

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	12
INTRODUCTION	14
MATERIELS ET METHODES	17
I. MATERIELS D'ETUDES	18
1. Cadre d'étude	18
2. Type d'étude	18
II. METHODOLOGIE DE TRAVAIL :	18
1. Collecte des données	18
2. Critères d'inclusion	18
3. Critères d'exclusion	19
4. Méthode de travail	19
III. SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :	19
IV. OBSERVATION N°1	20
V. OBSERVATION N°2	24
VI. OBSERVATION N°3	27
VII. OBSERVATION N° 4	31
VIII. OBSERVATION N° 5	36
IX. OBSERVATION N° 6	38
X. OBSERVATION N° 7	41
XI. OBSERVATION N° 8	46
RESULTATS	49
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	50
1. Répartition par année	50
2. L'âge	51
3. Le sexe	51
4. Origine géographique	52
II. DONNEES CLINIQUES	53
1. Antécédents	53
2. Délais diagnostic	54
3. Symptômes révélateurs	54
III. DONNEES PARACLINIQUES	56
1. Le bilan radiologique	56
2. Examen anatomopathologique	57
3. Immunohistochimie	58

IV.	BILAN D'EXTENSION	60
1.	Les moyens	60
2.	Résultats	61
V.	LA LOCALISATION DES RMS	62
VI.	GROUPES DE RISQUE ET STADIFICATION :	63
1.	Les groupes de risques	63
2.	La stadification IRSG	63
VII.	MOYENS THERAPEUTIQUES	64
1.	La chimiothérapie	64
2.	La chirurgie	66
3.	La radiothérapie	67
a.	Appareil et énergie	67
b.	Indication de la radiothérapie	67
c.	Dose totale	68
d.	Dose par fraction	68
e.	Etalement	68
VIII.	COMPLICATION THERAPEUTIQUE DE LA RADIOTHERAPIE	69
1.	Complications précoces	69
a.	Mal de rayon	69
b.	Réactions hématologiques	69
c.	Réactions locorégionales	69
2.	Complications tardives	69
IX.	EVOLUTION	70
1.	Rémission complète maintenue	70
2.	Rémission incomplète	70
3.	Récidive de la tumeur	70
4.	Décès	70
5.	Perdu de vue	70
X.	ANALYSE DE LA SURVIE ET LES FACTEURS PRONOSTIQUES	71
1.	Survie globale	71
2.	Survie sans récidive et sans progression	71
3.	Facteurs pronostiques	72
	DISCUSSION	73
I.	EPIDEMIOLOGIE GENERALE	74
1.	Répartition ethnique et géographique	74
2.	Répartition selon l'âge et le sexe	76
II.	ETHIOPATHOGENIE ET FACTEURS DE RISQUES	77
III.	DONNEES CLINIQUES	78

1. Délais diagnostic -----	78
2. Symptômes révélateurs -----	79
IV. ANATOMOPATHOLOGIE -----	80
1. Données de la littérature -----	80
2. Rhabdomyosarcome embryonnaire (RMSE) -----	82
3. Rhabdomyosarcome alvéolaire (RMSA) -----	82
4. Place de l'Immunohistochimie -----	83
V. LOCALISATION DU RHABDOMYOSARCOME -----	87
VI. LA STADIFICATION DES RMS -----	90
VII. TRAITEMENT -----	94
1. Moyens thérapeutiques -----	94
1.1. La chirurgie -----	94
1.2. Le stade post chirurgical -----	96
a. La classification SIOP -----	96
b. La classification IRS -----	96
1.3. La chimiothérapie -----	98
1.4. La radiothérapie -----	100
a. Place de la Radiothérapie -----	100
b. Modalités de la Radiothérapie -----	102
c. Nouvelles techniques de la radiothérapie -----	109
d. Irradiation des très jeunes enfants -----	112
e. Place de la curiethérapie -----	114
2. Effet secondaires thérapeutiques -----	115
2.1. Complication de la radiothérapie -----	115
a. Complications aiguës -----	115
b. Complications tardives -----	115
2.2. Complications de la chimiothérapie -----	119
a. Complications générales -----	119
b. Complications spécifiques des drogues utilisées -----	120
3. Les stratégies thérapeutiques -----	121
3.1 Protocole SIOP -----	121
a. SIOP MMT 84 -----	121
b. SIOP MMT 89 -----	122
c. SIOP MMT 95 -----	125
3.2 Protocole EpSSG RMS 2005 -----	127
a. Groupe Risque bas -----	127
b. Groupe risque standard -----	128
c. Groupe haut risque -----	130
d. Groupe très haut risque -----	131

3.3	Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)	132
VIII.	SURVIE ET FACTEURS PRONOSTIQUES	135
1.	Les facteurs pronostiques	135
2.	La survie	138
a.	Survie selon l'âge et le sexe	138
b.	Survie selon la taille tumorale	140
c.	Survie selon le type histologique	141
d.	Survie selon le stade IRSG	143
	CONCLUSION	144
	RESUMES	147
	ANNEXES	154
	BIBLIOGRAPHIE	163

Liste des abréviations :

AC	: Adriamycine–Carboplatine
ACCIS	: Automated Child Hood Cancer Information System
ADP	: Adénopathie
AFCRN	: Réseau Africain des Registres du Cancer
AML	: Actine Musculaire Lisse
ARMS	: Rhabdomyosarcome Alvéolaire
AV	: Acuité Visuelle
BOM	: Biopsie Ostéo–Médullaire
BWS	: Syndrome Beckwith–Wiedemann
CEV	: Cyclophosphamide–Etoposide–Vincristine
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CMT	: Chimiothérapie
CRP	: Protéine C Réactive
CTV	: Clinical Target Volume
EpSSG	: European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study
ERMS	: Rhabdomyosarcome Embryonnaire
FAF	: Femme Au Foyer
FAR	: Force Armée Royale
GTV	: Gross Tumor Volume
HDV	: Courbe histogramme doses–volumes
IMRT	: Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IRSG	: Intergroup Rhabdomyosarcome Study Group
ITV	: Internal Target Volume

