25 à 45% des cas (25).

### 10.2.2. La TDM thoracique

La TDM thoracique détecte des lésions 0,2 à 0,5 cm contre 1 cm pour le cliché standard. La supériorité de la TDM par rapport à la radiographie du thorax est clairement démontrée en termes de sensibilité et spécificité (112).



**Figure 40 : TDM thoracique en coupe axiale avec injection intraveineuse de produit de contraste mettant en évidence plusieurs nodules au sein du parenchyme pulmonaire : métastases d'un sarcome d'Ewing *costal*.(113)**

### 10.2.3. La scintigraphie osseuse

Elle possède l'avantage d'explorer le squelette tout entier. Elle peut révéler des localisations osseuses tumorales encore peu ou pas visualisées sur les clichés standards.

Elle montre généralement une lésion hyperfixante en raison de l'importance de la vascularisation tumorale et de l'activité ostéoblastique. Néanmoins, un aspect de lésion hypofixante peut se voir et elle s'associe alors à des tumeurs agressives (114,115).

Des radiographies au niveau des zones hyperfixantes sont nécessaires, parfois complétées par une IRM pour préciser l'existence ou non de métastases.

#### **10.2.4. Le PET/TDM :**

Dans le cadre du bilan d'extension des tumeurs d'Ewing, le PET scan a pour avantage une meilleure sensibilité et spécificité que la scintigraphie osseuses dans la détection des métastases osseuses (116).

Sa pratique systématique dans le cadre du bilan à distance en pratique courante reste un sujet de controverse (117).

Lorsque Quartuccio(118) et London(119). Comparent la TEP au FDG-(18F) aux modalités d'imagerie conventionnelle (MIC) (échographie, TDM, IRM, Scintigraphie osseuse) dans le diagnostic et le staging initial des sarcomes pédiatriques, il apparait que les performances de la TEP présente l'avantage de diagnostiquer les atteintes extra osseuses pour l'ensemble des localisations hormis les atteintes du crane où la scintigraphie osseuse est meilleure compte tenu de l'hyper métabolisme cérébral limitant la détection des lésions en TEP au FDG-(18F) mais aussi inférieure à la TDM thoracique dans la détection des métastases pulmonaires en raison de la faible résolution spatiale (fausse négativité des lésions inférieures à 7mm de diamètre).

Le FDG PET- scan fournit ces dernières années des résultats prometteurs dans l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante en détectant la tumeur viable (120).

Une étude récente a montré que si le pet scan est effectuer dans le bilan initial il peut être un facteur prédictif de survie (121)

#### **10.2.5. PET/IRM**

C'est une nouvelle technique émergente qui combine la sensibilité élevé du PET scan a la résolution supérieur de IRM(122)

Cette technique permet de réduire les artefacts engendré par les mouvements du patient notamment les artefacts causé par les mouvements respiratoires(123)

Les études effectuées (124,125)ont montré une meilleure résolution d'image par rapport au PET/TDM et surtout une moindre irradiation pour les patients mais une durée d'acquisition plus longue (25 min pour PET/IRM contre 7 min pour PET/TDM)

#### **10.2.6. IRM corps entier**

Il a été démontré qu'elle est plus sensible que la scintigraphie osseuse mais moins que la TEP au FDG-(18F). Daldrup-Link et al. rapportent des sensibilités s'élevant à 71 % pour la Scintigraphie osseuse, 82 % pour l'IRM corps entier et 90 % pour la TEP au FDG-(18F) (114).

La contrepartie d'un champ corps entier en IRM est la dégradation de la résolution spatiale, aboutissant à une perte de spécificité.

### **10.2.7. Le bilan ostéomédullaire**

Le risque de dissémination médullaire est une particularité des Tumeurs d'Ewing. Les métastases médullaires sont présentes au diagnostic chez 20% des tumeurs patients. De ce faite une recherche d'extension à la moelle hématopoïétique est systématique. De multiples ponctions sont nécessaires vu le caractère focal de l'envahissement médullaire (103,126).

Grâce à la technique RT-PCR, West et al ont décelé des cellules tumorales occultes dans le sang périphérique et la moelle osseuse : micro métastases.

Dans la Tumeur d'Ewing, la technique a une sensibilité de 1 cellule/ 1 million de cellules (127). Il est actuellement admis que 20 à 40 % des formes localisées des Tumeurs d'Ewing ont des cellules tumorales détectables dans le sang circulant par RT-PCR. Schleimer et al ont montré qu'une RT-PCR positive dans la moelle osseuse était fortement corrélée à l'existence de métastases cliniques (128).

Il faudra très probablement inclure la détection du transcrit de fusion dans la moelle osseuse dans les études prospectives à venir.

L'exploration nécessite :

- deux biopsies médullaires (en dehors de la tumeur primitive)
- dix myélogrammes.

Dans notre série, deux atteinte métastatique ostéo-médullaire a été objectivée dans un seul cas.

## 11. LES FACTEURS PRONOSTIQUES :

Basés sur les résultats de nombreuses études, plusieurs facteurs pronostiques de la tumeur d'Ewing ont été définis. Ceux-ci permettent de répartir les patients atteints de la tumeur d'Ewing dans différents groupes en fonction du pronostic et ainsi d'établir un protocole thérapeutique d'intensité adaptée à chacun (129)

### 11.1. Les facteurs épidémiologiques

#### 11.1.1. L'âge

Les résultats de l'impact de l'âge sur le pronostic sont contradictoires.

Cotterill et al ont révélé dans une série comportant 975 patients une différence significative en terme de survie globale à 5 ans, entre les patients âgés de 15 ans ou plus et ceux dont l'âge est inférieur à 15 ans (52% et 63% respectivement) (25).

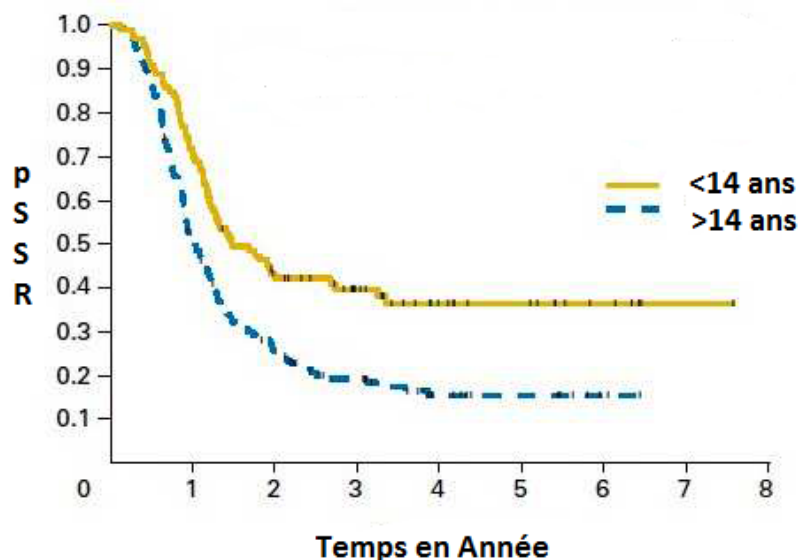


Figure 41 : Probabilité de survie sans récurrence en fonction du temps exprimée en année selon l'Age (130)

Holcombe E. et al ont montré que les patients âgés de plus de 18 ans ont un plus mauvais pronostic que les plus jeunes avec un  $p$  à 0,001 et que le protocole de traitement utilisé n'expliquait pas l'impact péjoratif de l'âge (111).

Cependant d'autres séries ont retrouvé que l'âge n'a pas d'influence significative sur la survie quand les protocoles de traitement sont équivalents chez les enfants et les adultes, et que les localisations sont comparables (24).

En effet, dans les séries publiées par Oberlin (131) et Paulussen (132) l'âge n'a pas été identifié comme un facteur pronostique.

### **11.1.2. Le sexe**

Une méta-analyse récemment publiée et incluant 11625 patients de 86 études, a montré que le sexe n'est pas un facteur pronostique de survie dans la plupart des études (133).

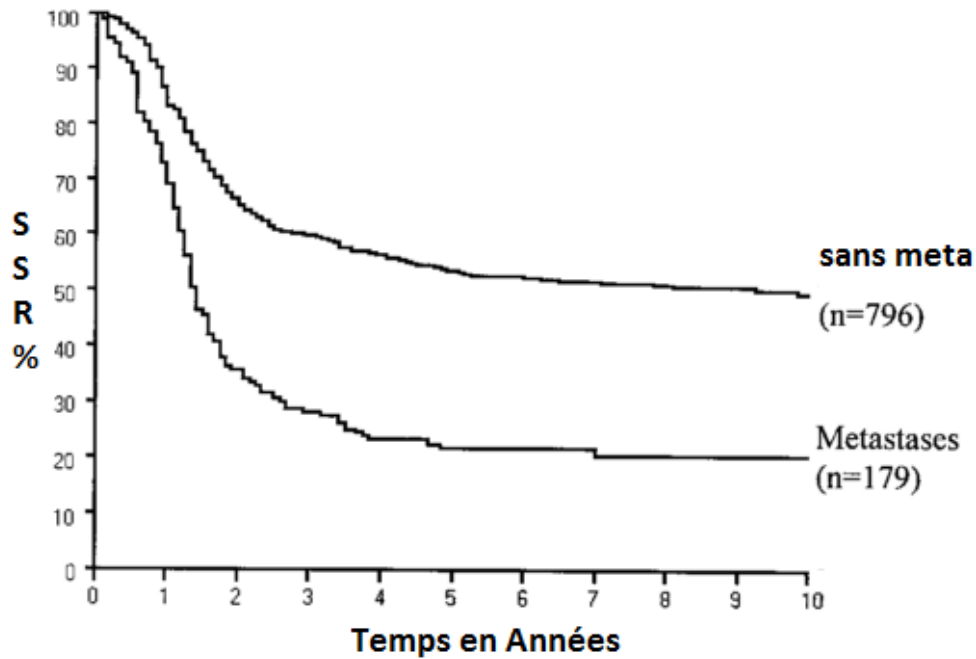
## **11.2. Les facteurs cliniques**

### **11.2.1. La présence de métastases au moment du diagnostic**

La majorité des auteurs s'accordent que l'existence de métastases au diagnostic est un facteur pronostique péjoratif principal et le facteur le plus sombre. (25,133,134)

Le pronostic des formes métastatiques reste très réservé malgré tous les progrès obtenus dans la prise en charge des tumeurs d'Ewing.

En effet, dans la série de Cotterill et al, la survie à 5 ans passait de 55% pour les stades localisés à 22% pour les stades métastatiques (25).



**Figure 48 : Figure 42: Taux de survie sans récurrence (RSF en %) en fonction du temps (année) selon la présence de métastases au diagnostic (25)**

### 11.2.2. Le siège des métastases

Les patients métastatiques représentent un groupe hétérogène. Différentes études ont montré que le site des métastases est un facteur pronostique majeur (135).

En cas de métastases pulmonaires isolées, la survie sans événement est de 30 % à 10 ans, alors qu'en cas de métastases osseuses ou ostéo-médullaires le pronostic est sombre. Dans l'étude EICESS, les patients présentant des métastases pulmonaires isolées ont eu une irradiation pulmonaire bilatérale. Ils avaient un meilleur pronostic que ceux avec des métastases extra pulmonaires (osseuses ou à la moelle)(135).

Avec l'utilisation de nouvelles techniques de biologie moléculaire (RT-PCR), 20 à 30 % des stades localisés ont des micro métastases détectées au niveau de la moelle osseuse (128).

Ce pourcentage est de 40 % et 90 % respectivement pour les métastases pulmonaires et osseuses.(136)

Les patients avec une tumeur localisée cliniquement mais dont le transcrit de fusion est retrouvé au niveau médullaire ont un taux de survie sans récurrence plus faible et un risque accru de récurrence en comparaison des patients dont la RT-PCR est négative. Respectivement les taux de survie sans récurrence à deux ans sont de 53 % et de 83 %(128)

Les formes localisées de tumeur d'Ewing dont la RT-PCR est positive au niveau médullaire ou sanguin peuvent être assimilées aux formes d'emblée métastatique de tumeur d'Ewing en ce qui concerne le taux de survie et le risque de récurrence ; ce qui pourrait justifier une approche thérapeutique aussi intensive pour ces deux groupes de patients.(137)

A noter :

- Une RT-PCR positive au niveau du sang circulant est souvent associée aux tumeurs de volume important (> 200 mL),
- Une RT-PCR positive dans la moelle osseuse est fortement corrélée à l'existence de métastases cliniques contrairement à une RT-PCR positive au niveau du sang périphérique,
- Ni la positivité de la RT-PCR dans le sang circulant ni celle dans la moelle osseuse ne sont corrélées à une mauvaise réponse histologique

### **11.2.3. Le volume et taille tumorale**

Les grosses tumeurs sont classiquement associées à un plus mauvais pronostic.

Mais ce facteur semble également perdre de l'importance avec les avancées thérapeutiques.

Les études précoces du ST Jude les tumeurs mesurant plus de 8 cm avaient un plus mauvais pronostic(138). Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans l'étude EW92 ou le traitement a été intensifié (139)

De même, l'étude CESS 81 les tumeurs ayant un volume > 100 cm<sup>3</sup> avaient un plus mauvais pronostic. Avec l'intensification des traitements, on retient actuellement, un volume de 200 cm<sup>3</sup> comme ayant un impact pronostique .(132,140)

Ainsi dans le protocole Euro-E.W.I.N.G 99, actuellement en cours, un volume tumoral excédant 200 mL est retenu comme facteur pronostique uniquement pour les tumeurs non opérables ou nécessitant une irradiation pré-chirurgicale.

## **11.3. Les facteurs biologiques, moléculaires et cytogénétiques**

### **11.3.1. Le taux de lacticoeshydrogénase (LDH)**

Pour la majorité des auteurs, un taux de LDH élevé est associé à un mauvais pronostic. En effet chez les patients atteints de tumeurs d'Ewing, des taux sériques élevés de LDH avant traitement semblent avoir une corrélation avec une maladie métastatique et une survie plus courte (25,141,142)

### **11.3.2. L'hyperexpression du gène p53**

Le gène suppresseur des tumeurs p53 est le gène le plus fréquemment muté dans les cancers

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

Pour les 10 à 15% de patients présentant une mutation du gène TP53 codant pour la protéine p53 dite « protéine gardienne du génome » ; le taux de survie sans récurrence à cinq ans et la survie globale sont systématiquement plus faibles en comparaison avec les patients ne présentant pas la mutation de ce gène, et ce de manière indépendante vis à vis des autres facteurs pronostiques.

La surexpression de la protéine p53 due à la mutation du gène codant pour cette protéine, bien que rarement retrouvée dans le sarcome d'Ewing, est corrélée à une mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie (143).

La surexpression de la p53 est donc un facteur de mauvais pronostic dans le sarcome d'Ewing.(144).

### **11.3.3. Le transcrit de fusion EWS-FLI1**

Certaines études rétrospectives par RT-PCR suggèrent que le type de transcrit de fusion des gènes EWS-FLI1 type 1 pourrait avoir une signification pronostique plus favorable pour les patients ayant des tumeurs d'Ewing localisées (145).

Cependant, une évaluation prospective récente dans le cadre de l'étude Euro-Ewing 99 de 565 patients, n'a pas confirmé ce bénéfice pronostique (146).

#### **11.3.4. Le type histologique**

Le type histologique a été rarement testé dans la littérature comme facteur pronostic.

Oberlin (131) avait étudié ce facteur dans le cadre de l'essai EW88, la survie sans récurrence était meilleure pour les PNET par rapport au sarcome d'Ewing avec un taux de survie respective de 63% et de 55% sans que cette différence soit significative ( $p=0,6$ ).

#### **11.4. La réponse histologique à la chimiothérapie**

Plusieurs études ont montré que pour les tumeurs non métastatiques dont l'exérèse est possible, la réponse à la chimiothérapie initiale avec un taux de nécrose à plus de 90% est un facteur pronostic positif de survie (131,133,147)

Les patients présentant une bonne réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante ont un meilleur pronostic et ce indépendamment du protocole utilisé. Ces résultats ont été rapportés dans les études Italiennes consécutives REN-1, REN-2 et REN-3 (142) et également dans les études CESS 81 et CESS 86 (132,147).

Dans une étude de Bacci (148), le taux de survie sans récurrence à 5 ans était de 28 % chez les mauvais répondeurs contre 77 % chez les bons répondeurs. A noter également que le délai de récurrence était plus long, en moyenne de 51 mois chez les bons répondeurs contre 32 mois chez les mauvais répondeurs

N.Sirvant (149) a conclu que la réponse à la chimiothérapie a été le seul facteur important de pronostic en effectuant une étude sur 54 patients présentant un sarcome d'Ewing costal. Les patients ayant un épanchement pleural avaient un pourcentage plus élevé de rechute si elles ont été traitées sans radiothérapie locale. Cette étude confirme l'importance pronostique de la réponse à la chimiothérapie initiale

Cette réponse à la chimiothérapie peut être estimée en comparant les modifications de volume et du signal tumoral obtenus par l'IRM. Seront alors comparés les clichés réalisés au moment du diagnostic et les clichés post-chimiothérapies. Mais l'évaluation repose surtout sur la comparaison histologique entre la pièce de biopsie initiale et la pièce d'exérèse chirurgicale. Seront ainsi définis en fonction du pourcentage de cellules tumorales nécrosées, des bons et des mauvais répondeurs à la chimiothérapie(150).

**La nécrose tumorale est évaluée selon le principe de grade décrit par Huvos et Rosen**

Grade	Pourcentage de cellules tumorales nécrosées	Type de répondeurs
I	0	Mauvais répondeurs
II a	< 50	
II b	50 < % < 90	
III	≥ 90	Bons répondeurs
IV	100	

**Tableau 10: Grade de Huvos et Rosen(58)**

L'intensification du traitement contrairement aux autres facteurs classiques ne semble pas avoir d'impact sur la réponse histologique. Ceci est probablement dû à l'intervention d'autres facteurs biologiques intrinsèques à la tumeur (151).