IVA	: Ifosfamide–Vincristine–Actinomycine D
NF1	: Neurofibromatose de Type 1
PTV	: Planning Target Volume
RMS	: Rhabdomyosarcome
RT	: Radiothérapie
RTE	: Radiothérapie externe
SSE	: Survie sans évènement
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
SG	: Survie globale
SHOP	: Service Hémato–Oncologie–Pédiatrique
SIOP	: The International Society of Paediatric Oncology
TDM	: Tomodensitométrie
TDM CTAP	: Tomodensitométrie Cervico–Thoraco–Abdomino–Pelvienne
TDM TAP	: Tomodensitométrie Thoraco–Abdomino–Pelvienne
VAC	: Vincristine–Actinomycine D–Cyclophosphamide
VO	: Voie Orale
WHO	: World Health Organisation

Liste des figures

Figure 1 : ERMS de type botryoïde : Prolifération tumorale maligne disposée en bande formant une couche cambiale sous épithéliale (HESx100) (Image haut)
Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)

Figure 2 : coupes scanographiques à l'étage abdomino pelvien objective une volumineuse masse pelvienne intravésicale (étoile) rehaussée de façon hétérogène après injection du PDC. Cette masse est responsable d'une dilatation urétéro-pyélocalicielle bilatérale en amont (flèche) en faveur d'un rhabdomyosarcome vésical.

Figure 3 : ERMS : Prolifération tumorale maligne composées de cellules fusiformes atypiques (HESx200) (Image haut) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)

Figure 4 : ERMS : Prolifération tumorale maligne composées de cellules fusiformes atypiques (HESx200) (Image haut) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)

Figure 5 : coupes scanographiques à l'étage facial montrant une formation tissulaire intra-orbitaire extra-oculaire gauche, hypodense rehaussée de façon hétérogène après contraste, cette formation envahit le muscle droit médial et supérieur ainsi que la graisse intra et extra-conique homolatérale sans lyse osseuse en regard en faveur d'un rhabdomyosarcome intra-orbitaire gauche.

Figure 6 : ARMS : Prolifération tumorale maligne disposée en massifs et en nappe, composée de cellules arrondies (HESx200) (Image haut) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)

Figure 7 : coupes scanographiques à l'étage facial : processus tissulaire intra orbitaire

droit (étoile) au dépend du muscle droit supérieur, rehaussé de façon hétérogène après contraste délimitant des zones de nécrose tumorale responsable d'une exophtalmie en faveur d'un rhabdomyosarcome intra orbitaire droit.

Figure 8 : ARMS : Prolifération tumorale maligne disposée en massifs séparés par des bandes fibreuses avec quelques structures pseudoalvéolaires (HESx200) (Image haut) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)

Figure 9 : coupes scanographiques à l'étage pelvien : volumineux processus périnéal (étoile) de densité tissulaire de contours lobulés rehaussé de façon modérée et hétérogène après contraste.

Figure 10 : ERMS : Prolifération tumorale maligne composées de cellules fusiformes atypiques (HESx200) (Image haut à droite) ; Prolifération tumorale maligne disposée en bande formant une couche cambiale sous épithéliale (HESx100) (Image haut à gauche) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)

Figure 11 : Répartition des nombres de cas par année

Figure 12 : Répartition des malades selon le sexe

Figure 13 : Répartition des malades selon l'origine géographique

Figure 14 : Répartition des malades selon leurs antécédents.

Figure 15 : Répartition des patients en fonction des symptômes révélateurs

Figure 16 : Techniques d'imageries utilisées dans le cadre du bilan étiologique

Figure 17 : Répartition des types anatomopathologies des RMS

Figure 18 : RMS embryonnaire : Prolifération tumorale maligne composée de cellules fusiformes atypiques (HESx200)

Figure 19 : RMS alvéolaire : Prolifération tumorale maligne disposée en massifs séparés

par des bandes fibreuses avec quelques structure pseudoalvéolaires (HESx200)

Figure 20 : Immunohistochimie ERMS : Marquage des cellules tumorales par la desmine (x200) (photo à gauche) et par la myogénine (photo à droite)

Figure 21 : Immunohistochimie ARMS : Marquage des cellules tumorales par la desmine (x200) (photo à gauche) et par la myogénine (photo à droite)

Figure 22 : Bilan d'extension réalisé par nombre de cas

Figure 23 : Répartition des patients selon la taille tumorale

Figure 24 : Répartition des patients en fonction de l'atteinte ganglionnaire

Figure 25 : Répartition de nos malades selon la localisation du RMS

Figure 26 : Répartition des malades en fonction du groupe de risque

Figure 27 : Répartition des malades selon le stade IRS

Figure 28 : Répartition des malades selon le protocole thérapeutique utilisé

Figure 29 : Répartition des patients en fonction de la prise en charge chirurgicale.

Figure 30 : Indication de la radiothérapie selon le groupe de risque

Figure 31 : Répartition des malades par dose de fraction

Figure 32 : Répartition des patients selon l'évolution

Figure 33 : Différence histopathologique entre un RMSE et un RMSA

Figure 34 : Masque thermoformé pour fixation de la tête lors de la séance de simulation

Figure 35 : Accélérateur linéaire du service de radiothérapie CHU HASSAN II FES

Figure 36 : Dosimétrie et HDV traité par la technique IMRT

Figure 37 : Comparaison de la distribution de dose pour un plan de rayonnement photonique conforme tridimensionnel (a) et un plan protonique (b) pour un patient atteint de rhabdomyosarcome orbitaire. La tumeur est entourée de rouge. La légende colorwash pour les deux plans représente la zone recevant un pourcentage de la dose prescrite.

Figure 38 : La distribution de dose dans les plans axial, sagittal et coronaire réalisé en utilisant la radiothérapie à intensité modulée pour épargner les structures critiques environnantes dans le traitement du rhabdomyosarcome de la tête et du cou.

Figure 39 : Curiethérapie interstitielle pour un RMS prostatique et distribution de dose 3D avec imagerie par tomodensitométrie.

Figure 40 : Stratégie thérapeutique SIOP MMT 84 pour chaque groupe de patients.

Figure 41 : Stratégie thérapeutique SIOP MMT89 des groupes 1 et 2

Figure 42 : Stratégie thérapeutique SIOP MMT 89 du groupe 89.3

Figure 43 : Stratégie thérapeutique SIOP MMT 89 des groupes 4,5 et 6

Figure 44 : Stratégie thérapeutique de l'étude SIOP MMT 95

Figure 45 : Prise en charge des RMS de bas risque selon le protocole EpSSG RMS 2005

Figure 46 : Prise en charge des RMS du groupe de risque standard sous-groupe B selon le protocole EpSSG RMS 2005

Figure 47 : Prise en charge des RMS du groupe de risque standard sous-groupe C selon le protocole EpSSG RMS 2005

Figure 48 : Prise en charge des RMS du groupe de risque standard sous-groupe D selon le protocole EpSSG RMS 2005

Figure 49 : Prise en charge des RMS du groupe de risque élevé selon le protocole EpSSG RMS 2005

Figure 50 : Prise en charge des RMS du groupe de risque très élevé selon le protocole EpSSG RMS 2005

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Répartition des patients par tranches d'âge.

Tableau 2 : Nombre de patient en fonction du délai diagnostic.

Tableau 3 : Répartition des malades selon les signes cliniques révélateurs.

Tableau 4 : Répartition des patients en fonction des résultats immunohistochimique.

Tableau 5 : Pourcentage des patients en fonction du protocole thérapeutique.

Tableau 6 : Répartition des malades en fonction des types de cures.

Tableau 7 : Nombre de cas opérés en fonction de la localisation.

Tableau 8 : Dose totale administrée par nombre de cas.

Tableau 9 : Survie sans risques selon le facteur pronostic.

Tableau 10 : Incidence des RMS selon le réseau africain de registre du cancer.

Tableau 11 : Résultat des différentes études internationales comparées à la nôtre.

Tableau 12 : Résultats de différentes études nationales comparées à la nôtre.

Tableau 13 : Principaux symptômes révélateurs d'un RMS en fonction de la localisation de celui-ci.

Tableau 14 : Classification internationale histo-pronostique de RMS.

Tableau 15 : Nouvelle classification des tumeurs du muscle squelettique dont le RMS selon l'organisation mondiale de la santé

Tableau 16 : Résultats des différentes études internationales pour le type histologique comparés à la nôtre.

Tableau 17 : Panel des anticorps pour poser le diagnostic de RMS et pour faire le diagnostic différentiel.

Tableau 18 : Résumé des résultats des différentes études internationales pour la localisation comparée à la nôtre.

Tableau 19 : Classification TNM pour les nouveaux patients atteint de RMS.

Tableau 20 : Stadification IRSG post chirurgicale.

Tableau 21 : Définition des groupes de risques selon les différents facteurs pronostic.

Tableau 22 : Classification IRSG des études internationales comparées à la nôtre.

Tableau 23 : Type de chirurgie en fonction de la localisation initiale du RMS.

Tableau 24 : Stadification post chirurgicale SIOP.

Tableau 25 : Stadification post chirurgical IRSG.

Tableau 26 : Protocole de chimiothérapie utilisé à l'internationale comparé à la nôtre.

Tableau 27 : Volumes, marges et les doses prescrite dans le cadre du RMS.

Tableau 28 : Dose de la radiothérapie du site primitif en fonction du type histologique et du groupe IRS.

Tableau 29 : Recommandation dose-volume pour les organes à risque.

Tableau 30 : Tableau résumant la prise en charge du RMS selon le protocole EpSSG RMS 2005.

Tableau 31 : Résumé des différentes variables prises en compte dans les facteurs pronostiques.

Tableau 32 : La survie des études internationales selon la tranche d'âge des patients atteints de RMS comparées à la nôtre.

Tableau 33 : La survie des études internationales selon le sexe des patients atteints de RMS comparées à la nôtre.

Tableau 34 : La survie des études internationales selon la taille tumorale du RMS comparées à la nôtre.

Tableau 35 : La survie des études internationales selon le type histologique du RMS comparées à la nôtre.

Tableau 36 : La survie des études internationales selon le stade IRSG du RMS comparées à la nôtre.

INTRODUCTION

Le Rhabdomyosarcome (RMS) chez l'enfant est la forme la plus fréquente des sarcomes des tissus mous, il représente 4,5% des cancers de l'enfant. C'est le 3^{ème} cancer extra-crânien de l'enfant en termes de fréquence après le neuroblastome et la tumeur de Wilms. Il fait partie du groupe des tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes bleues. [1]

L'incidence annuelle du rhabdomyosarcome est de 4,3 cas par million d'enfant et survient le plus souvent au cours de la première décennie de vie [2]. La tumeur est caractérisée par une prédominance masculine, avec un sex-ratio de 1.5 :1 [3].

Le rhabdomyosarcome peut se développer au niveau de différents sites du corps. Il est le plus fréquemment retrouvé au niveau de la tête et du cou (35%) suivi de l'appareil génito-urinaire et enfin au niveau du tronc [4].

Basé sur des données histologiques et biologiques qui caractérisent la tumeur, le RMS fut classé en deux types histologiques embryonnaire et alvéolaire. Le type le plus fréquent est le rhabdomyosarcome embryonnaire (ERMS) 64% suivi du rhabdomyosarcome alvéolaire (ARMS), il représente 30% de tous les RMS [2].

Le RMS est le plus souvent suspecté devant une masse asymptomatique découverte fortuitement par le patient lui-même ou leurs parents. Les examens radiologiques à savoir l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) joue un rôle capital dans la détection, la caractérisation et l'évaluation des rapports de la masse ce qui permet une meilleure prise en charge [1].

Le diagnostic de certitude du RMS repose sur le diagnostic anatomopathologique qui apporte la preuve que la tumeur appartient à la lignée du muscle squelettique. De plus, après suspicion du RMS par étude anatomopathologique, l'anatomopathologiste procède à des tests d'immunomarquages notamment la desmine et la myogénine car

le RMS est généralement positives à ces marqueurs [5].

La prise en charge optimale du RMS nécessite une bonne classification et stadification de la tumeur selon les différents systèmes de classification associée à une approche multidisciplinaire incluant chirurgiens, onco-pédiatres et radiothérapeutes[6].

Plusieurs facteurs influencent le pronostic et les résultats des patients avec RMS. Les facteurs de bons pronostics incluent l'âge inférieur à 5ans, la taille tumorale inférieure à 5cm, le type embryonnaire et l'absence de métastases au moment du diagnostic [4].