La réponse histologique semble être l'un des facteurs pronostiques les plus importants. Il devra être mieux étudié dans les études futures.

## **11.5. Type du traitement local**

Plusieurs études multicentriques ont étudié le type du traitement local (chirurgie seule, radiothérapie seule et l'association chirurgie-radiothérapie) comme facteur pronostic. Ceci était un facteur significatif de survie dans certaines études(141,152,153) avec un meilleur pronostic pour l'association chirurgie-radiothérapie. Dans d'autres études ce facteur n'influçait pas la survie (131,154). Il est important de prendre en considération le biais de sélection, en effet la radiothérapie est en général indiquée pour un sous-groupe de plus mauvais pronostic : gros volume tumoral, localisations axiales, mauvaise réponse à la chimiothérapie.

## **11.6. La chirurgie**

### **11.6.1 Type de chirurgie**

Dans une étude récente, la comparaison du traitement conservateur versus amputation en termes de survie à 5 ans avait trouvé une augmentation de la mortalité de 35% dans le bras amputation mais avec une différence non significative(146).

### **11.6.2. La qualité de la résection chirurgicale**

La qualité de la résection chirurgicale des tumeurs d'Ewing est un facteur pronostique essentiel(155,156).

La chirurgie doit réséquer en monobloc la tumeur et le trajet de biopsie potentiellement contaminé, interdisant toute effraction de la tumeur et imposant une résection avec une marge de sécurité.

Dans l'étude faite par Bacci et al, le taux de survie sans récurrence à 5 ans en cas de marges de résection saines était de 69,6% contre 21,9% si les marges étaient contaminées (155).

### **11.7. Protocole de chimiothérapie :**

Une revue de l'expérience Saint Jude de 222 patients traités sur 20 ans dans les 5 essais consécutifs avec des protocoles thérapeutiques différents avait étudié ces protocoles comme facteur pronostique. La comparaison des 3 protocoles intensives (EWI92, HIRISA et SJBCM) avec les premières études (ES79 et ES87), a montrée une tendance à l'amélioration de la survie pour les patients atteints de maladie localisée qui ont été traités avec des schémas thérapeutiques les plus intensives, la survie globale à 5 ans était de 83,1 %  $\pm$  5,6 % vs 68,5 %  $\pm$  4,8 % (P = . 068) [178](152).

### **11.8. Survenue et délai de rechute :**

L'optimisation des modalités thérapeutiques et de la prise en charge des tumeurs d'Ewing a permis de diminuer les taux de rechute.

Le pronostic en cas de rechute reste réservé, et la survie globale à long terme ne dépasse pas 20%.

Le délai de rechute présente un facteur pronostique important. En effet, en cas de rechute précoce (<2 ans après le diagnostic) le pronostic est sombre avec une survie globale à 5 ans de 7% alors que si la rechute est tardive ( $\geq$  2 ans) ce taux est de 30 %. Les rechutes peuvent survenir tardivement même après 5 ans de rémission, des rechutes après 17 ans de suivi ont été rapportées(157).

## **12. TRAITEMENT**

### **12.1. Le traitement général: chimiothérapie**

La chimiothérapie permet de diminuer le volume de la tumeur primitive, ce qui en rend le traitement local plus facile et plus efficace, et permet de diminuer le développement de métastases à distance (23,158)

#### **12.1.1 Les drogues utilisées et leurs taux de réponse :(159)**

- Les alkylants Cyclophosphamide ENDOXAN\* 51%, Ifosfamide 32% HOLOXAN\*
- Les alcaloïdes de la pervenche : vincristine-ONCOVIN\* 30%
- Les anthracyclines : doxorubicine-ADRIAMYCINE\* 41%
- Les épipodophyllotoxines ou inhibiteurs de la topoisomérase : Etoposide-VEPESIDE\* ou ETOPHOPOS\* 30%
- L'Actinomycine D : COSMEGEN\* : 33%

La polychimiothérapie consiste à associer les drogues les plus actives afin de potentialiser leurs effets sans augmenter leur toxicité.

#### **12.1.2. Les protocoles et leurs résultats**

##### **12.1.2.1. Le protocole de Saint Jude Memphis**

Cette étude porte sur des enfants atteints de Sarcomes d'Ewing costal, localisés ou métastatiques au diagnostic. Les 2 critères de jugement de l'efficacité du protocole seront :

- D'une part la réponse clinique et histologique à la chimiothérapie initiale.
- D'autre part la survie des patients.
- Critères d'inclusion dans l'étude :

Tous les enfants ou adultes jeunes porteurs de sarcomes d'Ewing non antérieurement traités.

- Bilan pré-thérapeutique :

Bilan local

Mensurations de la tumeur primitive dans ses 3 dimensions, par un bilan radiologique, comprenant si possible un scanner.

Notation des signes cliniques éventuels : fièvre, signes de compression, signes locaux d'inflammation.

- Bilan d'extension :

Scintigraphie ou technétium, si possible comparative.

Radiographie du squelette des zones fixantes à la scintigraphie ou des zones cliniquement douloureuses.

Radio de thorax

NFS, VS

10 myélogrammes et 2 BM

- Chimiothérapie Initiale :

Elle comprend 5 cures identiques :

Endoxan : 150mg/m<sup>2</sup> de J1 à J7

Adriamycine : 35mg /m<sup>2</sup> à J8

Les cures commencent aux jours 1, 15, 29, 50, 71.

L'Endoxan de la première cure est donné par voie IV pour la première cure et par voie orale pour les cures suivantes. Les cures sont démarrées si la numération montre plus de 2000 leucocytes avec un chiffre absolu de neutrophiles supérieur à 500. Elle est retardée d'une semaine en cas de chiffres inférieurs, sans modification des doses. Avant chaque cure, il est important de noter l'évolution des signes fonctionnels, des signes inflammatoires, en particulier leur réapparition éventuelle après leur disparition initiale, pour ne pas laisser évoluer une tumeur qui échapperait au traitement.

□□ Bilan après la chimiothérapie initiale :

Notation des signes cliniques qui étaient présents au diagnostic.

Radiographies de la tumeur primitive.

Mensurations de la tumeur dans ses 3 dimensions en se servant des examens suivants : TDM, échographie ...

Scintigraphie, comparative si possible.

Les autres investigations sont fonction des éventuelles métastases au diagnostic : moelle, radiographies osseuses.

Les critères de réponse clinique sont :

- Réponse complète avec disparition de toute la tumeur des parties molles.

- Réponse partielle : régression de la tumeur des parties molles supérieure à 50%.
- Absence de réponse : si la tumeur a diminué de moins de 50%, est restée stable, a grossi ou a révolu après avoir diminué.
- Phase II : Chimiothérapie d'entretien

Reprenant les mêmes drogues que la chimiothérapie d'induction à raison de 6cures à 3 semaines d'intervalle.

□□Ce protocole a été utilisé chez tous nos patients, a été suivi par les oncologues pédiatres du service d'hématologie oncologie

#### **12.1.2.2. Evolution des protocoles de chimiothérapie**

Selon l'évolution des protocoles de chimiothérapies, les essais cliniques peuvent être divisés en 4 groupes :

-Le premier groupe d'études a mis le point sur l'intérêt de la Doxorubicine dans la chimiothérapie des tumeurs d'Ewing.

Étude	Protocole	Nombre de patients	SSM à 5 ans (%)
IESS-I 1973-1978	VAC	342	24
	VAC+ RP		44
	VACD		60
IESS-II 1978-1982	VACD- HD	214	68
	VACD- MD		48
ET-1 1972-1986	VACD	120	41
	Extrémités		52
	Axial		38
	Pelvis		13
ES- 79 1978-1986	VACD	52	82 (3ans)
	<8 cm		64 (3ans)
POG 8346 1983-1988	VACD	141	51
SFOP EW84	VACD	141	58
			SG à 5 ans 66
CESS 81 1981-1985	VACD	83	55
	< 100 ml		80
	> 100 ml		31 (3ans)

**Tableau 11: résultats des principales études utilisant le VACD(160)**

-Le second groupe d'études a montré l'intérêt de l'adjonction de l'Etoposide et/ou l>Ifosfamide dans les protocoles de chimiothérapie.

Etude	Protocole	Nombre de patients	SSM à 5 ans (%)
<b>CESS 86 1986-1991</b>	SR : faible volume tumoral+ extrémités : VACD HR : >100 ml et/ou localisation axiale : VAID	301	10 ans 52% Vs 51 %
<b>ET-2 1987-1993</b>	VAID	201	62
<b>EICESS-92 1992-1999</b>	Randomisation SR <200 ml:VAID Vs VACD/VAID HR >200 ml : VAID Vs EVAID	481 155 326	68 Vs 61 51 Vs 61
<b>EW-87 1987-1991</b>	IE et CD	26	96% de réponse objective
<b>INT-0091 1988-1992</b>	Randomisation VACD Vs VACD+IE	398 200 198	61 72

**Tableau 12 : résultats des principales études utilisant l'Ifosfamide et l'Etoposide(161)**

-Le troisième groupe a étudié l'intérêt de l'intensification des agents alkylants.

Etude	Protocole	Nombre de patients	Résultats
EW-92 1991-1996	Induction VCD/IE * 3 Maintenance IE * 4 VCD * 4	53 (34 localisé)	SSM à 3 ans 78 % SG à 3 ans 90%
P-6  1990-1995	  HD-VCD * 4 IE * 3	  36 (24 localisé+ Vm> 100cm²)	  SSM à 2 ans 77%
P-6 1991-2001 .		66 (44 localisé)	SSM à 4ans 82 % SG à 4 ans 89%
POG- 9354/INT 0154 1995-1998	Bras A VCD/IE 48 semaines Bras B VCD/IE 30 semaines	492	SSM à 3 ans Bras A 76 % Bras B 74 %
AEWS- 0031 2001 -2005	Bras A VCD/IE Toutes les 3 semaines Bras B VCD/IE Toutes les 2 semaines	568	SSM à 4 ans Bras A 70% Bras B 79%

**Tableau 13 : protocoles intensifiés de traitement  
du Sarcome d'Ewing localisé (162)**

-Le quatrième groupe a évalué la place de la chimiothérapie à hautes doses avec greffes de cellules souches périphériques dans les tumeurs localisées à haut risque.

### 12.1.2.3. EURO Ewing 99

<b>Chimiothérapie néo-adjuvante</b> VIDE x 6			
Tumeurs localisées opérables		Tumeurs localisées inopérables	
<b>Chirurgie</b> + VAI x 1		VAI x1	
Évaluation de la réponse histologique		Évaluation de la réponse clinique et de la taille de la tumeur	
Bons répondeurs < 10 % de cellules viables	Mauvais répondeurs ≥ 10 % de cellules viables	Petite tumeur < 200 mL ET Réponse clinique ≥ 50 %	Grosse tumeur ≥ 200 mL OU Petite tumeur < 200 mL ET réponse clinique < 50 %
<b>Chimiothérapie adjuvante</b> VAI x 7 ou VAC x7	<b>Chimiothérapie adjuvante</b> VAI x 7 ou Bu-Mel	<b>Chimiothérapie adjuvante</b> VAI x 7 ou VAC x7	<b>Chimiothérapie adjuvante</b> VAI x 7 ou Bu-Mel
± Radiothérapie	± Radiothérapie	+ Radiothérapie	+ Radiothérapie

**Tableau 14 : schéma thérapeutique du protocole euro ewing 99 (163)**

- Objectifs de la chimiothérapie néo-adjuvante :

L'objectif de la chimiothérapie néo-adjuvante est double. Tout d'abord, elle permet d'obtenir une régression du volume tumoral initial facilitant ainsi l'exérèse de la tumeur et rendant le geste chirurgical moins mutilant. Ensuite, elle permet d'endiguer le développement des métastases à distance et des micrométastases. Aussi, cette chimiothérapie première ou per-opératoire permet de déterminer la chimiosensibilité de la tumeur selon deux critères : la réponse clinique et la réponse histologique à la chimiothérapie.

La réponse histologique à la chimiothérapie permet de quantifier en pourcentage, le taux de cellules cancéreuses résiduelles viables ou le taux de nécrose cellulaire sur la pièce d'exérèse. Sont ainsi définis des bons répondeurs

(< 10 % de cellules viables) et des mauvais répondeurs ( $\geq$  10 % de cellules viables) à la chimiothérapie néoadjuvante.

Ces deux types de réponses clinique et histologique à la chimiothérapie première permettent d'apporter un facteur pronostique supplémentaire et surtout d'adapter l'intensité de la thérapeutique.

Quelque soit le groupe auquel le patient appartient, bon, mauvais ou très mauvais pronostic, les molécules anticancéreuses utilisées lors de la chimiothérapie néoadjuvante sont identiques. Ainsi, chaque patient bénéficie avant tout geste chirurgical, de 6 cures de VIDE : Vincristine, Ifosfamide, Doxorubicine et Etoposide.

- Schéma de la cure VIDE : (Tableau 15)
- Un intervalle de 3 semaines doit être respecté entre le début de chaque cure.
- Une cure ne peut débuter que si les polynucléaires neutrophiles (PNN) sont  $> 1\ 000 / \text{mm}^3$  et les plaquettes  $> 80\ 000 / \text{mm}^3$ .
- Des évaluations sont réalisées au décours de la 2ème et de la 4ème cure.
- La décision sur les modalités du traitement local doit être prise au décours de la quatrième cure.

Molécule	Posologie	Jour 1	Jour 2	Jour 3
Vincristine	1,5 mg/m <sup>2</sup> max : 2mg	X		
Ifosfamide	3000 mg/m <sup>2</sup> /j	X	X	X
Mesna	3600 mg/m <sup>2</sup> /j Jusqu'à 12 heures après la fin de la perfusion d'Ifosfamide.	X	X	X
Doxorubicine	20 mg/m <sup>2</sup> /j	X	X	X
Etoposide	150 mg/m <sup>2</sup> /j	X	X	X

**Tableau 15: Schéma de la cure VIDE (163)**

### **Chimiothérapie adjuvante**

- Objectifs de la chimiothérapie adjuvante :

La chimiothérapie adjuvante vise à éliminer les cellules cancéreuses pouvant persister après les phases de chimiothérapie néo-adjuvante et de chirurgie ; ces cellules cancéreuses pourraient par la suite se multiplier et donc former de nouvelles tumeurs.

Après l'intervention chirurgicale et dès que l'état de cicatrisation le permet, le patient reçoit une première cure de VAI.

- Schéma de la cure VAI : (Tableau 16)
- Un intervalle de 3 semaines doit être respecté entre le début de chaque cure.
- Une cure ne peut débuter que si les PNN sont > 1 000/ mm<sup>3</sup> et les plaquettes > 80 000 / mm<sup>3</sup>.

Molécule	Posologie	Jour 1	Jour 2
Vincristine	1,5mg/m <sup>2</sup> max : 2 mg	X	
Actinomycine	0,75 mg/m <sup>2</sup> /j max : 1,5 mg	X	X
Ifosfamide	3000 mg/m <sup>2</sup> /j	X	X
Mesna	3600 mg/m <sup>2</sup> /j jusqu'à 12 heures après la fin de la perfusion d'ifosfamide	X	X

**Tableau 16 : Schéma de la cure VAI (163)**

Ensuite c'est la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante qui oriente le choix vers telle ou telle cure de chimiothérapie adjuvante (Tableau 17). Ainsi si le patient est :

- Bon répondeur (< 10 % de cellules tumorales viables), il reçoit 7 cures de type VAI ou 7 cures de type VAC.
- Mauvais répondeur (> 10 % de cellules tumorales viables) après un nouvel examen comprenant une scintigraphie osseuse, un scanner thoracique et un bilan médullaire pour vérifier l'absence d'une extension métastatique ; il reçoit 7 cures de type VAI ou une chimiothérapie à haute dose par Busulfan-Melphalan suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques.

Bons répondeurs < 10 % de cellules viables	Mauvais répondeurs > 10 % de cellules viables
VAI x 7 ou VAC x 7	VAI x 7 ou Bu-Mel

**Tableau 17: la réponse histologique à la chimiothérapie néo-adjuvante (163)**

- Schéma de la cure VAC : (Tableau 18 )
- Un intervalle de 3 semaines doit être respecté entre le début de chaque cure.
- Une cure ne peut débuter que si les PNN sont > 1 000/ mm<sup>3</sup> et les plaquettes > 80 000 / mm<sup>3</sup>

Molécule	Posologie	Jour 1	Jour 2
Vincristine	1,5mg/m <sup>2</sup> max : 2 mg	X	
Actinomycine	0,75 mg/m <sup>2</sup> /j max : 1,5 mg	X	X
Cyclophosphamide (Endoxan)	1500 mg/m <sup>2</sup> /j	X	
Mesna	2000 mg/m <sup>2</sup> /j jusqu'à 12 heures après la fin de la perfusion d'ifosfamide	X	

Molécule et Posologie		J-7	J-6	J-5	J-4	J-3	J-2	J-1	J-0
Busulfan oral 37,5mg/m <sup>2</sup> x4 /j (= 150 mg/m <sup>2</sup> /j) (= 600 mg/m <sup>2</sup> /cure)	0h		X	X	X	X			
	6h		X	X	X	X			
	12h		X	X	X	X			
	18h		X	X	X	X			
Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> /TV							X		
Rivotril 0,05 à 0,1 mg/kg/j		X	X	X	X	X	X	X	X
Réinfusion de cellules souches (min. 3 x 10 <sup>6</sup> /kg CD 34+)									X

Tableau 18:Schéma de la cure VAC (163)

### 12.1.2.4 les protocoles en cours d'essai

COG AEWS1031	Tumeur localisé	
Ewing 2008	Tumeur localisé	
	Métastases pulmonaire	
	Autres Métastases	
Euro-Ewing 2012	Tumeur localisé ou Métastases pulmonaire	
Italy ISG/AIEOP-EW1	Tumeur localisé	

Tableau 19:protocoles en cours d'essai (164)

## **12.2 Les thérapies ciblées**

Une meilleure compréhension de la biologie moléculaire qui favorise et soutient la pathogénèse des tumeurs d'Ewing avait conduit à des essais cliniques de nouvelles thérapies conçues spécifiquement pour agir sur des voies critiques responsables de cette malignité.