La survie des patients atteints de rhabdomyosarcome a progressé au cours de ces dernières années, mais reste perfectible. Le développement de nouvelles molécules dans le cadre d'essais cliniques et de la prise en charge multidisciplinaire devraient permettre d'améliorer davantage la survie des patients dans le futur.

Le but de notre travail est d'évaluer l'apport de la radiothérapie dans le traitement du rhabdomyosarcome chez l'enfant, à travers une étude rétrospective portant sur 08 malades et à la lumière des données de la littérature.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériels d'études :

1. Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée au sein du service de RADIOTHÉRAPIE du CHU HASSAN II de Fès.

2. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude de type rétrospective descriptive des cas de RMS de l'enfant (âge inférieur à 16ans) portant sur 08 dossiers colligés au service de RADIOTHERAPIE du CHU HASSAN II de FES étalée sur une période de 05ans entre Janvier 2015 à décembre 2019.

II. Méthodologie de travail :

1. Collecte des données

Pour la réalisation de ce travail nous avons consulté :

- Le registre hospitalier du service de RADIOTHERAPIE du CHU HASSAN II de Fès
- Le site système d'information « Hosix » pour retracer l'historique des consultations, hospitalisations et les différentes explorations biologiques, radiologiques fonctionnelles et anatomo-pathologique réalisées.
- Les appels téléphoniques des patients ou de leurs proches.

2. Critères d'inclusion

Ont été inclut dans cette étude :

- Les patients ayant une confirmation histologique d'un RMS
- Les patients jeunes âgés de moins de 16ans
- Les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie au sein du service de RADIOTHÉRAPIE du CHU HASSAN II de FES dans le cadre de la prise en charge

thérapeutique de leur pathologie.

3. Critères d'exclusion

Les cas non inclus dans l'étude sont les suivants :

- L'absence de preuve histologique en faveur d'un RMS
- Les Dossiers incomplets ou inexploitable
- Les patients âgés de plus de 16 ans.

4. Méthode de travail

Les dossiers ont été analysés selon une fiche d'exploitation remplis de façon rétrospective.

Des fiches ont été établies contenant toutes les caractéristiques :

- Epidémiologiques
- Cliniques
- Paracliniques
- Anatomo-pathologique
- Thérapeutiques
- Évolutives

III. Saisie et analyse des données :

Les données ont ensuite été saisies et analysées par le logiciel Excel en se basant sur les différents paramètres de la fiche d'exploitation. (ANNEXE 1)

IV. Observation N°1 :

Il s'agit de l'enfant F.O âgée de 3ans et 8 mois, 2eme d'une fratrie de 4, issue d'un mariage consanguin de 2eme degré, mère âgée de 36 ans femme au foyer et d'un père âgé de 39ans. Originaire et habitante à Taounate.

La patiente n'a aucun antécédent personnel ou de cas familiaux similaire.

Le début de la symptomatologie remonte à 8 mois avant son admission, où la patiente a présenté une douleur abdominale localisée au niveau de l'hypogastre, associée à une hématurie avec pyurie constaté par la maman, ce qui a motivé la famille à consulter.

A l'examen clinique, la patiente présente un abdomen souple avec présence d'une masse hypogastrique mesurant 7 cm de grand axe, dure, immobile par rapport au plan profond et sans signe inflammatoire en regard. Le reste de l'examen clinique était sans particularité et avec des aires ganglionnaires libres.

La TDM pelvienne faite le 08/02/2019 a objectivé un processus tissulaire de la paroi antéro-inférieure de la vessie bourgeonnant en endovesical, de contours lobulés, rehaussé de façon hétérogène après injection de produit de contraste, mesurant 55*50*90mm et infiltre les méats urétéraux avec dilatation urétéro-pyélo-calicielle.

Elle a bénéficié d'une cystoscopie rigide avec biopsie dont l'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un rhabdomyosarcome vésical embryonnaire après étude histologique et immunohistochimique

Le bilan d'extension fait d'une TDM TAP faite le 19/03/2019 a objectivé une volumineuse masse pelvienne intravésicale, hypodense avant et après contraste et présente les rapports suivants :

- En arrière : elle envahit le corps utérin, le col et le vagin plus avec individualisation d'une collection liquidienne intra-utérine.
- En avant : elle infiltre la paroi antérieure dans son versant interne.
- En dedans : elle bombe l'endoluminal vésical et infiltre l'abouchement des uretères responsable d'une dilatation urétéro-pyélo-calicielle.
- En bas : elle infiltre l'urètre jusqu'au niveau du méat urétéral avec individualisation de passage de la sonde au milieu de la tumeur, il s'y associe une infiltration des parties molles du plancher pelvien.
- Pas de métastases ganglionnaires ou à distance.

Vu l'extension locale du rhabdomyosarcome celui-ci a été jugé inopérable par les chirurgiens pédiatriques puis la patiente a été adressée au service d'oncologie pédiatrique où elle a été classée groupe E à haut risque selon la classification des groupes de risque (annexe 2).

La patiente a été traitée selon le protocole RMS 2005 fait de 4 cures d'IVA (IFOSFAMIDE-VINCRISTINE-ACTINOMYCINE D) date de dernière cure le 16/06/2019.

La patiente a bénéficié d'une TDM TAP post thérapeutique qui a objectivé une régression en taille du processus tumoral vésical localement avancé estimée à 30% sans autre localisation secondaire à distance.

La patiente a bénéficié de 5 autres cures d'IVA, puis fut adresser au service de radiothérapie du CHU HASSAN II de FES où elle a bénéficié d'une radiothérapie externe réparties sur 23 séances sur la machine VARIAN, fractionnées en 1.8 Gy par séance soit une dose totale de 41.4 Gy étalée du 26/08/2019 au 27/09/2019. Durant toute la durée de la radiothérapie la patiente n'a présenté aucune complication en rapport avec son traitement.

Après la fin du traitement par Radiothérapie, une TDM TAP a objectivé une régression en taille de l'épaississement tumoral pariétal vésical mesurant 15mm d'épaisseur versus 22mm avec absence d'anomalies suspectes d'apparition récente.

La patiente est toujours suivie par les onco-pédiatres, et actuellement elle est en bon contrôle local et à distance.

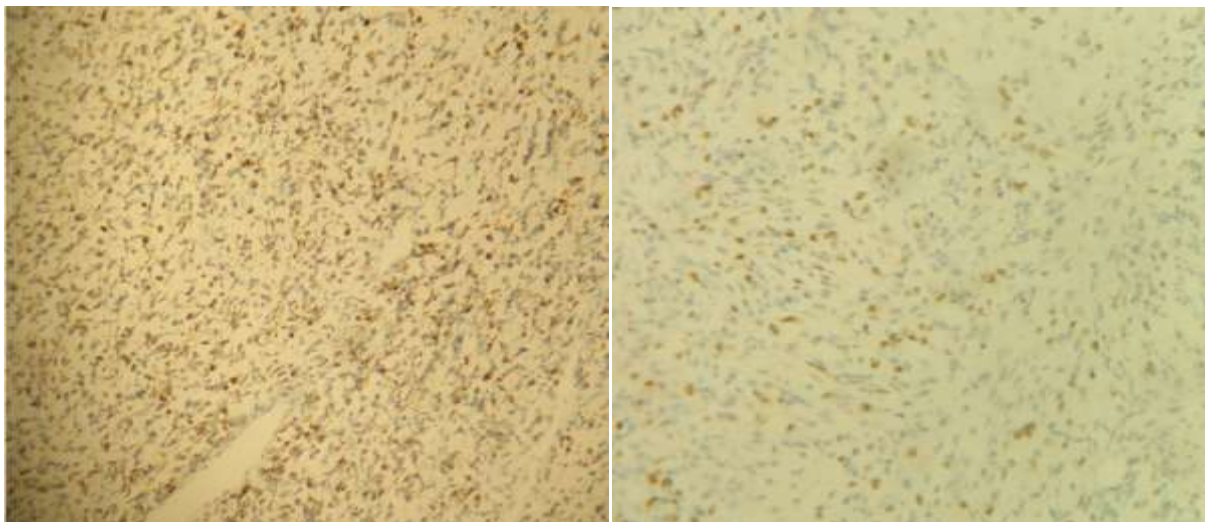
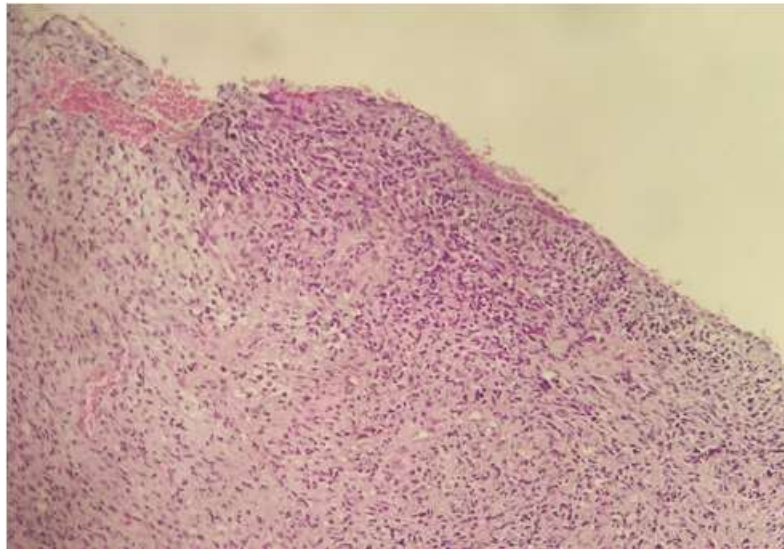


Figure 1 : ERMS de type botryoïde : Prolifération tumorale maligne disposée en bande formant une couche cambiale sous épithéliale (HESx100) (Image haut)

Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche(x200)