Comprendre comment et quand intégrer ces thérapies dans la pratique clinique, bien que difficile, peut conduire à un changement de la prise en charge de ces tumeurs vers une thérapie plus personnalisée (145)

### **12.2.1. L'inhibition du produit de fusion EWS-FLi-1**

L'inhibition de l'activité protéique d'EWS/Fli-1 est très attrayante sur le plan thérapeutique. Plusieurs rapports indiquent que l'inhibition de la synthèse de la protéine EWS/Fli-1 conduit à l'inhibition de la croissance cellulaire et au rétablissement de l'apoptose. De nombreux essais in vitro et in vivo ont été et sont menés avec des résultats prometteurs (80% de réduction de la croissance cellulaire) (165)

### **12.2.2. Les analogues à l'insuline : l'IGF (Insulin Growth Factor) : IGF-1/IGF-1R**

Les insulin-like-growth factors (IGF) et leurs récepteurs (IGFR) sont des facteurs de croissance qui jouent un rôle essentiel dans de nombreux processus métaboliques et de prolifération cellulaire.

Des essais de phase I et II utilisant un anticorps IGF1R ont été initiés. Les résultats préliminaires montrent que le traitement permet d'obtenir un contrôle tumoral chez 40 à 50% des patients réfractaires (151)(166)

### **12.2.3. Les inhibiteurs de Tyrosine Kinase :**

En plus des IGF, les cellules des tumeurs d'Ewing expriment le c-Kit, son ligand, le facteur des cellules souches (SCF), et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et leurs récepteurs.(167)

L'imatinib est une petite molécule conçue pour inhiber le produit de fusion dans la LMC BCR-ABL, inhibe également le c-KIT et PDGFR. Dans une étude de phase II du COG, l'imatinib ne produisait qu'une réponse partielle chez 24 patients évaluables (168)

D'autres inhibiteurs de tyrosines kinase sont en cours d'évaluation dans des essais de phase I pour des tumeurs pédiatriques réfractaires notamment le Sunitinib et le Sorafenib.(169)

### **12.2.4. L'inhibition de l'apoptose :**

La plupart des traitements anticancéreux reposent sur l'apoptose. Le défaut de cette dernière est d'induire une chimio et radiorésistance tumorale. Dans les tumeurs d'Ewing la mutation de P53 et de P16 est de mauvais pronostic (144). Des petites molécules qui rétablissent la fonction du P53 mutée est une thérapie prometteuse, mais elle est encore à un stade très précoce de développement(170). D'autres agents qui causent la mort cellulaire non apoptotique sont également prometteurs telles que la rapamycine et ses analogues et le témozolomide qui provoquent l'autophagie plutôt que l'apoptose(171)

Le CD99, en plus de son utilisation comme marqueur immunohistochimique, est exprimé dans presque la totalité des tumeurs d'Ewing ce qui le rend une cible thérapeutique intéressante. Dans le système hématopoïétique, CD99 semble être impliqué dans l'adhérence et la mort cellulaire. Dans les cellules d'Ewing, la liaison du CD99 à un anticorps

monoclonal activateur conduit à une apoptose caspase-indépendante. Les xénogreffes des souris traités avec la combinaison d'anticorps anti-CD99 et la Doxorubicine ont montré d'importante inhibition de la croissance tumorale avec certaines réponses complète(172).

#### **12.2.5. L'angiogenèse :**

De nombreux travaux ont montré que la progression des tumeurs solide nécessite une néo vascularisation.(126)

Les facteurs de croissance endothéliaux vasculaires (VEGF) sont des médiateurs principaux de l'angiogenèse. L'interférence avec la voie du VEGF est ainsi une cible thérapeutique importante en particulier dans les tumeurs d'Ewing.

Les inhibiteurs de l'activité de tyrosine kinase, des récepteurs VEGF (comme les SU6668 et SU5416) et les anticorps anti-VEGF (telle que le bevacizumab et le VEGF-Trap) ont permis d'inhiber la croissance des xénogreffes des tumeurs d'Ewing (173).

Cependant, chez les êtres humains la combinaison de cette thérapie avec la chimiothérapie avait posé des problèmes de toxicités. Une étude de phase II combinant la doxorubicine et le bevacizumab chez les patients atteints de sarcomes des tissus mous avait provoqué une toxicité cardiaque importante (174).

### **12.3. Traitement local : chirurgie**

La chirurgie est désormais le traitement local de référence de la tumeur d'Ewing. Elle est, sauf cas particulier, programmée 3 semaines après la sixième cure de VIDE de la chimiothérapie d'induction.

L'objectif majeur est de réaliser la résection complète de la tumeur en répondant aux impératifs de la chirurgie carcinologique afin d'enlever toutes les cellules tumorales présentes au niveau de la tumeur primitive et être conservatrice autant que possible. L'exérèse chirurgicale doit être envisagée selon des principes carcinologiques mais les possibilités de reconstruction et de récupération fonctionnelle futures doivent aussi être envisagées.

Les principes fondamentaux du traitement chirurgical des tumeurs de la paroi thoracique sont (175–178) :

- Une biopsie première ;
- Une validation dans une réunion de concertation pluridisciplinaire du schéma thérapeutique envisagé ;
- La résection en monobloc avec des marges de sécurité satisfaisantes selon les règles de la chirurgie carcinologique ; cette résection elle-même se doit de respecter certaines règles :
  - L'installation du patient doit être adéquate pour que les tissus de recouvrement soient disponibles après exérèse ;
  - La zone de biopsie doit être réséquée avec la pièce opératoire ;
  - Les ulcérations cutanées tumorales doivent être réséquées bien à distance de la tumeur ;

- Des difficultés prévisibles de recouvrement ne doivent pas limiter l'étendue de l'exérèse ;
- Des marges suffisantes doivent être respectées ;
- La résection pariétale doit être complète, et large pour éviter la récurrence ;
- Une exérèse au-delà de la zone de sécurité est inutile (elle n'améliore pas le pronostic) ;
- Une réparation pariétale rétablissant une rigidité pariétale suffisante ;
- Une couverture par des tissus de bonne qualité et de préférence autologues.

Il est indispensable de réaliser une exérèse large retirant complètement la côte atteinte avec désarticulation sternale, costovertébrale et costo-transversaire

Elle est associée à une résection des espaces intercostaux et des côtes adjacentes avec des marges de sécurité contrôlées de l'ordre de 2 cm. Il faut en général se référer au scanner et surtout à l'IRM avant la chimiothérapie afin de fixer les limites d'exérèse et de diminuer au maximum le risque de récurrence.(179,180)

Selon Sabanathan (181) une résection large de la côte atteinte et de la côte au-dessus et au-dessous est nécessaire et garantie un meilleur contrôle par contre selon Hayes (138) et Denbo (182) affirment que seulement la côte atteinte doit être réséquée si l'espace intercostal n'est pas atteint si c'est le cas la côte au-dessus et au-dessous doivent être réséquées avec une marge de sécurité de 2 cm

### **12.3.1. Principes chirurgicaux :**

#### **12.3.1.1. Voies d'abord :**

La voie d'abord doit permettre une large exposition de la tumeur, sans négliger trois impératifs (183) :

- la résection d'une éventuelle zone de biopsie,
- le passage nettement à distance d'un envahissement ou d'une ulcération cutanée,
- la préservation des plans intermédiaires sains pour ne pas compromettre la couverture

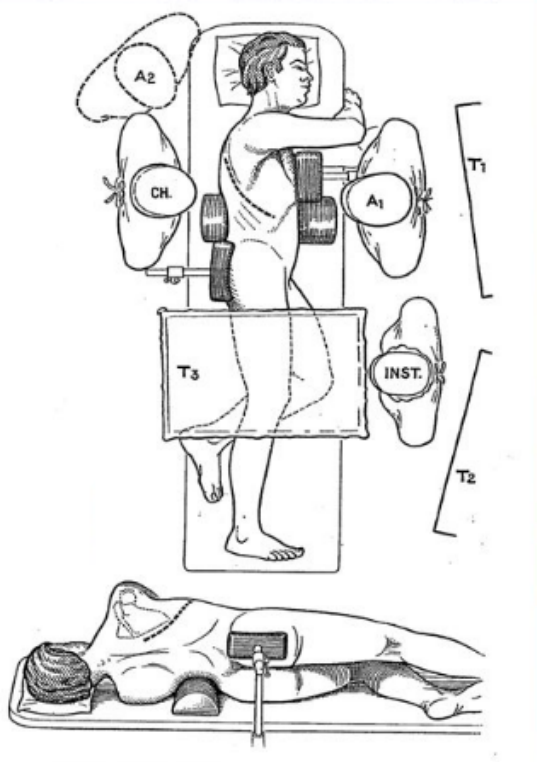
Lorsqu'il s'agit de tumeur de petit volume, l'incision s'effectue à l'aplomb de la lésion, dans le sens de l'espace intercostal et de la côte atteinte

Pour une tumeur plus volumineuse, l'incision est plus grande et dépend du siège de la tumeur qui peut être :

Envahissement de la paroi antérieure : thoracotomie antérieure.

Envahissement de la paroi latérale : thoracotomie antéro-latérale

Envahissement de la paroi postérieure : thoracotomie postéro-latérale.



**Figure 43 : voie d'abord postéro-latérale(184)**

### **12.3.1.2. Etapes d'exérèse :**

La résection idéale est monobloc, sans effraction de la tumeur. Elle emporte les structures envahies et les zones de biopsies.

Elle respecte les marges de sécurité qui doivent être contrôlées par des examens anatomopathologiques en extemporané (185)

#### **12.3.1.2.1. Résection cutanée**

La résection cutanée emporte la zone de biopsie chirurgicale, et passe nettement en zone saine à distance d'un envahissement ou d'une ulcération cutanée.(186)

#### **12.3.1.2.2. Exérèse de la paroi thoracique (187)**

Elle doit être faite nettement en marges saines pour minimiser le risque de récurrence locale.

Les muscles envahis par la tumeur sont réséqués, la cavité pleurale est ouverte très à distance de la tumeur, dont on apprécie le développement endothoracique.

L'apport de la vidéothoroscopie peut être intéressant pour vérifier l'extension endothoracique. La résection osseuse doit passer au moins à 4 cm de la tumeur en emportant la côte sus- et sous-jacente

La pariéctomie doit inclure l'exérèse en totalité de la côte concernée avec une désarticulation costo-transversaire et costo-vertébrale.

#### **12.3.1.2.3. Exérèse en monobloc (186)**

Les organes envahis par la tumeur (côtes, sternum, poumon, péricarde, diaphragme, vaisseaux sous-claviers, veine cave supérieure, etc.) doivent être réséqués en même temps que la tumeur et en une seule pièce opératoire, c'est à-dire en monobloc.

Les tumeurs adhérentes à la plèvre pariétale posent un problème plus théorique que pratique.

Deux attitudes s'opposent : la pariéctomie ou la résection en extrapleurale. En pratique, on tente une exérèse en extrapleurale, si celle-ci semble insuffisante, on pratique une pariéctomie

#### **12.3.1.2.4. Curage ganglionnaire :**

Il n'est pas systématique en raison de la rareté de l'extension métastatique ganglionnaire.

#### **12.3.2. Techniques : (188)**

Elles dépendent du siège et de l'extension de la tumeur.

L'incision doit être parallèle à la côte affectée pour les tumeurs de petit volume.

Pour les tumeurs volumineuses, on utilise une incision large de type thoracotomie standard, postérieure, latérale et ou latérale et antérieure, permettant de bousculer l'omoplate vers le haut pour les tumeurs postérieures avec respect des muscles qui serviront de lambeau ou de plans de couverture directe

La voie d'abord doit permettre une exposition large de la lésion.

Une incision axillo-sous mammaire est effectuée pour les tumeurs antérieures. Il est souvent nécessaire de réséquer la partie adjacente des côtes et du sternum et les cartilages costaux, en assurant par points serties la ligature des différents pédicules intercostaux et des vaisseaux mammaires.

L'exploration de la tumeur, ses limites, l'extension aux structures adjacentes serait possible grâce à une résection d'un petit morceau de côte ensuite on progresse par libération des zones faciles en dégageant un coté puis l'autre pour permettre un meilleur contrôle par la vue tout en appréciant son extirpabilité

Les côtes sont sectionnées de préférence de bas en haut au costotome, en liant au fur et à mesure les pédicules intercostaux se présentant à leurs bords supérieurs.

Les adhérences denses entre le parenchyme pulmonaire et la tumeur imposent l'exérèse de la logette pulmonaire atteinte par agrafage en contrôlant par un examen extemporané la tranche de section des zones suspectes

Les limites de résection doivent inclure une côte saine sus et sous-jacente ainsi que les espaces intercostaux et au moins 3cm de tissu sain latéralement

### **12.3.3. Reconstruction pariétale**

#### **12.3.3.1. Principes (189)**

- Reconstituer une rigidité dynamique afin de conserver la fonction respiratoire et d'éviter d'utiliser au maximum du matériel synthétique susceptible de s'infecter
- éviter que l'orifice de la pariéctomie entraîne une hernie pulmonaire ou le passage de dehors en dedans des muscles pariétaux ;
- éviter l'impaction de la paroi thoracique responsable d'une thoracoplastie.

#### **12.3.3.2. Matériel de reconstruction**

Deux types de matériaux peuvent être utilisés : synthétiques ou biologiques.

##### **12.3.3.2.1 Lambeaux**

Les matériaux biologiques (190) sont les lambeaux musculaires pédiculés ou libres, musculo-périostés, musculo-cutanés, le fascia lata, les greffons osseux

autologues vascularisés ou non (côtes entières, fragments de côtes, crête iliaque, péroné), les allogreffes osseuses et l'épiplooplastie.

Leurs principaux avantages sont leur nature biologique autologue, leur stabilité à long terme et surtout la résistance à l'infection.

Les principaux inconvénients sont la lourdeur du geste chirurgical liée au prélèvement des greffons. Le potentiel de couverture est variable en fonction des lambeaux et il doit être prévu avant l'intervention de bien mesurer l'étendue du défaut potentiel après exérèse. En outre, les lambeaux isolés n'apportent pas une solidité immédiate et nécessitent souvent d'être associés à du matériel synthétique pour obtenir une certaine rigidité pariétale.

Les lambeaux libres ou pédiculés nécessitent la collaboration avec des chirurgiens plasticiens.

Ce sont les meilleurs substituts pour obtenir une cicatrisation sur des zones ayant reçu une radiothérapie.

#### **12.3.3.2.2. Matériaux synthétiques**

Ce sont les plaques résorbables de polyglactine (Vicryl®), polydioxanone (PDS®), les plaques non résorbables de polyéthylène tétraphtalate (Mersilène®), de polypropylène (Marlex® ou Prolène®), les plaques de polytétrafluoroéthylène expansé à 2 mm (Gore-tex®), le ciment synthétique/méthylméthacrylate et les barres Stratos (nouveau matériel en titane extrêmement solide et adapté à la reconstruction costale et sternale)(191).

Les matériaux synthétiques ont l'avantage de permettre une réparation rapide, facile et stable d'emblée. La réparation de très larges défauts est envisageable.

Les réparations pariétales par des matériaux synthétiques répondent à certains impératifs : rigidité, intégration dans les tissus, relative résistance à l'infection, obtention d'une dynamique pariétale lors de la respiration.

Les principaux inconvénients sont l'introduction d'un corps étranger, et donc la sensibilité aux infections. Ainsi, le méthylméthacrylate a été progressivement abandonné en raison des risques d'infection et de toxicité au moment de la pose.

La plupart du temps, le choix du matériau repose sur les préférences du chirurgien. Deschamps et al. ont montré l'absence de différence significative entre les différents matériaux dans les suites opératoires et les éventuelles complications (175).

Il n'existe finalement aucun consensus mais le matériau qui paraît être le plus physiologique et le plus efficace semble être les barres Stratos en titane qui permettent de conserver une excellente fonction respiratoire sans générer d'infection en respectant la mécanique ventilatoire.

Type	Nom	Nature	Rôle	Devenir	Avantages	Inconvénients
<b>Matériaux biologiques</b>	AutoGr os	Os frais				1/ geste lourd, délicat et long
	AlloGr os	Os cuit	Soutien	Réabsorption partielle	1/ matériel autologue	
	Fascia lata	Aponévrose			2/ stabilité à long terme	2/ pas de solidité immédiate pour les lambeaux
	Lambeaux	Muscle Musculocutané Fasciocutané Épiploïque	Couverture	Permanent	3/ résistance à l'infection	3/ couverture insuffisante des grands défauts
<b>Matériaux synthétiques</b>	Goretex® (Téflon)	PTFE	Isolement	Permanent	1/ geste facile, rapide	1/ corps étranger
	Marlex (Prolène)	Polypropylène	Isolement	Permanent		2/ faible résistance à l'infection
	Vicryl P.d.s.	Polyglactine Polydioxanone	Isolement	Résorbable	2/ bonne solidité à court et long terme	
	Méthyl-h métacrylate		Soutien	Permanent		3/ toxicité à la pose (méthylmétacrylate)
	Agrafes Borrelly	Acier	Soutien	Permanent	3/ large couverture possible	

**Tableau 20: les matériaux de la reconstruction pariétale (192)**

### **12.3.3.3. Indications de réparation pariétale (193)**

La réparation pariétale n'est pas obligatoire en cas de défaut pariétal de moins de 5 cm de diamètre ou limité à une ou deux côtes adjacentes, surtout s'il s'agit des arcs postérieurs des côtes. Elle n'est pas non plus indiquée en cas de localisation apicale ou sous-scapulaire de moins de 7 cm et au-dessus du 4e espace intercostal dans la portion latérale ou postérieure. Dans ces cas, une fermeture primaire par rapprochement des côtes adjacentes est en général suffisante. Une plaque résorbable peut parfois être mise en place car elle n'augmente pas le risque d'infection.