Image du CHU HASSAN II de Fès

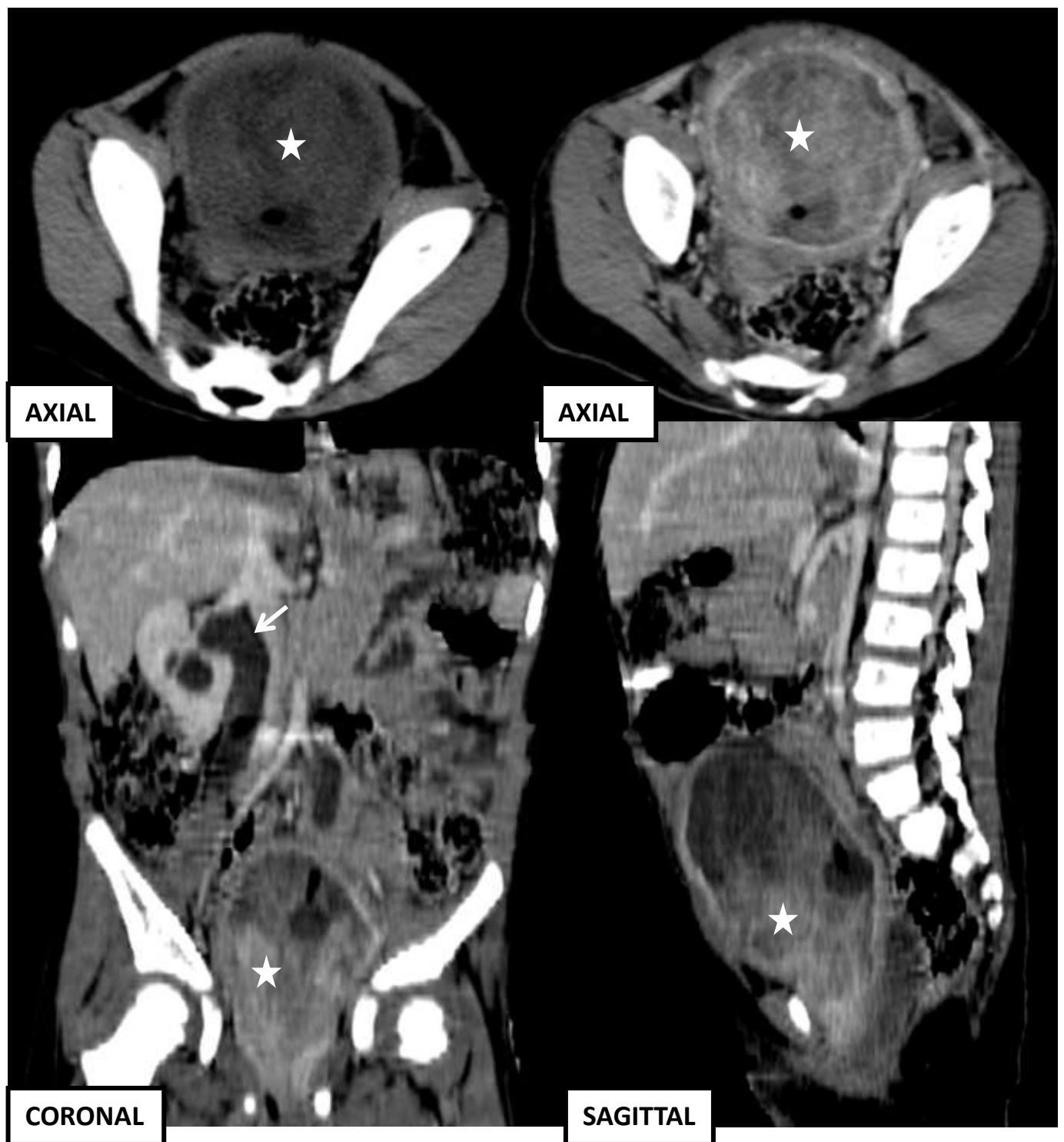


Figure 2 : coupes scanographiques à l'étage abdomino pelvien objective une volumineuse masse pelvienne intravésicale (étoile) rehaussée de façon hétérogène après injection du PDC. Cette masse est responsable d'une dilatation urétéro-pyélocalicielle bilatérale en amont (flèche) en faveur d'un rhabdomyosarcome vésical. (Image du CHU HASSAN II de Fès)

V. Observation N°2 :

Il s'agit de la patiente B.F.Z âgée de 11 ans, issue d'un mariage non consanguin et d'une grossesse de triplet. Originaire et habitante à Taza. Ramediste.

La patiente ne présente aucun antécédent pathologique notable ni de cas similaires dans la famille.

Le début de la symptomatologie remonte à 6 mois, par l'installation d'une exophtalmie de l'œil droit motivant ainsi sa consultation.

Une TDM orbito-cérébrale, celle-ci a objectivée un processus tissulaire paraméningé au niveau de l'angle interne de l'orbite droit avec infiltration du nerf optique et des muscles oculomoteurs, au contact de la glande lacrymale homolatérale.

L'étude histologique et immunohistochimique était en faveur d'un Rhabdomyosarcome orbitaire de type embryonnaire.

La TDM TAP dans le cadre du bilan d'extension n'a objectivé aucune localisation secondaire.

La patiente fut adressée par la suite au service d'oncologie pédiatrique, pour complément de prise en charge. La tumeur a été classée grade E à haut risque selon la classification du groupe de risque (annexe 2), d'où la décision de démarrer une chimiothérapie selon le protocole RMS 2005 le 04/06/2019 à base de 4 cures d'IVA (IFOSFAMIDE-VINCRISTINE-ACTINOMYCINE D).

Une TDM orbito-cérébrale de contrôle fait le 02/08/2019 a objectivé une diminution en taille du processus tissulaire, puis référé au service d'ophtalmologie de l'hôpital OMAR DRISSI de FES qui ont jugé la tumeur non opérable d'où l'indication d'une radio-chimiothérapie concomitante.

La patiente a reçu 5 autres cures d'IVA, puis elle a été adressée au service de RADIOTHERAPIE DE FES.

La patiente a bénéficié d'un scanner simulateur le 06/09/2019 et a reçu par la suite une dose totale de 45 Gy en 25 fractions de 2Gy/fraction avec chimiothérapie concomitante étalée du 25/09/2019 au 01/11/2019 avec bonne tolérance clinique.

Après la fin de son traitement, la patiente a bénéficié d'une TDM orbito-cérébrale qui a objectivé une discrète diminution en taille de l'infiltration du muscle droit interne et de la graisse extra-conique de l'angle supéro-interne de l'œil droit mesurant 13*7mm versus 17*13mm avec lyse partielle de la lame papyracée. Absence d'autres anomalies ou d'anomalies d'apparition récente.

La patiente est toujours suivie par les onco-pédiatres, et actuellement elle est en bon contrôle local et à distance.

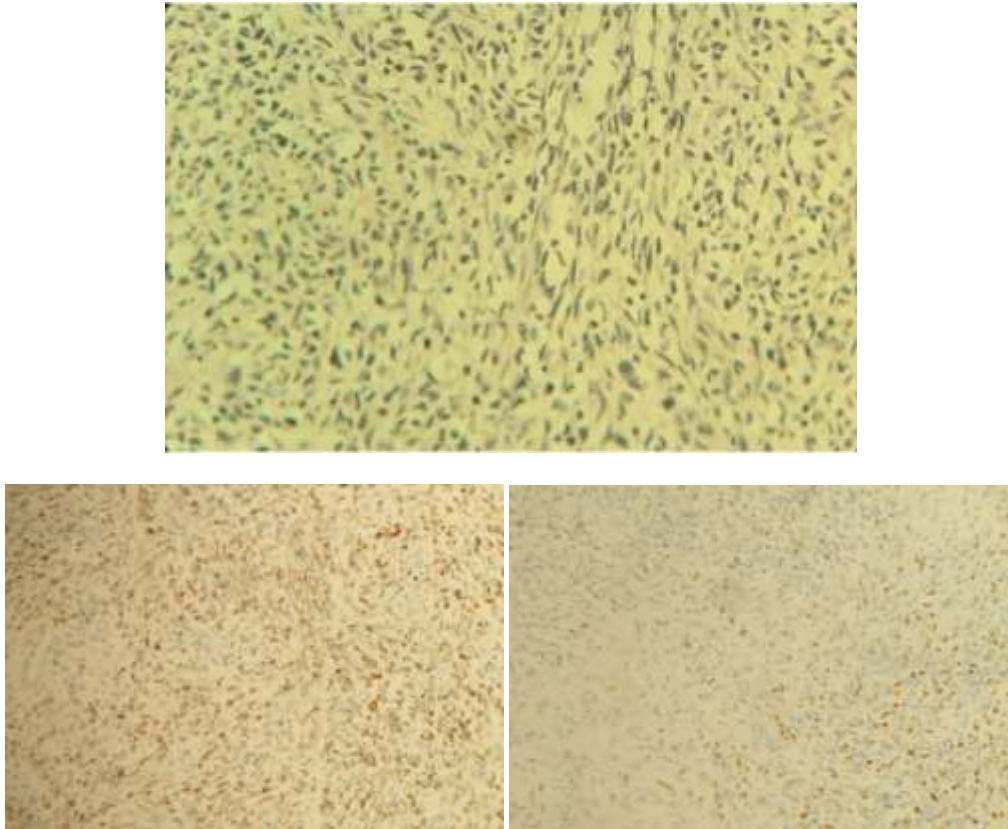


Figure 3 : ERMS : Prolifération tumorale maligne composées de cellules fusiformes atypiques (HESx200) (Image haut) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)
(Images du CHU HASSAN II de Fès)

VI. Observation N°3 :

Il s'agit du patient E.K.W âgé de 6 ans, issu d'un mariage non consanguin, d'une mère de 30 ans femme au foyer et d'un père de 41ans militaire de profession. Originaire et habitant à Errachidia, 2^{ème} d'une fratrie de 2, mutualiste des FAR.

Le patient ne présente aucun antécédent ou de cas similaire dans la famille.

L'histoire de la maladie remonte au mois 07/2018 par l'apparition d'une exophtalmie non axiale de l'œil gauche d'aggravation progressive, ce qui a motivé sa consultation en ophtalmologie.

L'examen clinique trouve un enfant en bon état général, poids à 22kg, conjonctive normo-colorées. L'examen ophtalmologique objective une exophtalmie non axiale et non douloureuse refoulant le globe en bas et en dehors avec des signes inflammatoires en regard. L'œil controlatérale était sans anomalie. Le reste de l'examen clinique était sans particularité et les aires ganglionnaires libre.

La TDM orbito-cérébrale était en faveur d'un processus tumoral au dépend de la face supéro-interne du cadre orbitaire gauche, se rehaussant après injection. Il vient au contact du globe oculaire gauche avec infiltration du canal lacrymo-nasale homolatérale, ainsi que l'insertion du muscle oculomoteur droit interne.

Le compte rendu anatomopathologique de la biopsie parle d'un aspect histologique et immunohistochimique en faveur d'un Rhabdomyosarcome de type embryonnaire.

Dans le cadre du bilan d'extension de sa maladie, le patient a bénéficié d'une IRM crâne, et d'un médullogramme.

Au terme de ce bilan, l'IRM crâne a objectivé :

- Présence d'un processus tissulaire intra-orbitaire, extra-oculaire gauche localisé au niveau du pôle supérieur décrit en isosignal T1, hypersignal T2 et flair, rehaussé de façon hétérogène et intense après contraste. Mesurant 27x21x15mm, ce processus semble être au dépend du muscle droit supérieur, infiltrant la graisse intra et extra-conique et venant au contact du muscle droit interne. Il engaine le nerf optique sans signes d'envahissements du globe oculaire.
- Le processus reste à distance des autres muscles oculomoteurs, sans extension endo-nasale, ethmoïdale ou cérébro-méningée.

Une TDM CTAP ne présentait aucune anomalie décelable sur tous les étages.

Le médullogramme est revenu normal.

Après confrontation des résultats de l'imagerie et de l'anatomopathologie, le patient fut classé groupe C haut risque selon la classification des groupes de risque (annexe 2).

Le patient a été traité selon le protocole RMS 2005 fait de 4 cures d'IVA (IFOSFAMIDE-VINCRISTINE-ACTINOMYCINE D), avec début du traitement le 27/07/2018 et dernière cure le 06/10/2018.

Le patient a bénéficié après la fin de son traitement d'un scanner de contrôle le 03/10/2018 qui a présenté un aspect stable du processus tumoral.

Après une évaluation préopératoire et présentation du malade aux ophtalmologues, qui ont décidé la non-opérabilité de la tumeur, 5 autres cures d'IVA ont été ajoutées et le malade fut adressé au service de Radiothérapie du CHU HASSAN II de FES pour éventuelle RTE.

Le patient a bénéficié d'un scanner de simulation le 28/11/2018.

Le patient a bénéficié d'un RTE sous AL VARIAN, avec une dose totale de 45Gy et un boost de 5,4Gy, fractionné en 28 séances, 1.8Gy par fraction et étalé du 05/12/18 au 16/01/2019. Avec bonne tolérance et sans aucun effet secondaire de la RTE.

Le patient est toujours suivi par les onco-pédiatres, et actuellement il est en bon contrôle local et à distance.

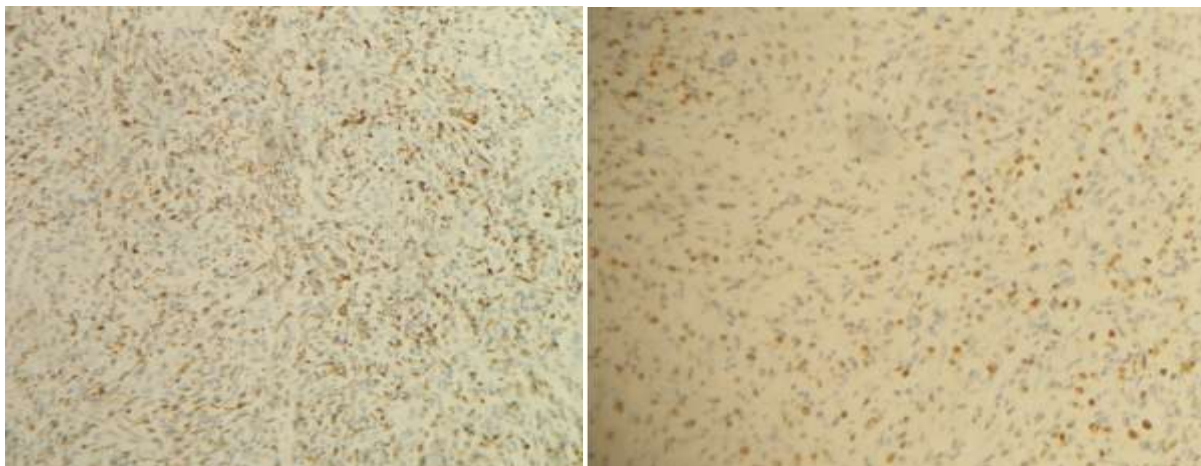
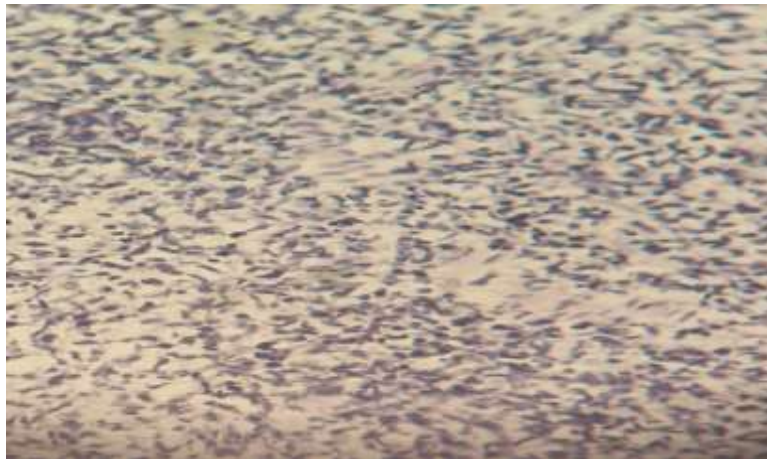