La réparation pariétale est indispensable dans tous les autres cas, en particulier lors des larges pariéctomies antérieures et antérolatérales, où la stabilité pariétale est particulièrement compromise, mais également lorsque le défaut est localisé sous la pointe de l'omoplate car il existe des risques d'incarcération de l'omoplate dans le thorax lors des mouvements du bras, ce qui peut devenir particulièrement douloureux.

Si les voies d'abord et les techniques de résection sont très codifiées, les techniques de réparation sont plus fonction de l'appréciation de chaque opérateur. En pratique, à partir du moment où les grands principes de réparation sont respectés, toutes les techniques de réparation sont envisageables.

### **12.3.3.4. Techniques de réparation pariétale :**

#### **12.3.3.4.1. Technique du sandwich(194)**

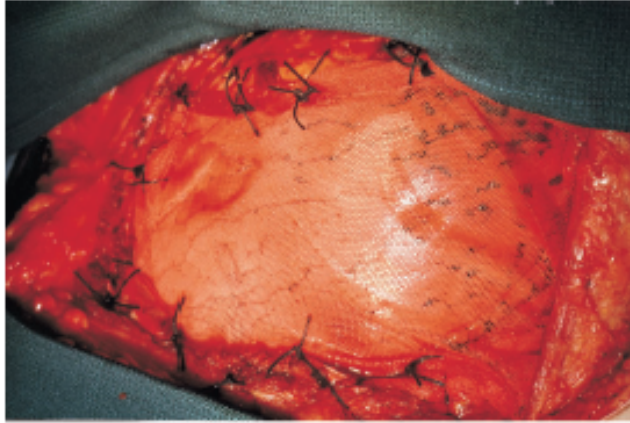
C'est la technique de réparation la plus utilisée, qui utilise des matériaux synthétiques.

Du méthylméthacrylate est coulé entre deux plaques de Marlex®.Le sandwich doit être confectionné en extemporané et en dehors du thorax, pour éviter toute toxicité liée à la forte réaction exothermique provoquée par la polymérisation du méthylméthacrylate.

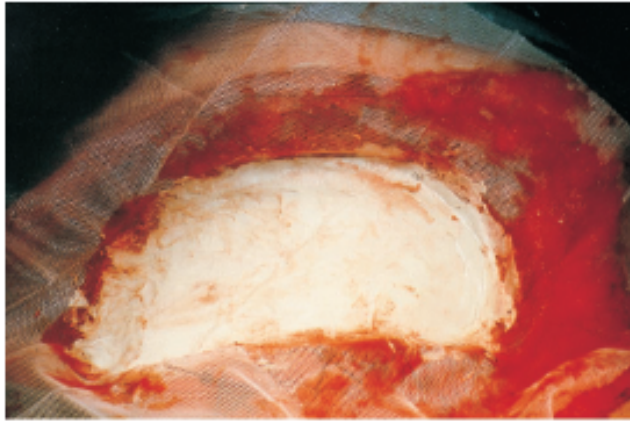
Le sandwich est réalisé sur mesure, une courbure similaire a de celle du thorax lui est imprimé alors que le ciment est encore malléable.

Une fois durci dans la position souhaitée, le sandwich est régulièrement perforé sur son pourtour de façon à permettre le passage des fils de fixation au bord du defect pariétal .

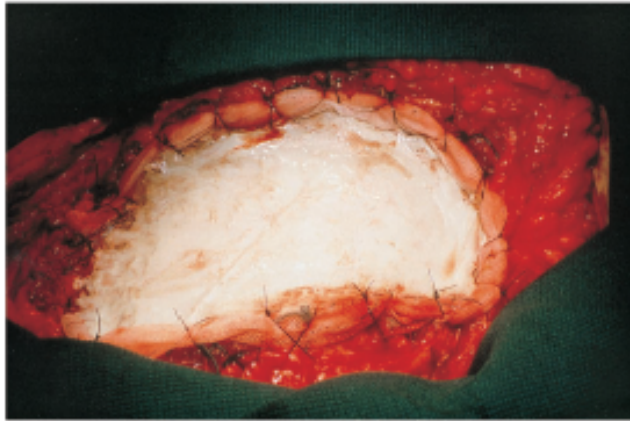
Les variantes tiennent essentiellement à la nature des plaques utilisées. Certains utilisent le méthylméthacrylate entre une plaque de Gore-tex® au contact des viscères et une plaque de Marlex® en surface. Le Gore-tex® éviterait les adhérences viscérales, le Marlex® favoriserait la colonisation par les tissus environnants et la fibrose.Cette technique est, aujourd'hui, moins souvent utilisée. Les principaux inconvénients sont les risques de fracture de plaque, les collections périprothétiques, les complications septiques et, surtout, la trop grande rigidité de la plaque avec, comme conséquence, une mauvaise mécanique respiratoire.



A



B



C

**Figure 44: les différente étape de la technique du sandwich (194)**

#### **12.3.3.4.2. Technique de la plaque armée (195)**

Cette technique nécessite des agrafes à glissières de Borrelly et une plaque de Gore-tex®.

Les agrafes sont préalablement cintrées pour imiter la courbure naturelle des côtes, puis fixées au niveau des extrémités restantes des côtes réséquées . L'ensemble est recouvert par une plaque de Gore-tex® suturée sur le pourtour du defect pariétal par des points péricostaux ou transcostaux

De nombreuses variantes de la technique de la plaque arméesont décrites. Certains disposent la plaque de Gore-tex®, en profondeur, au contact des viscères pour les isoler des agrafes.

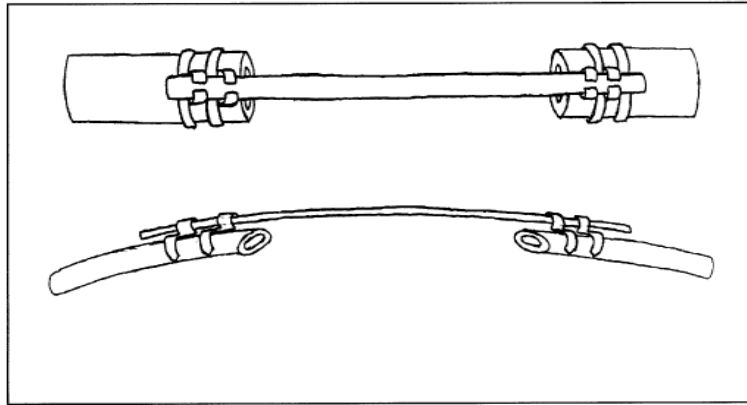
D'autres disposent les agrafes entre deux plaques synthétiques, l'une en profondeur (Gore-tex®), l'autre en superficie (Marlex ®). Enfin, les agrafes de Borrelly peuvent être remplacées par du méthylméthacrylate coulé à la surface d'une plaque de Gore-tex® fixée aux bords du defect (Fig. 7A, B, C).

Les avantages sont la facilité et la rapidité de mise en oeuvre.

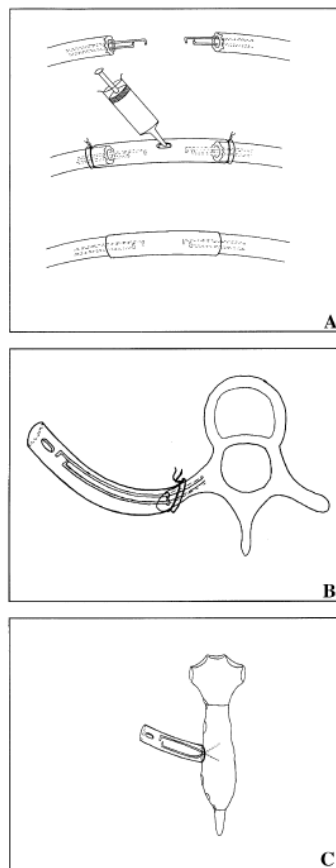
À peu près toutes les localisations peuvent être réparées de cette façon. En outre, les plaques de Gore-tex® permettent une relative étanchéité limitant les mouvements liquidiens et aériens.

Même si le Gore-tex® est considéré comme un matériau résistant bien à l'infection, le principal risque est l'infection du matériel prothétique, lié à l'introduction d'un corps étranger.

Une perte de mobilité de la paroi thoracique est un autre inconvénient notable.



**Figure 45: Attelle-agrafe de Borrelly (196)**



**Figure 46:A : principe de la reconstruction costale ; B : cas particulier de la fixation vertébrale ; C : cas particulier de la fixation sternale. (196)**

#### **12.3.3.4.3. Technique dite de la « néocôte »(197)**

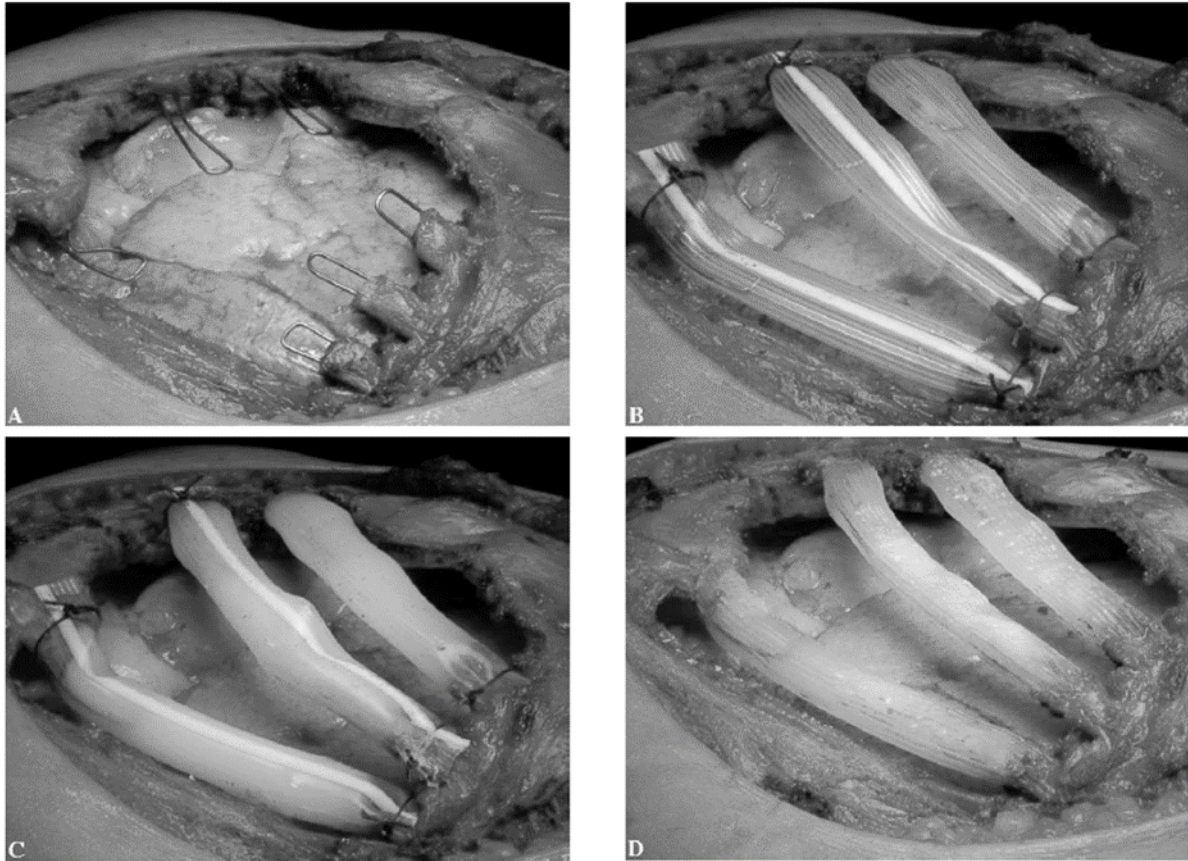
Le principe est de tenter de reconstruire une paroi solide, la plus anatomique possible, de façon à préserver la mobilité physiologique de la paroi

Après pariéctomies, les extrémités restantes de la côte sont rendues anfractueuses à la pince-gouge pour permettre une meilleure cohésion de l'os et du ciment . Des broches sont tordues en forme de U puis cintrées de façon à imiter la courbure naturelle du thorax. Elles sont fichées dans la médullaire de chaque côté du defect Un moule en silicone de calibre comparable à celui des côtes natives est mis en place. L'étanchéité est assurée par des fils noués sur la côte de chaque côté au niveau du chevauchement silicone/côte.

Du méthylméthacrylate est injecté en phase liquide par ponction du moule grâce à un cathéter de gros calibre. Une fois la polymérisation achevée, on peut retirer le moule en silicone et les fils d'étanchéité. Les éventuelles aspérités sont corrigées à la fraise. Cette technique originale peut être mise en place à tous les niveaux de l'arc costal, les broches peuvent être facilement fichées dans le sternum, en avant, ou dans les processus transverses vertébraux en arrière, le principe étant identique à celui de la réparation d'un arc moyen.

Les principaux avantages sont le respect de l'anatomie du thorax, de la mobilité de la paroi. La fonction respiratoire est donc mieux préservée. Le risque de sérome périprothétique est également moindre du fait d'une surface synthétique très limitée. Enfin, la durée du drainage postopératoire n'est pas accrue, les complications pleurales ne sont pas plus fréquentes qu'avec les techniques de réparation pariétale classiques.

Le principal risque reste l'infection du matériel. Le démontage est rare en l'absence de fautes techniques.



**Figure 47: A : mise en place des broches ; B : mise en place du coffrage costal ; C : injection du méthylmétacrylate ; D : aspect avant polissage (192)**

### **12.3.3.5. Le recouvrement**

#### **12.3.3.5.1 Principes (192)**

Le matériel prothétique doit être isolé de la surface (peau) et de la profondeur (organes médiastinaux surtout).

En effet, la résection pariétale s'associe une fois sur 6 à une résection musculaire et cutanée liée à l'excision large de zones de biopsie, de récurrence ulcérée ou de territoire irradié.

#### **12.3.3.5.2. Méthodologie**

La fermeture première directe est la solution à privilégier, elle doit être choisie chaque fois que cela est possible. Le recouvrement de la zone de pariéctomie peut être assuré par un lambeau musculaire de rotation ou de translation utilisant les muscles régionaux laissés en place et associé à une plastie cutanée de glissement. (198)

Lorsque la fermeture directe est impossible, les lambeaux musculocutanés apportent une surface tissulaire de bonne vitalité. Ils évitent les décollements sous-cutanés extensifs.

Le recours aux différentes techniques de lambeaux, libres ou pédiculés, doit être planifié de façon à organiser une éventuelle collaboration avec d'autres équipes chirurgicales, notamment avec les chirurgiens plasticiens.

En profondeur, tous les muscles thoraciques sont utilisables : le grand pectoral, le grand dorsal, le dentelé antérieur, le droit antérieur, l'oblique externe et le trapèze. Le grand épiploon est également utilisable, notamment en cas de sepsis. Il constitue un excellent support pour les greffes cutanées. (199)

En surface, la fermeture cutanée repose sur des techniques de rapprochement, de plastie, de lambeau, ou de greffe. Les techniques de recouvrement cutané sont très diverses et permettent d'envisager à peu près n'importe quel type de couverture cutanée. Maier rapporte, à titre d'exemple, l'utilisation d'un large lambeau cutané utilisant un volumineux sein controlatéral. La fermeture est asymétrique mais fonctionnelle.(200)

### 12.3.3.5.3. Indications

Deux facteurs interviennent dans l'indication : l'étendue et la localisation de la perte de substance.(185) expliquer dans le tableau suivant :

	Muscle (cm)	Peau (cm)	Couverture
Grand dorsal	23 × 35	30 × 40	Ant./Post.
Grand pectoral	15 × 23	20 × 28	Ant.
Grand dentelé	12 × 10	12 × 6	Ant./Post.
Grand droit	6 × 25	21 × 14	Ant.
Trapèze	34 × 18	20 × 8	Post. et Sup.

**Figure 48: indication du recouvrement selon l'étendue et la localisation de la perte de substance (185)**

## 12.4. La radiothérapie

La place de la radiothérapie et/ou de la chirurgie dans le traitement local reste à déterminer. En effet la randomisation du traitement local ne semble pas possible du fait des multiples facteurs influençant le choix thérapeutique, et n'a jamais été proposée dans cette indication.

Actuellement, en raison du risque de survenue de tumeur secondaire en territoire irradié et du jeune âge des patients ; la résection chirurgicale complète de la lésion primitive quand elle est possible est recommandée (154).

### **12.4.1. Volumes cibles**

Le volume d'irradiation comprenait historiquement l'ensemble de l'os atteint jusqu'à la dose de 45 Gy suivi d'un complément de 5 Gy limité au volume tumoral initial avec des marges de 5 cm, puis un deuxième complément de 5 Gy à un volume encore plus réduit ( marges de 1 cm)(201).

Une étude des rechutes locales chez 67 patients présentant un Sarcome d'Ewing, avait conclu que pour les patients ayant un primitif pelvien ou localisé aux extrémités, la récurrence se situait essentiellement au niveau du lit tumoral. Les rechutes marginales étaient peu fréquentes et limitées aux patients présentant un Ewing costal (202).

La réduction du volume d'irradiation a été alors étudiée. Le volume cible comprenait le volume tumoral initial avec des marges de 3 à 5 cm. Les résultats de différentes études ont objectivé l'absence de différence par rapport à l'irradiation de l'os total (203).

Dans l'étude du Pediatric Oncology Group (POG-8346) menée entre 1983 et 1988 et incluant 184 patients avec un Sarcome d'Ewing localisé, une randomisation du volume cible a été réalisée. Les patients traités par radiothérapie étaient randomisés à recevoir une irradiation de la totalité de l'os à 39,6 Gy avec un complément (boost) de 16,2 Gy Versus une irradiation du volume tumoral initial à une dose de 55,8 Gy. La SSM à 5ans était de 42 % sans différence en cas de réduction du volume cible (201).

Le volume cible est théoriquement représenté par le volume préchimiothérapie, ce qui n'est pas toujours possible en fonction de la localisation tumorale, de la taille tumorale, et de la proximité des organes à

risque. Il est recommandé d'inclure les cicatrices, de même que les orifices de drains, ou toute autre zone possible de « contamination », dans le volume cible de l'irradiation (204).

Actuellement l'IRM est de plus en plus utilisée pour définir le volume tumoral cible.

En cas d'irradiation post-opératoire, le volume cible optimal n'est pas encore clairement défini. Il est recommandé d'inclure le volume préopératoire avec des marges adéquates. En cas de résection incomplète un boost est administré au niveau des sites tumoraux résiduels.

#### **12.4.2. Doses d'irradiation**

Il a été démontré que les doses inférieures ou égales à 35 Gy étaient inefficaces, surtout si les lésions mesuraient plus de 8 cm, et que la rechute survenait au niveau du lit tumoral. Les doses nécessaires au contrôle local sont de l'ordre de 45 à 60 Gy.

La dose d'irradiation recommandée varie selon la situation (irradiation exclusive, pré- ou postopératoire), de la réponse histologique (mauvais ou bons répondeurs), et de l'âge.

Actuellement, la dose de radiothérapie recommandée (153,204) :

- En cas de radiothérapie exclusive : 55 à 60 Gy, une dose de 45 Gy est souvent délivrée au volume tumoral pré-chimiothérapie. Un complément de 10 à 15 Gy est délivré dans le volume tumoral post-chimiothérapie avec une marge de 1,5-2 cm.

- Après exérèse chirurgicale complète (définie par le COG comme une chirurgie avec des marges d'exérèse minimales de 1cm (2-5 cm idéalement) pour l'os tumoral, de 5 mm pour les muscles et le tissu adipeux, et de 2 mm pour les fascias) :
- La dose est de 55 Gy environ en cas de mauvaise réponse histologique (>10% cellules tumorales résiduelles identifiables).
- Une dose de 45 Gy est recommandée en cas d'exérèse marginale avec bonne réponse histologique.
- En cas de limites chirurgicales tumorales, la radiothérapie postopératoire est délivrée au volume tumoral post chimiothérapie avec des marges de 1,5 à 2 cm à la dose de 55 Gy.

Dans notre série, les doses de radiothérapie variaient de 30 à 65 Gy avec une dose moyenne de 50 GY.

#### **12.4.3. Fractionnement**

L'étalement et le fractionnement sont en général classiques, avec une dose par fraction entre 1,8 et 2Gy (parfois moins en cas de très jeune âge ou de larges volumes), pour cinq fractions par semaine.

L'intérêt de la radiothérapie hyper fractionnée accélérée n'a pour l'instant pas été démontré dans cette indication. En effet elle a été étudiée afin d'améliorer le contrôle local . Les résultats étaient variables selon les études. Dans l'étude CESS 86 et EICESS92, les patients étaient randomisés entre un fractionnement classique et une irradiation hyper fractionnée avec split course pour une même dose de 60 Gy en 6 semaines. Le contrôle local était de 82 et 86 % respectivement avec une différence non significative (205)

#### **12.4.4. Techniques d'irradiation**

Les progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie (Scanner/IRM) ont contribué au développement des techniques d'irradiation permettant une meilleure précision des volumes cibles et une diminution des effets secondaires.

Le choix de la technique de radiothérapie doit viser l'amélioration du contrôle local en limitant la dose des tissus sains pour minimiser les complications.

L'irradiation conventionnelle avec des champs opposés antéro-postérieurs et des champs latéraux peut être utilisée si on peut épargner le maximum de tissu sain.

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) ou protonthérapie, par accélérateur linéaire ou tomothérapie hélicoïdale a pour but de délivrer une dose homogène au volume cible et d'épargner les organes à risques (206).

Elle est adaptée pour l'irradiation de volumes complexes comme les tumeurs vertébrales, et son association avec les protons permet une escalade de dose afin d'assurer un meilleur contrôle local. Elle permet d'optimiser la balistique et de limiter le risque d'effets secondaires, en particulier chez l'enfant.

Les études multi-centriques des groupes comme le CESS et POG (CESS 81, CESS86, et POG 8346) ont pu mettre en évidence une amélioration du contrôle local grâce à l'utilisation de la radiothérapie conformationnelle et aux contrôles qualité.

#### **12.4.5. Timing de la radiothérapie :**

La place de la radiothérapie dans le traitement des tumeurs d'Ewing doit être évaluée pour chaque patient aux différentes étapes de la prise en charge au sein du comité de concertation pluridisciplinaire.

##### **12.4.5.1 La radiothérapie préopératoire**

Les indications de radiothérapie préopératoire sont actuellement exceptionnelles, mais elle peut être discutée dans certains cas sélectionnés où le geste chirurgical s'avère possible mais extrêmement mutilant. L'irradiation pourrait alors permettre, avec la chimiothérapie, une réduction tumorale permettant de faciliter le geste chirurgical.

Dans l'étude EICESS 92, 41 % des patients ont bénéficié de cette stratégie. Une dose de 36 Gy était administrée au volume tumoral initial avec une marge de 2 cm. Une dose complémentaire de 9 Gy avec réduction du champ au volume tumoral post-chimiothérapie est ensuite administrée. Il n'y avait pas de modification de la survie sans progression par comparaison aux patients traités par chirurgie suivie de radiothérapie postopératoire. Le taux de rechute locale était de 5,1 % en cas de radiothérapie préopératoire, et 9,2 % en cas de radiothérapie postopératoire (153)

##### **12.4.5.2. La radiothérapie adjuvante**

Elle dépend de la chirurgie éventuelle : qualité de l'exérèse et pourcentage des cellules viables. Elle est indiquée pour les patients à haut risque :

- Résection non carcinologique.
- Mauvaise réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante (> de 10 % de cellules tumorales viables).

Dans la plupart des équipes, il n'y a pas d'indication à une radiothérapie après résection chirurgicale complète et élargie associée à une bonne réponse tumorale à la chimiothérapie.

Cette association permet d'améliorer le contrôle locorégional avec des taux variant de 81 à 92% (207).

Les études CESS 86 et EICESS 92 ont évaluées rétrospectivement le timing optimal de la radiothérapie postopératoire. Les patients irradiés avant un délai de 60 jours avaient un contrôle local de 98 % alors que pour ceux irradiés après 60 jours le contrôle local était de 92 % avec une différence non significative (208).

#### **12.4.5.3 L'irradiation exclusive**

Dans l'expérience des études coopératives européennes du sarcome d'Ewing (CESS) et des essais EICESS, parmi 1058 patients atteints d'un sarcome d'Ewing localisé, 266 patients ont eu une radiothérapie seule (153). Le taux de rechute locale ou combinée à des métastases à distance dans ce sous groupe était élevé de 26% comparativement aux autres sous groupes traités par chirurgie +/- radiothérapie (4% -10%). Il était impossible de définir un sous-groupe de patients chez lesquels l'utilisation de la radiothérapie seule atteint le même taux de contrôle local que la chirurgie. Même pour le sous-groupe favorable des patients atteints de petites tumeurs des extrémités, le contrôle local était meilleur avec la chirurgie qu'avec la radiothérapie exclusive. Par contre, les patients qui avaient une résection intralésionnelle suivie d'une radiothérapie avaient le même taux de contrôle local que les patients qui ont eu la radiothérapie exclusive. Par conséquent lorsque la résection marginale ou large est possible, la chirurgie doit être réalisée et l'irradiation exclusive est indiquée en cas :

-Tumeurs inextirpables dont l'exérèse entraînerait une mutilation excessive ou une perte de fonction inacceptable (volumineuses tumeurs pelviennes, vertèbres...).

-Chirurgie carcinologique satisfaisante impossible (localisations vertébrales, bassin, pelvis...).

Le timing optimal permettant d'obtenir le meilleur contrôle loco-régional avait été étudié dans nombreux essais. Les résultats étaient meilleurs quand la radiothérapie était réalisée de façon précoce (après 9 semaines de chimiothérapie) comparativement à une administration tardive (12 à 18 semaines)(209) .

#### **12.4.6. Radiothérapie des formes métastatiques :**

##### **12.4.6.1. le traitement local :**

Le traitement local des patients métastatiques n'est pas codifié. Très peu de conclusions peuvent être tirées des différentes publications. La nature et le timing du traitement local ont une extrême importance. La radiothérapie est électivement utilisée dans plusieurs séries, probablement pour éviter à ces patients de mauvais pronostic une chirurgie mutilante.

Si l'indication de radiothérapie est retenue, celle-ci doit être faite soit avant la chimiothérapie à haute doses soit dès la sortie d'aplasie secondaire à cette chimiothérapie. Dans la majorité des études le traitement local était réalisé de la 10<sup>ème</sup> à la 15<sup>ème</sup> semaine.

Dans notre série, 2 patients métastatiques ont eu une irradiation. L'un à eu une dose curative de 54 Gy au niveau du bassin et l'autre une dose palliative de 30 Gy au niveau du rachis.

#### **12.4.6.2. La radiothérapie pulmonaire :**

L'irradiation bipulmonaire chez les patients porteurs de tumeurs métastatiques pulmonaires au diagnostic est discutée. Une revue des essais publiés sur cette question entre 1966 et 2000 montre qu'aucune étude randomisée ne confirme l'hypothèse d'une amélioration de la survie de ces patients grâce à l'irradiation pulmonaire, mais plusieurs études rétrospectives menées par de larges groupes coopératifs suggèrent que la radiothérapie pulmonaire pourrait améliorer la survie (210). Les doses administrées variaient de 12 à 20 Gy.

Le bénéfice de la radiothérapie pulmonaire (18 Gy en dix fractions sur les deux champs pulmonaires) en terme de prévention des récurrences pulmonaires est en cours d'évaluation dans l'étude Euro-Ewing chez les patients porteurs de métastases pulmonaires initiales. Sa toxicité devra aussi faire l'objet d'une évaluation.

Dans notre série, un seul patient a eu une irradiation pulmonaire et actuellement en rémission partielle avec des lésions pulmonaires stables.

#### **12.4.6.3. Radiothérapie des autres sites métastatiques :**

La place de l'irradiation des sites métastatiques autre que pulmonaire fait l'objet de discussion. Les indications et les modalités de cette irradiation varient en fonction de la localisation métastatique et des autres facteurs pronostiques associés.

Dans notre série, une irradiation décompressive des métastases épidurales à la dose de 30 grays a été pratiquée chez un patient.

## **12.5. Les complications :**

### **12.5.1 Les complications de la chimiothérapie**

#### **12.5.1.1. Complications aiguës de la chimiothérapie**

Elles sont essentiellement hématologiques, infectieuses (neutropénie fébrile), et muqueuses (mucites, diarrhée).

La cardiotoxicité retardée des anthracyclines et la néphrotoxicité possible des produits utilisés doivent aussi être prises en compte. Ainsi, les doses cumulées seront soigneusement calculées chez ces jeunes patients

Les résultats de toxicités du protocole VIDE de l'étude Euro-Ewing 99 ont montré que pour 4,746 cycles de VIDE administrés chez 851 patients, la toxicité était essentiellement hématologique avec une neutropénie, une thrombopénie et une anémie grade 3-4 dans respectivement 90,5%, 61,5% et 57% des cycles (211).

Cette toxicité a différé de façon significative selon l'âge et le sexe et non pas selon le volume tumoral. En effet elle est plus importante pour le sexe féminin et pour les sujets jeunes.

La survenue de neutropénie fébrile était respectivement de 60.8% et de 65.8% des cycles administrés avec et sans facteur de croissance (G-CSF). Cinq décès toxiques ont été notés. Vingt deux pourcent des patients ont nécessité une réduction des doses de chimiothérapie vue la toxicité hématologique dont la plus importante celle de l'Etoposide qui était de 12,9% (211).

### **12.5.1.2. Complications à long terme de la chimiothérapie :**

Le risque de développer un cancer secondaire à 20 ans après traitement de tumeurs d'Ewing varie de 5 à 35 % selon les études (212).

- Les leucémies secondaires :

Les leucémies secondaires (leucémie aiguë myéloblastique, myélodysplasie) surviennent surtout dans les dix ans suivant le diagnostic et sont essentiellement liées à la chimiothérapie.

Même si leur incidence est faible (2 %), leur pronostic est mauvais.

Leur incidence a augmenté avec l'intensification des doses des agents alkylants et des inhibiteurs de topoisomérases II (213)

-Fertilité et descendance :

Les traitements anticancéreux (notamment les agents alkylants et la radiothérapie) diminuent la fertilité, même s'ils sont administrés chez un enfant prépubère.

Chez le garçon, il existe une atteinte préférentielle de la spermatogenèse avec une stérilité parfois définitive. Chez la fille, une diminution du stock des follicules peut survenir avec un risque de ménopause précoce ; réel problème, étant donnée l'accroissement de l'âge de la première grossesse. Les fortes doses de Busulfan, utilisées chez les sujets à haut risque, induisent une insuffisance ovarienne profonde et prolongée nécessitant une hormonothérapie substitutive (214).

Les mesures de préservation de la fertilité doivent être prises autant que possible avant le début du traitement. Il faut proposer un recueil de sperme avec cryopréservation pour le garçon pubère et prévoir une ovariopexie chez la fille, si une irradiation pelvienne est nécessaire.

### **12.5.2. Les complications de la chirurgie**

#### **12.5.2.1. Mortalité : (215)**

La mortalité opératoire après pariéctomie et reconstruction oscille entre 3,8% et 4,5% suivant les séries. La mortalité est moindre en cas de résections de petites tumeurs ne nécessitant pas de reconstruction squelettique.

#### **12.5.2.2. Morbidité :**

- Complications « classiques »

La principale complication pulmonaire après résection de paroi est l'insuffisance respiratoire liée à une instabilité résiduelle de paroi. Une ventilation mécanique prolongée est alors nécessaire dans 10 à 15% des cas. Par ailleurs, les infections bronchiques sont plus fréquentes après pariéctomie qu'après résection parenchymateuse simple.

#### **12.5.2.3. Les autres complications n'ont aucune spécificité :**

Les épanchements pleuraux.

- l'hémorragie.
- le pneumothorax.
- les fistules.
- les atélectasies.

les complications thromboemboliques ou cardiaques.

### **12.5.2.3. Complications liées au matériel**

L'infection de matériel synthétique survient dans 5% des cas, l'ablation du matériel prothétique est alors nécessaire. (216)

Lorsque l'infection survient en postopératoire immédiat, une ablation rapide du matériel est indispensable. La mise en place d'un lambeau épiploïque peut permettre une couverture en milieu septique. Outre les complications liées au sepsis, le risque majeur est celui d'une instabilité importante de la paroi et donc une altération de la fonction respiratoire. Dans ce contexte, le pronostic vital est rapidement mis en jeu.(217)

Les infections à distance de la réparation pariétale se manifestent volontiers de façon torpide : fébricule persistante, fièvre récurrente à l'arrêt de l'antibiothérapie. L'ablation du matériel est rarement nécessaire en urgence, elle peut être programmée à froid après antibiothérapie. L'instabilité pariétale liée à l'ablation du matériel est moindre du fait de l'existence d'une fibrose périprothétique. Elle est donc, en théorie, mieux tolérée au plan respiratoire. Ces infections de matériel sont largement favorisées par la survenue de collections périprothétiques. Celles-ci doivent être prévenues par un drainage au contact et le maintien prolongé de pansements compressifs. Les autres complications liées à l'utilisation de matériel sont les fractures de plaque et les démontages. Leur prise en charge est très variable, elle ne peut être considérée qu'au cas par cas.(218)

### **12.5.3. Les complications de la radiothérapie**

#### **12.5.3.1 Les complications aiguës**

Les complications aiguës de la radiothérapie les plus fréquentes touchent essentiellement : la peau (érythème, desquamation, phlyctènes), l'intestin et surtout le rectum (rectite radique avec douleur, rectorragie, et diarrhée), l'appareil urinaire (cystite radique).

#### **12.5.3.2. Les complications tardives**

Avec l'amélioration des taux de guérison des patients, la qualité de vie et les séquelles éventuelles sont devenues des préoccupations importantes. La survenue d'une tumeur secondaire est la complication la plus redoutée.

Cancers secondaires :

Il s'agit dans plus de 75% des cas de sarcomes radio-induits (141).

L'augmentation de l'incidence des sarcomes secondaires est corrélée à :

- La dose de radiothérapie reçue, notamment pour des doses supérieures à 60 Gy.
- L'association à une chimiothérapie par agents alkylants.

Dans notre série, il n'a pas été noté de cancer secondaire parmi les patients survivants.

Fertilité et descendance :

La radiothérapie associée au traitement médical anticancéreux (notamment les agents alkylants) diminue la fertilité, même s'ils sont administrés chez un enfant prépubère.

La fertilité relative des survivants des tumeurs osseuses est de 85% par rapport aux couples normaux (219).

Les mesures de préservation de la fertilité doivent être prises autant que possible avant le début du traitement. Il faut proposer un recueil de sperme avec cryopréservation pour le garçon pubère et prévoir une ovaripexie chez la fille, si une irradiation pelvienne est nécessaire.

### **13. EVOLUTION :**

Les tumeurs d'Ewing récidivent dans 30 à 40% des cas et les chances de guérison sont alors limitées avec des chiffres de survie à 5 ans qui peuvent aller jusqu'à 30% pour les récurrences locales ou strictement pulmonaires, mais sont plus péjoratifs dans les récurrences osseuses ou multiples(220).

Les patients métastatiques au diagnostic ont un risque de rechute plus important par rapport à ceux présentant des stades localisés.

Les récurrences locales sont fréquemment décrites dans la littérature. Le risque de récurrence dépend surtout de la qualité de l'exérèse chirurgicale et de la taille tumorale initiale .(25,142)

Dans une série de 512 patients, Bacci et al ont noté une récurrence locale chez 19% des patients présentant une tumeur localisée traitée par radiothérapie seule et 11% de récurrence chez les patients traités par chirurgie associée à une radiothérapie (155)

Les récurrences métastatiques sont de mauvais pronostic. Ce pronostic est meilleur en cas de métastase pulmonaire unique qui peut être accessible à un traitement chirurgical et en cas de métastase tardive (220).

Il n'y pas de consensus quant au traitement de rattrapage. Il comporte selon les cas une polychimiothérapie et/ ou une radiothérapie et/ ou une chirurgie.

Les patients présentant une rechute locale isolée sont traités par chirurgie et chimiothérapie, 50 % de ces patients vont présenter une rechute à distance qui sera traitée par chimiothérapie.

Les patients présentant des métastases pulmonaires isolées et résécables semblent bénéficier de l'irradiation pulmonaire bilatérale (151).

Le choix du protocole de chimiothérapie est limité. Il dépend des drogues déjà utilisées et des éventuelles toxicités existantes.

L'étoposide et l'ifosfamide semble être actifs en études de phase II malgré leur utilisation dans la chimiothérapie de première ligne .

Le topotécan en association avec le cyclophosphamide a été utilisé avec des taux de réponse de l'ordre de 35 %. Il sera testé dans un essai de phase III du COG (221).

L'intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches périphériques a permis d'obtenir de bonnes réponses à court terme sans rémission durable (222).

Le traitement des rechutes reste décevant. Les patients doivent être inclus autant que possible dans des essais cliniques. Les perspectives thérapeutiques à venir suggèrent de nouvelles stratégies (antiangiogénie, thérapie génique) qui élargiront le spectre étroit des drogues actives disponibles (151).

Dans notre série, le taux de rechute était de 23,5 %. Le délai moyen de rechute était de 10,5 mois. La rechute était locale isolée dans 2 cas, métastatique isolée dans 2 cas et associée dans 2 cas. Le siège des métastases était pulmonaire dans 2 cas et osseuses dans les 2 autres cas.

La chimiothérapie de rattrapage utilisée était à base d'Etoposide et Cisplatine.

Une seule rémission a été obtenue chez un patient présentant des métastases osseuses.

L'évolution a été alors défavorable avec progression tumorale pour les autres patients.

## 14. SURVEILLANCE

### 14.1. Les différents examens de surveillance

La surveillance tumorale en fin de traitement s'organise selon le tableau suivant afin de détecter le plus précocement toutes récidives locales ou apparitions de métastases.

<b>Pendant les trois premières années</b>	<b>Pendant la quatrième et cinquième années</b>	<b>Après six ans</b>
<i>Tous les 3 mois :</i> - Examen clinique - Imagerie du site tumoral primitif - Radiographie pulmonaire	<i>Tous les 6 mois :</i> - Examen clinique - Imagerie du site tumoral primitif - Radiographie pulmonaire	<i>Chaque année :</i> - Examen clinique - Imagerie du site tumoral primitif - Radiographie pulmonaire
<i>Tous les ans :</i> - Scintigraphie osseuse	<i>Tous les 2 ans :</i> - Scintigraphie osseuse	

**Tableau 21 : Rythme de la surveillance post thérapeutique (163)**

### 14.2. Les récidives locales ou métastatiques

Une récidive locale et/ou métastatique survient dans 30 à 40 % des cas et reste de mauvais pronostic . Le taux de survie oscille selon le moment de survenue de la récidive. Les récidives survenant dans les deux ans suivant le diagnostic initial sont de mauvais pronostic, le taux de survie à cinq ans étant compris entre 4 et 8,5 %.

Pour les récurrences plus tardives, le taux s'élève entre 23 et 35 %.

Dans la tumeur d'Ewing, le délai médian de survenue de récurrence est habituellement court, environ dix-huit mois pour les tumeurs localisées et inférieur à dix mois pour les tumeurs métastatiques (223).

Cependant, l'existence rare mais indiscutable de récurrences très tardives au delà de dix ans est une particularité de la tumeur d'Ewing. Le risque des récurrences précoces est comparable au risque d'apparition de tumeur secondaire tardive (103)



La tumeur d'Ewing est un reflet fascinant de l'évolution de la pensée oncologique.

Les sarcomes d'Ewing costaux sont des tumeurs rares qui représentent de nombreuses difficultés diagnostiques et thérapeutiques.

Leur diagnostic, évoqué devant une tuméfaction, une douleur pariétale, appuyé sur la tomodensitométrie, repose sur l'examen anatomopathologique.

Leur traitement repose sur l'association d'une chimiothérapie entourant la résection chirurgicale complète de la tumeur.

La radiothérapie doit rester réservée à quelques indications particulières en raison de ses complications.

Les progrès des techniques de reconstruction pariétale permettent à la chirurgie de demeurer le traitement essentiel.

L'exérèse chirurgicale des sarcomes d'Ewing costaux doit être large pour minimiser le risque de récurrence locale.

Les possibilités de réaliser une exérèse radicale conditionne le pronostic. L'évolution est caractérisée par la survenue de récurrences locales et métastases rendant le pronostic défavorable.



## **RESUME**

**Titre : le sarcome d'Ewing costal chez l'enfant (à propos de 09 cas)**

**Auteur : SKANDAJI Mohamed Amine**

**Mots-clés : sarcome d'Ewing, côte, chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie**

**INTRODUCTION :** le sarcome d'Ewing costal est une tumeur osseuse primitive maligne rare de diagnostic retardé et de traitement complexe

**MATERIEL ET METHODES :** Afin de préciser les difficultés du diagnostic et d'évaluer la qualité de notre prise en charge concernant le sarcome d'Ewing costal nous avons colligé 9 cas d'enfants atteints de sarcome d'Ewing costal traités au service de chirurgie pédiatrique A de l'hôpital d'enfant de rabat s'étalant entre 2001 et 2016.

**RESULTATS :** L'âge moyen de nos patients est de 10 ans et 5 mois et la tranche d'âge la plus touchée est située entre 5ans et 13ans, le sexe ratio est de 3,5 en faveur du sexe masculin. Les principaux signes révélateurs de la maladie étaient la douleur et la tuméfaction, dans 77% des cas la radiographie standard a montré des images lytiques associées à des signes de malignité. La tomodensitométrie a montré la lyse costale chez 7 cas et l'extension endo et exo thoracique. La confirmation du diagnostic était histologique chez tous nos patients. Le traitement reposait sur la poly-chimiothérapie associée à une exérèse chirurgicale de la tumeur. La survie globale de nos patients à 5 ans est de 44%.

**DISCUSSION :** A la lumière de ces résultats, et de revue de la littérature, nous insistons sur le fait que le dépistage précoce du sarcome d'Ewing costal permet une meilleur prise en charge et un traitement plus efficace surtout avec un arsenal thérapeutique qui est le fruit de l'évolution médicale .

**CONCLUSION :** Une prise en charge au sein de comités de concertation pluridisciplinaires serait nécessaire pour améliorer nos résultats thérapeutiques ainsi qu'une meilleur compliance au traitement

## SUMMURY

**Title: Ewing's sarcoma of the ribs (about 09 cases)**

**Author: SKANDAJI Mohamed Amine**

**Keywords: Ewing's sarcoma, rib, surgery, chemotherapy, radiotherapy**

**INTRODUCTION:** Ewing sarcoma of the rib is a rare primitive malignant bone tumor, late diagnosis and complex treatment

**MATERIALS AND METHODS:** In order to clarify the difficulties of diagnosis and to evaluate the quality of our management of Ewing's sarcoma of the rib we have collected 9 cases of children with Ewing's sarcoma of the rib treated in the pediatric surgery department of the Child Hospital in Rabat flap spanning from 2001 and 2016.

**RESULTS:** The average age of our patients is 10 years and 5 months and the most affected age group is between 5 years and 13 years, sex ratio is 3.5

In favor of the male. The main signs of the disease were pain and swelling, in 77% of cases standard radiography showed lytic images associated with signs of malignancy.

CT scans showed costal lysis in 7 cases and endo and exo thoracic extension. The confirmation of the diagnosis was histological in all our patients.

Treatment was based on poly-chemotherapy combined with surgical excision of the tumor. The overall survival of our patients at 5 years is 44%.

**DISCUSSION:** In light of these findings and a review of the literature, we emphasize that the early detection of Ewing's sarcoma of the ribs allows better management and more effective treatment, especially with a therapeutic arsenal that the medical progress has evolve

**CONCLUSION:** Management in multidisciplinary consultation committees would be necessary to improve our therapeutic results and better compliance with treatment.

## الملخص

العنوان: ساركومةٌ يُؤبَّغ الضلعية عند الطفل (بصدد 9 حالات)

المؤلف: محمد أمين

الكلمات الأساسية: ساركومةٌ يُؤبَّغ- ضلع - الجراحة - العلاج الكيميائي - العلاج الإشعاعي

المقدمة تعتبر ساركومةٌ يُؤبَّغ ورما عظمية خبيثا أوليا نادرا، ذا تشخيص متأخر وعلاج معقد.

الوسائل والمنهجيات: جمعنا 9 حالات أطفال مصابين بساركومةٌ يُؤبَّغ الضلعية بمصلحة جراحة الأطفال أ بمستشفى الأطفال بالرباط بين 2001 و2016، وذلك بهدف تحديد صعوبات التشخيص وتقييم جودة تدبير ساركومةٌ يُؤبَّغ.

النتائج: بلغ متوسط الأعمار 10 سنوات و5 أشهر، مع طرفي من 5 سنوات إلى 13 سنة، مع هيمنت ذكورية بنسبة 3.5. كان الألم والتورم من بين الأعراض السريرية الكاشفة بنسبة 77%، أبان الفحص الإشعاعي العادي صور حالة مرفوقة بعلامات الخبائث. أظهر المفراس المقطعي تحلل الأضلاع عند 7 حالات، وتمددا داخل وحارج الصدر. تم تأكيد التشخيص بالهستولوجيا عند جميع المرضى. بني العلاج على العلاج الكيميائي المتعدد المرفوق بالقطع الجراحي للورم. بلغت نسبة البقاء خمسن سنواتٍ على قيد الحياة 44% .

المناقشة: على ضوء هذه النتائج، وبعض المقالات العلمية، نوكد على أن التحري المبكر لساركومة يُؤبَّغ الضلعية يمكن من تدبير جيد ومن علاج اكثر فعالية خصوصا مع التقدم الطبي في مجال الترسانات العلاجية.

الخلاصة: نوكد على ضرورة التجبير داخل لجنة تشاورية متعددة الاختصاصات لتحسين نتائجنا العالجية، فضلا عن الامتثال أفضل للعلاج.



*Bibliographie*

1. **Franchi A.** Epidemiology and classification of bone tumors. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012;9(2):92–5.
2. **Bellan DG, Filho RJ, Garcia JG, Petrilli MDT, Carai D, Viola M, et al.** Ewing ' S Sarcoma : Epidemiology and Prognosis for Patients Treated At the Pediatric Oncology. *Rev Bras Ortop.* 2012;47(4):446–50.
3. **Kushner BH, LaQuaglia MP, Wollner N, Meyers PA, Lindsley KL, Ghavimi F, et al.** Desmoplastic small round-cell tumor: Prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol.* 1996;14(5):1526–31.
4. **Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB.** Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(6):425–30.
5. **Jacobs AJ, Fishbein J, Levy CF, Glick RD.** Chest wall Ewing sarcoma: a population-based analysis. *J Surg Res.* 2016;204(2):475–80.
6. **Aydog K.** Institutional report - Thoracic oncologic Primary tumors of the ribs ; experience with 78 patients. 2009;9:251–4.
7. **Ben Abdallah M, Ben Ayoub WH.** Registre Cancers NORD-TUNISIE ; Données 2004 – 2006. 2012;1–128.
8. **Registre des cances de rabat. Incidence des cancers à Rabat 2005.** 2009;
9. **Spunt SL, Grupp SA, Vik TA, Santana VM, Greenblatt DJ, Clancy J, et al.** Phase I study of temsirolimus in pediatric patients with recurrent/refractory solid tumors. *J Clin Oncol.* 2011;29(21):2933–40.

10. **Tacyildiz N, Ozyoruk D, Yavuz G, Unal EC, Dincaslan H, Tanyildiz GO, et al.** Rare childhood tumors in a Turkish pediatric oncology center. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2013;34(4):264–9.
11. **Bleyer A, O’Leary M, Barr R RL.** SEER Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15-29 Years of Age. *Cancer Epidemiol older Adolesc young adults 15 to 29 years age, Incl SEER Incid Surviv 1975-2000.* 2006;53–73.
12. **Ahmed G, Zamzam M, Zaghloul MS, Kamel A, Soliman R, Zaky I, et al.** Outcome of resectable pediatric Ewing sarcoma of the ribs. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2017;3–8.
13. **Qureshi SS, Kembhavi S, Vora T, Ramadwar M, Laskar S, Talole S, et al.** Prognostic factors in primary nonmetastatic Ewing sarcoma of the rib in children and young adults. *J Pediatr Surg.* 2013;48(4):764–70.
14. **Widhe B, Widhe T, Bauer HCF.** Ewing sarcoma of the rib--initial symptoms and clinical features: tumor missed at the first visit in 21 of 26 patients. *Acta Orthop.* 2007;78(6):840–4.
15. **Jin S-G, Jiang X-P, Zhong L.** Congenital Ewing’s Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(5):436–9.
16. **DuBois SG, Grier HE, Lessnick SL.** Ewing Sarcoma. Eighth Edi. Nathan and Oski’s Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. Elsevier Inc.; 2015. 1983-2017.e15 p.
17. **Ries L a. G, Smith M a., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al.** Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. 1999;179 pp.

18. **Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al.** International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;2045(17):1–13.
19. **Cope JU, Tsokos M, Helman LJ, Gridley G, Tucker MA.** Inguinal hernia in patients with Ewing sarcoma: A clue to etiology. *Med Pediatr Oncol.* 2000;34(3):195–9.
20. **Valery PC, Holly EA, Sleight AC, Williams G, Kreiger N, Bain C.** Hernias and Ewing's sarcoma family of tumours: A pooled analysis and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2005;6(7):485–90.
21. **WINN DM, LI FP, ROBISON LL, MULVIHILL JJ, DAIGLE AE, FRAUMENI JF.** a Case-Control Study of the Etiology of Ewing Sarcoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1(7):525–32.
22. **Valery PC, McWhirter W, Sleight A, Williams G, Bain C.** Farm exposures, parental occupation, and risk of Ewing's sarcoma in Australia: A national case-control study. *Cancer Causes Control.* 2002;13(3):263–70.
23. **Horowitz ME, Malawer MM, Woo SY, Hicks MJ.** Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. *Princ Pract Pediatr Oncol.* 1997;3:831–64.
24. **Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA.** Pediatric Oncology Ewing's Sarcoma Family of Tumors : Current Management. 2006;(C):503–19.
25. **Cotterill BSJ, Ahrens S, Paulussen M, Ju HF.** Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone : Analysis of 975 Patients From the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2016;18(17):3108–14.

26. **BENHMADAT I.** Les Tumeurs Osseuses Malignes De L'Enfant Problématique De Prise En Charge Expérience Du Service D'Hématologie Et D'Oncologie Pédiatrique De L'Hopital D'Enfant De Rabat. 2008.
27. **Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, Ben Arush MW.** The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(1):83–9.
28. **Zawitkowska-Klaczyńska J, Drabko K, Katski K, Wozniak M, Kowalczyk JR.** Outcome of Ewing Sarcoma in Children and Adolescents: a Five-Year Survival From a Single Institution. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21(7):627–33.
29. **Bacci G, Fiore MDI, Rimondini S, Baldini N.** Delayed diagnosis and tumor stage in Ewing 1 s sarcoma. 1999;465–6.
30. **Widhe B, Widhe T.** Initial Symptoms and Clinical Features in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma\*. *JBJS.* 2000;82(5).
31. **Paulussen M, Bielack S, Jürgens H, Casali PG.** Ewing's sarcoma of the bone: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2009;20(SUPPL. 4):2008–10.
32. **Iwamoto Y.** Diagnosis and Treatment of Ewing's Sarcoma. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(2):79–89.
33. **Bouvard MP.** Approche clinique des enfants souffre-douleur. *Ann Med Psychol (Paris).* 2004;162(7):559–64.
34. **Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Sottili S, Versari M, Bacci G.** Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep.* 2001;8(3):553–6.
35. **Moore DD, Haydon RC.** Ewing's sarcoma of bone. *Cancer Treat Res.* 2014;162:93–115.

36. **Tow BPB, Tan MH.** Delayed diagnosis of Ewing ' s sarcoma of the right humerus initially treated as chronic osteomyelitis : A case report. 2005;13(1):88–92.
37. **Ozaki T, Lindner N, Hoffmann C, Hillmann A, Riidl R, Link SBT, et al.** Original Paper Ewing ' s Sarcoma of the Ribs . A Report from the Cooperative Ewing ' s Sarcoma Study. 1995;2284–8.
38. **Saenz NC, Hass DJ, Meyers P, Wollner N, Gollamudi S, Bains M, et al.** Pediatric chest wall Ewing's sarcoma. J Pediatr Surg. 2000;35(4):550–5.
39. **Indelicato DJ, Keole SR, Lagmay JP, Morris CG, Gibbs CP, Scarborough MT, et al.** Chest wall ewing sarcoma family of tumors: Long-term outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(1):158–66.
40. **Tumordiagnostik I, Kinderspital SA, Diagnostik B, Ewing- L, Falle S.** Das Ewing-Sarkom. 1998;509–22.
41. **Mascard E, Gaspar N, Guinebretiere J-M.** Sarcome d'Ewing. EMC - Appar locomoteur. 2012;7(4):1–13.
42. **Levine E, Levine C.** Ewing tumor of rib: radiologic findings and computed tomography contribution. Skeletal Radiol. 1983;9(4):227–33.
43. **Giles FJ, Waxman AD, Nguyen KN, Fuerst MP, Kusuanco DA, Franco MM, Bierman H, Lim SW.** Comparison of Technetium-99m sestamibi and indium-111 octreotide imaging in a patient with Ewing's sarcoma before and after stem cell transplantation - Cancer - December 15, 1997; 80 (12 Suppl); 2478-83
44. **Zarqane H, Viala P, Dallaudiere B, Vernhet H, Cyteval C, Larbi A.** Tumors of the rib. Diagn Interv Imaging. 2013;94(11):1095–108.

45. **Basraoui D, Belhadj Z, El Mouhaddab M, El Ouali Idrissi M, Essadki O, Ousehal A. OA-WS-49** Imagerie du sarcome d'Ewing (a propos de 18 cas). *J Radiol.* 2009;90(10):1578.
46. **Chelli Bouaziz M, Riahi H, Mechri M, Abid L, Rafaa M, Ladeb MF.** Valeur de l'IRM dans le diagnostic de l'envahissement articulaire par les sarcomes osseux du genou. *Bull Cancer.* 2016;103(11):911–20.
47. **Nemri SN, Valere D'sa BF, Fatima S, Haider N, Alwani NM.** Extraskeletal Ewing sarcoma at rare sites with review of literature. *Ann Pathol Lab Med.* 2017;4(1):C9–13.
48. **Chatti K, Guezguez M, Ben Fredj MM, Mtaoumi M, Sfar R, Essabbah H.** Aggressive Ewing's sarcoma appearing as a cold lesion on bone scan. *Med Nucl Fonct Metab.* 2009;33(10):667–70.
49. **Meneil BJ, Cassady JR, Geiser CF, Jaffe N, Traggis D, Treves S, et al.** Fluorine-18 Bone Scintigraphy in Children with. 1973;(May):627–31.
50. **Girma A, Paycha F, Carrier P, Razzouk M, Deville A, Piche M, et al.** La TEP/TDM au FDG-(18F) apparaît plus sensible que la scintigraphie osseuse planaire et tomographique aux bisphosphonates-(99mTc) dans la récurrence du sarcome d'Ewing à localisations ostéomédullaires. *Med Nucl.* 2009;33(7):398–409.
51. **Radiology C, Medicine N, Hospital W.** Scintigraphic Patterns in Certain Primary Malignant Bone Tumours. 1984;379–83.
52. **Dufresne A, Cassier P, Heudel P, Pissaloux D, Wang Q, Blay JY, et al.** Biologie moléculaire des sarcomes et choix thérapeutiques. *Bull Cancer.* 2015;102(1):6–16.
53. **Kapur U, Wojcik EM.** Follicular neoplasm of the thyroid--vanishing cytologic diagnosis *Diagn Cytopathol.* 2007;35(8):525–8.

54. **Vieillard M-H, Boutry N, Chastanet P, Duquesnoy B, Cotten A, Cortet B.** Rentabilité de la ponction biopsie percutanée dans le diagnostic des tumeurs osseuses vertébrales et périphériques. *Rev Rhum.* 2005;72(1):59–67.
55. **Santini-Araujo E, Olvi LG, Muscolo DL, Velan O, Gonzalez ML, Cabrini RL.** Technical aspects of core needle biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis of bone lesions. *Acta Cytol.* 2011;55(1):100–5.
56. **Jakanani GC, Saifuddin A.** Percutaneous image-guided needle biopsy of rib lesions: A retrospective study of diagnostic outcome in 51 cases. *Skeletal Radiol.* 2013;42(1):85–90.
57. **Journeau P, Dautel G, Lascombes P.** Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006;25(4):432–9.
58. **Gomez-Brouchet A, Bouvier C, Decouvelaere AV, Larousserie F, Aubert S, Leroy X, et al.** Rôle du pathologiste dans la prise en charge des tumeurs osseuses primitives malignes: ostéosarcomes et tumeurs de la famille Ewing après traitement néoadjuvant. *Ann Pathol.* 2011;31(6):455–65.
59. **LEROY K, ANDRÉ F, MERLIO J-P, ROCHAIX P.** CARREFOUR PATHOLOGIE 2011. In: *Annales de pathologie.* 2011. p. S1--S17.
60. **Alers JC, Krijtenburg PJ, Vissers KJ, van Dekken H.** Effect of bone decalcification procedures on DNA in situ hybridization and comparative genomic hybridization. EDTA is highly preferable to a routinely used acid decalcifier. *J Histochem Cytochem.* 1999;47(5):703–10.
61. **Choi E-YK, Gardner JM, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM.** Ewing sarcoma. *Semin Diagn Pathol.* 2014;31(1):39–47.
62. **Carvajal R, Meyers P.** Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal family of tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(3):501–25.

63. **Galmiche L.** Prise en charge anatomo-pathologique des tumeurs pédiatriques. *Rev Francoph des Lab.* 2017;2017(488):49–58.
64. **Renard C, Ranchère-Vince D.** Tumeurs de la famille Ewing/PNET: Vser un nouveau paradigme? *Ann Pathol .* 2015;35(1):86–97.
65. **Llombart-Bosch a, Pellín a, Carda C, Noguera R, Navarro S, Peydró-Olaya a.** Soft tissue Ewing sarcoma--peripheral primitive neuroectodermal tumor with atypical clear cell pattern shows a new type of EWS-FEV fusion transcript. *Diagn Mol Pathol.* 2000;9(3):137–44.
66. **Liu W, Rubin DB, Goldblum JR, Dei Tos AP, Shehata MM, Folpe AL, et al.** Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. 2005;
67. **Llombart-Bosch A, Machado I, Navarro S, Bertoni F, Bacchini P, Alberghini M, et al.** Histological heterogeneity of Ewing’s sarcoma/PNET: An immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. *Virchows Arch.* 2009;455(5):397–411.
68. **Navarro S, Cavazzana AO, Llombart-Bosch A, Triche TJ.** Comparison of Ewing’s sarcoma of bone and peripheral neuroepithelioma. An immunocytochemical and ultrastructural analysis of two primitive neuroectodermal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118(6):608—615.
69. **Gu M, Antonescu CR, Guiter G, Huvos AG, Ladanyi M, Zakowski MF.** Cytokeratin immunoreactivity in Ewing’s sarcoma: prevalence in 50 cases confirmed by molecular diagnostic studies. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(3):410–6.
70. **Schenkel AR, Mamdouh Z, Chen X, Liebman RM, Muller WA.** CD99 plays a major role in the migration of monocytes through endothelial junctions. *Nat Immunol.* 2002;3(2):143–50.

71. **Navarro S, Giraudo P, Karseladze AI, Smirnov A, Petrovichev N, Savelov N, et al.** Immunophenotypic profile of biomarkers related to anti-apoptotic and neural development pathways in the Ewing's Family of Tumors (EFT) and their therapeutic implications. *Anticancer Res.* 2007;27(4 B):2457–63.
72. **Llombart-Bosch A, Navarro S.** Immunohistochemical Detection of EWS and FLI-1 Proteins in Ewing Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumors: Comparative Analysis With CD99 (MIC-2) Expression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2001;9(3).
73. **Folpe AL, Hill CE, Parham DM, O'Shea PA, Weiss SW.** Immunohistochemical Detection of FLI-1 Protein Expression: A Study of 132 Round Cell Tumors With Emphasis on CD99-Positive Mimics of Ewing's Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(12).
74. **Arnold MA, Shaddy S, Voltaggio L, Arnold CA.** What's new in small round blue cell sarcomas? *Diagnostic Histopathol.* 2015;21(11):425–31.
75. **Cohn SL.** Diagnosis and Classification of the Small Round-Cell Tumors of Childhood. *Am J Pathol.* 1999;155(1):11–5.
76. **Miser JS, Link MP.** Ewing ' s Sarcoma -Routine Diagnostic Utilization of MIC2 Analysis : A Pediatric Oncology Group / Children ' s Cancer Group.
77. **Riley RD, Burchill SA, Abrams KR, Heney D, Sutton AJ, Jones DR, et al.** A systematic review of molecular and biological markers in tumours of the Ewing's sarcoma family. *Eur J Cancer [Internet].* 2003;39(1):19–30.
78. **Turc-carel C, Aurias A, Mugneret F, Lizard S, Sidaner I, Volk C, et al.** *T(11;22)(Q24;Q12).* 1988;10017:229–38.

79. **Hattinger CM, Pötschger U, Tarkkanen M, Squire J, Zielenska M, Kiuru-Kuhlefelt S, et al.** Prognostic impact of chromosomal aberrations in Ewing tumours. *Br J Cancer*. 2002;86(11):1763–9.
80. Conditions G. Genetics Home Reference. :1–4. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/EWSR1>
81. Conditions G. Genetics Home Reference FLI1 gene. :1–4. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/FLI1>
82. **Toomey EC, Schiffman JD, Lessnick SL.** Recent advances in the molecular pathogenesis of Ewing’s sarcoma. *Oncogene*. 2010;29(32):4504–16.
83. **Delattre O.** Tumeurs d’Ewing, aspects génétiques et cellulaires. *Pathol Biol*. 2008;56(5):257–9.
84. **Machado I, Noguera R, Pellin A, Lopez-Guerrero JA, Piqueras M, Navarro S, et al.** Molecular Diagnosis of Ewing Sarcoma Family of Tumors. *Diagnostic Mol Pathol*. 2009;18(4):189–99.
85. **Bridge RS, Rajaram V, Dehner LP, Pfeifer JD, Perry A.** Molecular diagnosis of Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in routinely processed tissue: a comparison of two FISH strategies and RT-PCR in malignant round cell tumors. *Mod Pathol*. 2006;19(1):1–8.
86. **Blau O.** Molecular investigation of Ewing sarcoma: About detecting translocations. *EMBO Mol Med*. 2012;4(6):449–50.
87. **Alava E, Panizo A, Antonescu CR, Huvos AG, Pardo-Mindán FJ, Barr FG, et al.** Association of EWS-FLI1 Type 1 Fusion with Lower Proliferative Rate in Ewing’s Sarcoma. *Am J Pathol*. 2000;156(3):849–55.
88. **Mascard E, Gaspar N, Guinebretière J-M.** Sarcome d’Ewing. In: *EMC - Appareil locomoteur*. 2012. p. 1–13.

89. **BRUGIERES L., OBERLIN O. ME et al.** Tumeurs osseuses primitives malignes. *Cancers l'enfant Ed Médecine-Sciences Flammarion Collect Pédiatrie.* 2008;23:243–63.
90. **THOMAS C., EMILE J.-F. DJ.** Histiocytose langerhansienne. *Encycl Méd Chir Pédiatrie.* 2007;10(4):9.
91. **Stephan J.** Histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes Langerhans cell and non Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pédiatrie.* 2002;9(9):934–41.
92. **Fauconneau A, Beylot-Barry M.** Histiocytosis de células de Langerhans y de células no de Langerhans. *EMC - Dermatología.* 2012;46(2):1–11.
93. **MALGHEM J., LECOUVET F. D et al.** Kyste anévrismal des os. In: *Encycl Méd Chir Appareil locomoteur.* 2011. p. 771–83.
94. **Docquier P, Glorion C, Delloye C.** Kyste osseux anévrismal. *Emc.* 2012;6(292681):1–12.
95. **Tobar, Ana M.D.; Avigad, Smadar Ph.D.; Zoldan, Meira BSc; Mor, Celia M.D.;** Goshen, Yakov M.D.; Zaizov RMD. Clinical Relevance of Molecular Diagnosis in Childhood Rhabdomyosarcoma. *Diagnostic Mol Pathol.* 9(1):9–13.
96. **Pappo AS, Douglass EC, Meyer WH, Marina N, Parham DM.** Use of HBA 71 and anti- $\beta$ 2-microglobulin to distinguish peripheral neuroepithelioma from neuroblastoma. *Hum Pathol.* 1993;24(8):0–5.
97. **Riopel M, Dickman PS, Link MP, Perlman EJ.** MIC2 analysis in pediatric lymphomas and leukemias. *Hum Pathol.* 1994;25(4):396–9.
98. **Noguera R, Navarro S, Triche TJ.** Translocation (11;22) in small cell osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990;45(1):121–4.
99. **Martin JW, Squire JA, Zielenska M.** The genetics of osteosarcoma. *Sarcoma.* 2012;2012.

100. **Lee Y-S, Hsiao C-H.** Desmoplastic small round cell tumor: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of four patients. *J Formos Med Assoc.* 2007;106(10):854–60.
101. **Antonescu CR, Argani P, Erlandson RA, Healey JH, Ladanyi M, Huvos AG.** Skeletal and extraskeletal myxoid chondrosarcoma: A comparative clinicopathologic, ultrastructural, and molecular study. *Cancer.* 1998;83(8):1504–21.
102. **Guillou L, Coindre J-M, Gallagher G, Terrier P, Gebhard S, De Saint Aubain Somerhausen N, et al.** Detection of the synovial sarcoma translocation t(X;18) (SYT;SSX) in paraffin-embedded tissues using reverse transcriptase-polymerase chain reaction: A reliable and powerful diagnostic tool for pathologists. *Hum Pathol.* 2017 Jun 21;32(1):105–12.
103. **Taylor M, Guillon M, Champion V, Marcu M, Arnoux JB, Hartmann O.** La tumeur d'Ewing. *Arch Pédiatrie.* 2005;12(9):1383–91.
104. **A. V-HB; DDPF; MJPA-GJ; L.** Sarcome d'Ewing et localisations ORL : A propos d'un cas = Ewing's sarcoma of the head and neck: a case report. *Ann d'oto-laryngologie Chir cervico-faciale.* 2002;119(6):363–8.
105. **LEFLOT L., DUCOU LE POINTE H., LENOIR M. et al.** Bonnes pratiques en imagerie dans les tumeurs osseuses. In: *Encycl Méd Chir, Rhumatologie Orthopédie.* 2005. p. 59–79.
106. **Boyko OB, Gory DA, Provisor A, Mirkin D, Derosa GP.** MR Imaging and Ewing ' s of Osteogenic Sarcoma.
107. **McCarville MB, Chen JY, Coleman JL, Li Y, Li X, Adderson EE, et al.** Journal club: Distinguishing osteomyelitis from ewing sarcoma on radiography and mri. *Am J Roentgenol.* 2015;205(3):640–51.

108. **Samei G, Székely G TC.** Detection and registration of ribs in MRI using geometric and appearance models. *Med image cumput cumput Assist interv.* 2014;17:706–13.
109. **Didier buthiau david khayet.** progress in MR imaging in oncology. In: *CT and MRI in pediatric oncology.* p. 393–402.
110. **Starc MT, Rosenblum MK, Meyers PA, Hatzoglou V.** Rare presentation of Ewing sarcoma metastasis to the sella and suprasellar cistern. *Clin Imaging.* 2017;41(2016):73–7.
111. **Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJH, Pritchard DJ, et al.** Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *N Engl J Med.* 2003;348(8):694–701.
112. **YANG DC, RATANI RS, MITTAL PK, CHUA RS, PATEL SM.** Radionuclide Three-Phase Whole-Body Bone Imaging. *Clin Nucl Med.* 2002;27(6).
113. **LEFLOT L., DUCOU LE POINTE H., LENOIR M. et al.** *Encycl. Méd. Chir., Rhumatologie Orthopédie 2. Bonnes Prat en Imag dans les tumeurs osseuses.* 2005;59–76.
114. **Daldrup-link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jürgens H, et al.** Whole-Body MR Imaging for Detection of Bone Metastases in Children and Young Adults : Comparison with Skeletal Scintigraphy and FDG PET. *Am J Roentgenol.* 2001;177(July):229–36.
115. **F. Giammarile, P. Chauvot.** Place de la scintigraphie osseuse dans les tumeurs osseuses primitives de l'enfant. *Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2001 - vol.25 - n°4 227-232*

116. **Györke T, Zajic T, Lange A, Schäfer O, Moser E, Makó E, et al.** Impact of FDG PET for staging of Ewing sarcomas and primitive neuroectodermal tumours. *Nucl Med Commun.* 2006;27(1).
117. **Cupta K, Pawaskar A, Basu S, Rajan MG, Asopa RV AB.** Potential role of FDG PET in predicting metastatic potential and assessment of therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in Ewing sarcoma family of tumors. *Clin Nucl Med.* 2011;43:170–5.
118. **Quartuccio N, Fox J, Kuk D, Wexler LH, Baldari S, Cistaro A, et al.** Pediatric bone sarcoma: Diagnostic performance of <sup>18</sup>F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *Am J Roentgenol.* 2015;204(1):153–60.
119. **London K, Stege C, Cross S, Onikul E, Graf N, Kaspers G, et al.** F-FDG PET / CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. 2012;418–30.
120. **Kim DH, Kim SY, Lee HJ, Song BS, Kim DH, Cho JB, et al.** Assessment of Chemotherapy Response Using FDG-PET in Pediatric Bone Tumors : A Single Institution Experience. 2011;43(3):170–5.
121. **Jamet B, Carlier T.** La TEP/TDM au FDG lors du bilan initial prédit la survie chez les adultes atteints de sarcomes d'Ewing. *Médecine Nucléaire.* 2016;40(3):171–2.
122. **Catana C, Guimaraes AR, Rosen BR.** PET and MR Imaging : The Odd Couple or a Match. :815–25.
123. **Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE.** FDG PET/CT of Primary Bone Tumors. 2014;(June):521–31.

124. **Wiesmüller M, Quick HH, Navalpakkam B, Lell MM, Uder M, Ritt P, et al.** Comparison of lesion detection and quantitation of tracer uptake between PET from a simultaneously acquiring whole-body PET / MR hybrid scanner and PET from PET / CT. 2013;12–21.
125. **Drzezga A, Souvatzoglou M, Eiber M, Beer AJ, Fu S, Martinez-mo A, et al.** First Clinical Experience with Integrated Whole-Body. :845–56.
126. **Balamuth NJ, Womer RB.** Ewing’s sarcoma. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):184–92.
127. **West DC, Grier HE, Swallow MM, Demetri GD, Granowetter L, Sklar J.** Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing’s sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol.* 1997 Feb 1;15(2):583–8.
128. **Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F, et al.** Increased Risk of Systemic Relapses Associated With Bone Marrow Micrometastasis and Circulating Tumor Cells in Localized Ewing Tumor. *J Clin Oncol.* 2003 Jan 1;21(1):85–91.
129. **Rodríguez-Galindo C, Navid F, Liu T, Billups CA, Rao BN, Krasin MJ.** Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Ann Oncol.* 2008;19(4):814–20.
130. **Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al.** Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: Results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3284–91.
131. **Oberlin O, Deley MC Le, Bui BNG, Gentet JC, Philip T, Terrier P, et al.** Prognostic factors in localized Ewing ’ s tumours and peripheral neuroectodermal tumours : the third study of the French Society of Paediatric Oncology ( EW88 study ). 2001;85(September):1646–54.

132. **Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R, et al.** Localized Ewing Tumor of Bone: Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1818–29.
133. **Maldegem AM Van, Hogendoorn PCW, Hassan AB.** The clinical use of biomarkers as prognostic factors in Ewing sarcoma. 2012;1–10.
134. **Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP.** Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: An analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer.* 2009;115(15):3526–36.
135. **Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dunst J, Frohlich B, et al.** Original article Primary metastatic ( stage IV ) Ewing tumor : Survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. 1998;2(stage IV):275–81.
136. **Moon BS, Dunbar DJ, Lin PP, Satcher RL, Bird JE, Lewis VO.** Is It Appropriate to Treat Sarcoma Metastases With Intramedullary Nailing? *Clin Orthop Relat Res.* 2017;475(1):212–7.
137. **Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A, Delorme B, Charbord P, Delattre O.** Mesenchymal Stem Cell Features of Ewing Tumors. *Cancer Cell.* 2007;11(5):421–9.
138. **Hayes FA, Thompson EI, Meyer WH, Kun L, Parham D, Rao B, et al.** Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol.* 1989 Feb 1;7(2):208–13.
139. **Marina NM, Pappo AS, Parham DM, Cain AM, Rao BN, Poquette CA, et al.** Chemotherapy Dose-Intensification for Pediatric Patients With Ewing's Family of Tumors and Desmoplastic Small Round-Cell Tumors: A Feasibility Study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol.* 1999 Jan 1;17(1):180.

140. **Jargens H, Exner U, Gadner H, Harms D, Michaelis J, Sauer R, et al.** Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6 year experience of a European cooperative trial. *Cancer*. 1988;61(1):23–32.
141. **Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Donati D, De Paolis M, et al.** Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer*. 2004;40(1):73–83.
142. **Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al.** Prognostic Factors in Nonmetastatic Ewing's Sarcoma of Bone Treated With Adjuvant Chemotherapy: Analysis of 359 Patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):4
143. **Abudu a, Mangham DC, Reynolds GM, Pynsent PB, Tillman RM, Carter SR, et al.** Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone: relationship to tumour stage, response and prognosis. *Br J Cancer*. 1999;79(7–8):1185–9.
144. **Huang HY, Illei PB, Zhao Z, Mazumdar M, Huvos AG, Healey JH, et al.** Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: A highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):548–58.
145. **Chansky HA, Barahmand-pour F, Mei Q, Kahn-Farooqi W, Zielinska-Kwiatkowska A, Blackburn M, et al.** Targeting of EWS/FLI-1 by RNA interference attenuates the tumor phenotype of Ewing's sarcoma cells in vitro. *J Orthop Res*. 2004;22(4):910–7.

146. **Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PCW, et al.** Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: Prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(12):1982–8.
147. **Picci P, Rougraff BT, Bacci G, Neff JR, Sangiorgi L, Cazzola A, et al.** Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol.* 1993 Sep 1;11(9):1763–9.
148. **Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Bertoni F, Barbieri E, Donati D, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's tumour of bone: Recent experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute. *Eur J Cancer.* 2002;38(17):2243–51.
149. **Sirvent N, Kanold J, Levy C, Dubousset J, Zucker JM, Philip T.** Non-metastatic Ewing ' s sarcoma of the ribs : the French Society of Pediatric Oncology Experience. *Eur J Cancer.* 2002;38:561–7.
150. **BAUNIN C., RUBI H. SDGJ.** Sarcome d'Ewing. In: *Encycl Méd Chir, Radiodiagnostic – Neuroradiologie – Appareil locomoteur.* 2001. p. 520–50.
151. **Rodriguez-Galindo C, Spunt SL, Pappo AS.** Treatment of ewing sarcoma family of tumors: Current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(5):276–87.
152. **Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al.** Analysis of prognostic factors in Ewing sarcoma family of tumors: Review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer.* 2007;110(2):375–84.
153. **Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, et al.** Local therapy in localized Ewing tumors: Results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55(1):168–77.
154. **Stady AM,** Radiotherapy I. A MULTIDISCIPLINARY STUDY INVESTIGATING RADIOTHERAPY IN. 1998;42(1):125–35.

155. **Bacci G, Longhi A, Briccoli A, Bertoni F, Versari M, Picci P.** The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: Experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):766–72.
156. **Kawaguchi N, Matumoto S, Manabe J.** New method of evaluating the surgical margin and safety margin for musculoskeletal sarcoma, analysed on the basis of 457 surgical cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1995;121(9–10):555–63.
157. **Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bölling T, Vieth V, Bielack S, et al.** Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(4):549–53.
158. **Deméocq F, Carton P, Patte C, Oberlin O SD, J. L.** Traitement du sarcome d'Ewing par chimiothérapie initiale intensive. Premier bilan d'un protocole multicentrique pédiatrique français. *Press Méd.* 1984;13:717–21.
159. **FIZAZI K, SPIELMENN M LCA.** Sarcome d'Ewing et tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET). *Cancérologie aujourd'hui.* 1996;5:16–25.
160. **Nesbit ME, Gehan EA BE.** Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol.* 1990;8:1664–74.
161. **Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ PD et al.** Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med.* 2003;348:694–701.
162. **Miser J S , Goldsby R E , Chen Z, Krailo MD, Tarbell NJ LM et al.** "Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy—a report from the Children's Oncology Group." *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:894–900.

163. Francaise V, Medico-economique AE. Euro-E.W.I.N.G. 99. 2003;
164. Euro Ewing Consortium. Euro Ewing 2012 - International Randomised Controlled Trial for the Treatment of Newly Diagnosed Ewing's Sarcoma Family of Tumours. 2015;
165. **Villemeur M, Tamaddon A, Bertrand J-R, Malvy C.** Comparative Activity and Specificity of Antisense Oligodeoxynucleotides and Small Interfering RNA in an in vitro Ewing Sarcoma Model. *Open Nanomed J.* 2009;2(1):36–45.
166. Olm0os D. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol.* 2010;11(2):129–35.
167. **Emanuela Ricotti, Franca Fagioli, Emanuela Garelli, Claudia Linari, Nicoletta Crescenzo, Alberto L. Horenstein, Paola Pistamiglio, Sergio Vai, Massimo Berger, Luca Cordero diMontezemolo EM and GB.** c-kit Is Expressed in Soft Tissue Sarcoma of Neuroectodermic Origin and Its Ligand Prevents Apoptosis of Neoplastic Cells. *Blood.* 1998;91:2397–405.
168. **Stanley M. et al.** A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: A Children's Oncology Group study†. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;50(2):254–8.
169. **Balamuth N, Womer R.** Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol.* 2010;11:184–92.
170. **Shubhra Ghosh Dastidar† DPL and CSV.** Multiple Peptide Conformations Give Rise to Similar Binding Affinities: Molecular Simulations of p53-MDM2. *J Am Chem Soc.* 2008;130:13514–5.
171. **Florence Lefranc.** Proautophagic Drugs: A Novel Means to Combat Apoptosis-Resistant Cancers, with a Special Emphasis on Glioblastomas. *Oncologist.* 2007;22(9):1395–403.

172. **Cerisano, Vanessa; Aalto, Yan; Perdichizzi, Stefania; Bernard, Ghislaine; Manara MC.** Molecular mechanisms of CD99-induced caspase-independent cell death and cell-cell adhesion in Ewing's sarcoma cells: actin and zyxin as key intracellular mediators. *Oncogene*; New York. 2004;23:5664–74.
173. **Surita Dalal, Andrea M. Berry, Catherine J. Cullinane, D. Charles Mangham, Robert Grimer, Ian J. Lewis, Colin Johnston VL and SAB.** Vascular Endothelial Growth Factor: A Therapeutic Target for Tumors of the Ewing's Sarcoma Family. *Clin Cancer Res.* 2005;11(6):2364–78.
174. **David R. D'Adamo , Sibyl E. Anderson , Karen Albritton , Jennifer Yamada , Elyn Riedel KS.** Phase II Study of Doxorubicin and Bevacizumab for Patients With Metastatic Soft-Tissue Sarcomas. *J Clin Oncol.* 2005;23:7135–42.
175. **Deschamps C, Tirnaksiz BM DR et al.** Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction. *J Thor Cardiovasc Sur.* 1999;117:588–91.
176. **Ryan MB, McMurtrey MJ RJ.** Current management of chest-wall tumors. *Surg Clin North Am.* 1989;69:1061–80.
177. **Athanassiadi K, Kalavrouziotis G, Rondogianni D, Loutsidis A, Hatzimichalis A B, I.** Primary chest wall tumors: early and long-term results of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:589–93.
178. **GM G.** Chest wall resection and reconstruction. *Semin Thor Cardiovasc Surg.* 1999;11:251–63.
179. **Burt M, Karpeh M, Ukoha O BM et al.** Medical tumors of the chest wall. Solitary plasmacytoma and Ewing's sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;105:89–96.

180. **Shamberger RC, Laquaglia MP KM et al.** Ewing sarcoma of the rib: results of an intergroup study with analysis of outcome by timing of resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 119:1154–61.
181. **Sabanathan S, Salama FD, Morgan WE, Harvey JA.** Primary Chest Wall Tumors. *Ann Thorac Surg.* 1985;39(1):4–15.
182. **Jason W. Denbo** Email author **W. Shannon Orr** **Yanan Wu** **Jianrong Wu** **Catherine A. Billups** **Fariba Navid** **Bhaskar N. Rao** **Andrew M. Davidoff** **Matthew J. Krasin.** Timing of Surgery and the Role of Adjuvant Radiotherapy in Ewing Sarcoma of the Chest Wall: A Single-institution Experience. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3809–15.
183. **Icard P, Magdeleinat P, Regnard JF LP.** Pariéctomies pour tumeurs. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris).* 1998;42:475–85.
184. **DUMONT P.** la vidéothoroscopie Service de Chirurgie Thoracique. *vois d'abors en chir Thorac.* :12.
185. **Burt ME.** Chest Wall Neoplasms and Their Management. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(6):1774–81.
186. **Fabre D, Missenard G, Fadel E, Kolb F, Besse B, Darteville P.** Traitement chirurgical des tumeurs de la paroi thoracique. In: *Oncologie thoracique.* Paris: Springer Paris; 2011. p. 283–301.
187. **Marcheix B, Brouchet L, Berjaud J, Renaud C, Giron J, Gomez A, et al.** Techniques de réparation de la paroi thoracique. *Tech Chir - Thorax.* 2005;1(1):1–11.
188. **C Monod JV.** *Traité de technique opératoire (Vol. 2).* 1992. 569-578 p.
189. **Mansour KA, erson TM HT.** Sternal resection and reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1993;42:838–42.

190. **PAIROLERO PC AP.** Chest wall reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1981;32:325.
191. **Hamad AM, Marulli G, Bulf R RF.** Titanium plates support for chest wall reconstruction with Gore-Tex dual mesh after sternochondral resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36.
192. **Dahan M, Brouchet L, Berjaud J GO.** Chirurgie des tumeurs de la paroi thoracique. *Ann Chir Plast Esthet.* 2003;48:93–8.
193. **Niwa H, Yamakawa Y, Kobayashi S, Kasugai T, Masaoka A MT.** Preservation of pulmonary function by chest wall reconstruction. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1991;92:1359–62.
194. **Lardinois D, Mu M, Furrer M, Banic A, Gugger M, Krueger T, et al.** Functional Assessment of Chest Wall Integrity After Methylmethacrylate Reconstruction. 2000;4975(99).
195. **Hyans P, Moore Jr. JH SL.** Reconstruction of the Chest Wall with e-PTFE Following Major Resection. *Ann Plast Surg.* 1992;29:321–927.
196. **Dahan M, Brouchet L, Berjaud J, Garcia O.** Chirurgie des tumeurs de la paroi thoracique. *Ann Chir Plast Esthétique.* 2003;48(2):93–8.
197. **Sabanathan S, Shah R, Mearns AJ.** Surgical treatment of primary malignant chest wall tumours 1. 1997;11(October 1996):1011–6.
198. **Morgan RF, Edgerton MT, Wanebo HJ, Daniel TM SW, IL. K.** Reconstruction of full thickness chest wall defects. *Ann Surg.* 1988;207:707–16.
199. **Hultman CS, Culbertson JH, Jones GE, Losken A KA, Carlson GW et al.** Thoracic reconstruction with the omentum: indications, complications, and results. *Ann Plast Surg.* 2001;46:242–9.

200. **HC M.** Surgical management of large defects of the thoracic wall. *Surgery.* 1947;22:169–78.
201. **M E Nesbit, E A Gehan, E O Burgert, T J Vietti, A Cangir, M Tefft... R Evans, P Thomas, F B Askin JMK.** Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol.* 1990;10:1664–74.
202. **Brown BAP, Plowman PN, Bartholomew S, Street GO.** Local control of Ewing's sarcoma : an analysis of 67 patients. 1987;(March):261–8.
203. **Yoshio Arai, M.D., Larry E. Kun, M.D.'**Correspondence information about the author **M.D. Larry E. Kun, M.Teresa Brooks, M.D., Diane L. Fairclough, P.H., James Fontanesi, M.D., William H. Meyer, M.D., F. Ann Hayes, M.D., Elizabeth Thompson, M.D., Bhaskar N. R MD.** Ewing's sarcoma: Local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Radiat Oncol Biol.* 1991;21:1501–8.
204. **Donaldson SS.** Ewing Sarcoma : Radiation Dose and Target Volume { . 2004;(June 2003):471–6.
205. **Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M WW et al.** Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:919–30.
206. **J.Leseura.** Intensity-modulated radiotherapy for cancers in childhood. *Cancer/Radiothérapie.* 2009;13(6–7):536–42.
207. **Carrie C, Mascard E, Alapetite C, Carrie C, Mascard E, Gomez F.** Nonmetastatic pelvic Ewing sarcoma : Report of the French Society of Pediatric Oncology Nonmetastatic Pelvic Ewing Sarcoma : Report of the French Society of. 2016;(December 1999).

208. **Schuck A, Rübe C, Könemann S, Rübe CE, Ahrens S, Paulussen M, et al.** Postoperative Radiotherapy in the Treatment of Ewing Tumors: Influence of the Interval between Surgery and Radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkol.* 2002;178(1):25–31.
209. **Paulino AC, Mai WY, Teh BS.** Radiotherapy in Metastatic Ewing Sarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(3).
210. **Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, Baldelli AM CA.** systematic review of of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol.* 2002;13:23–30.
211. **Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al.** Safety Assessment of Intensive Induction With Vincristine , Ifosfamide , Doxorubicin , and Etoposide ( VIDE ) in the Treatment of Ewing Tumors in the EURO-E . W . I . N . G . 99 Clinical Trial. 2006;(January):22–9.
212. **Arnold.Z.** Second malignancies after Ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/ Dutch study. *Ann Oncol.* 2001;12:1619–30.
213. **Kolb EA, Kushner BH, Gorlick R, Laverdiere C, Healey JH, LaQuaglia MP, et al.** Long-Term Event-Free Survival After Intensive Chemotherapy for Ewing’s Family of Tumors in Children and Young Adults. *J Clin Oncol.* 2003 Sep 15;21(18):3423–30.
214. **Longhi A, Ferrari S, Tamburini A, Luksch R, Fagioli F, Bacci G, et al.** Late Effects of Chemotherapy and Radiotherapy in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma Patients The Italian Sarcoma Group Experience ( 1983-2006 ). 2012;1–10.
215. **AL. BME.** Techniques de réparation de la paroi thoracique. In: *EMC-CHIRURGIE.* 2005. p. 252–65.

216. **Arnold PG, Pairolero PC.** Chest Wall Reconstruction Experience with 100 Consecutive Patients. 1950;725–31.
217. **Mccormack P, Bains MS, Beattie EJ, Martini N.** New Trends in Skeletal Reconstruction after Resection of Chest Wall Tumors. 1980;31(1):45–52.
218. **Larson DL, McMurtrey MJ.** Musculocutaneous Flap Reconstruction of Chest-Wall Defects: An Experience with 50 Patients. *Plast Reconstr Surg.* 1984;73(5).
219. **Kuttesch JF, Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al.** Second malignancies after Ewing’s sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol.* 1996 Oct 1;14(10):2818–25.
220. **Stahl M, Ranft A, Paulussen M, B?lling T, Vieth V, Bielack S, et al.** Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Oct 1 [cited 2017 Jun 25];57(4):549–53.
221. **Saylor RL, Stine KC, Sullivan J, Kepner JL, Wall DA, Bernstein ML, et al.** Cyclophosphamide Plus Topotecan in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors: A Pediatric Oncology Group Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2001 Aug 1;19(15):3463–9.
222. **Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, Haase R, van Kaik B, Metzner B, et al.** High-Dose Therapy for Patients With Primary Multifocal and Early Relapsed Ewing’s Tumors: Results of Two Consecutive Regimens Assessing the Role of Total-Body Irradiation. *J Clin Oncol.* 2003 Aug 15;21(16):3072–8.
223. **McLean, Thomas W. M.D.; Hertel, Colette B.A.; Young, Mary L. M.S.; Marcus, Karen M.D.; Schizer, Miriam A. M.D.; Gebhardt, Mark M.D.; Weinstein, Howard J. M.D.; Perez-Atayde, Antonio M.D.; Grier HEMD.** Late Events in Pediatric Patients With Ewing Sarcoma/Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone: The Dana-Farber Cancer Institute/Children’s Hospital Experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;47:1054–9.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

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 بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في 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 اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 391

سنة : 2017

## ساركومة يوينغ الضلعي عند الطفل (بصدد 09 حالات)

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

السيد: محمد أمين السكنداجي

المزود في 27 يوليوز 1990 بتايل

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ساركومة يوينغ - ضلع - الجراحة - العلاج الكيميائي - العلاج الإشعاعي.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد نجيب بنحماموش

أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء

السيد: رشيد أولحيان

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة: نجاة لمعلمي

أستاذة في علم التشريح الدقيق