Figure 4 : ERMS : Prolifération tumorale maligne composées de cellules fusiformes atypiques (HESx200) (Image haut) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)
(Images du CHU HASSAN II de Fès)

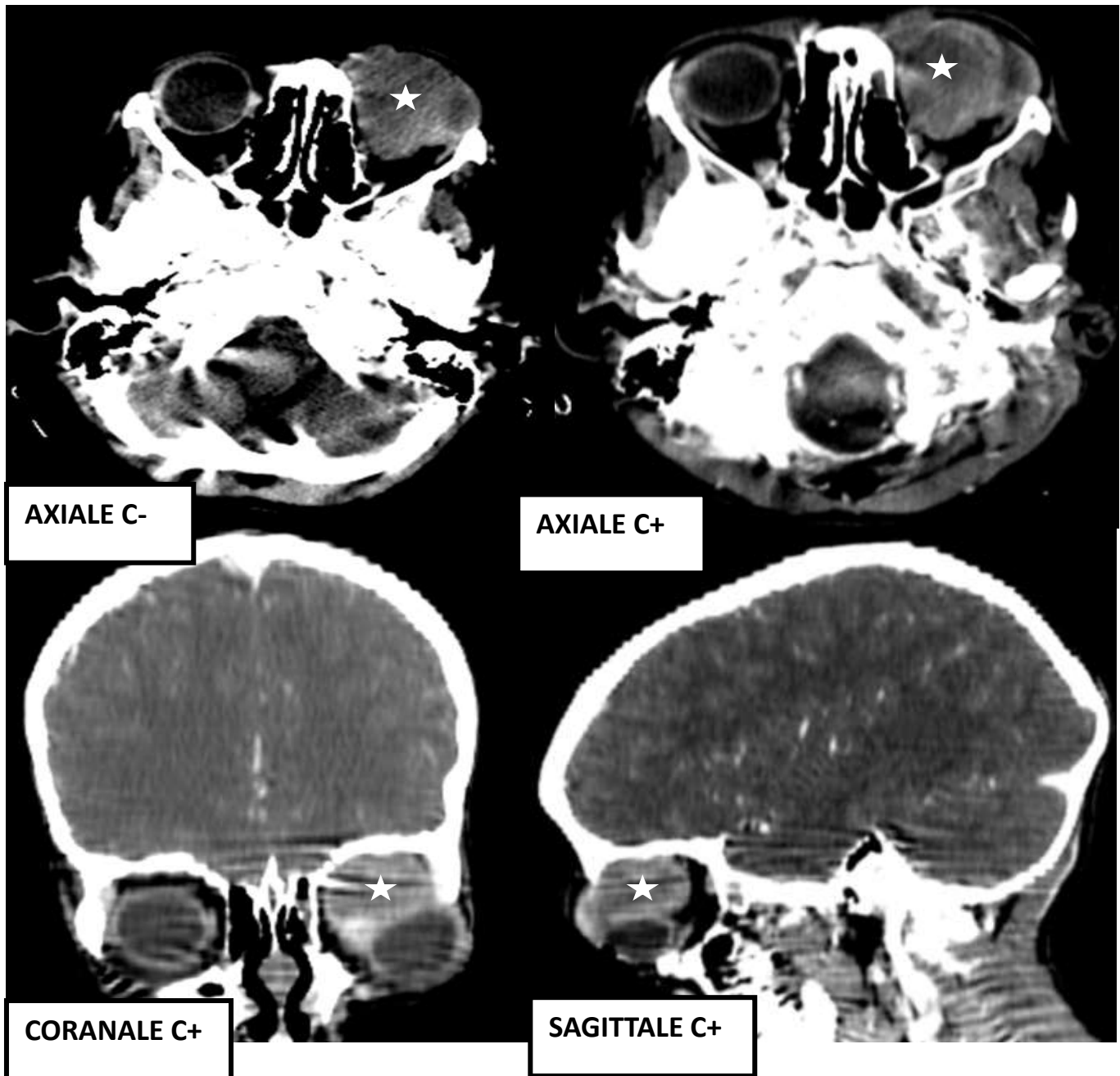


Figure 5 : coupes scanographiques à l'étage facial montrant une formation tissulaire intra-orbitaire extra-oculaire gauche, hypodense rehaussée de façon hétérogène après contraste, cette formation envahit le muscle droit médial et supérieur ainsi que la graisse intra et extra-conique homolatérale sans lyse osseuse en regard en faveur d'un rhabdomyosarcome intra-orbitaire gauche.

(Image du CHU HASSAN II de Fès)

VII. Observation N° 4 :

Il s'agit de l'enfant M.N âgé de 13 ans issu d'un mariage non consanguin, unique de sa famille. La mère est âgée de 55ans femme au foyer et le père âgé de 58 ans est journalier de profession. Originaire et habitant à Zayou, Nador, ramediste.

Le patient ne présente aucuns antécédents médicaux ou chirurgicaux notables et aucun cas similaire dans la famille.

L'histoire de la maladie remonte au mois de Janvier 2015 par l'apparition d'une tuméfaction de la paupière supérieure droite, d'où la consultation de la famille chez un ophtalmologue.

L'examen clinique trouve un enfant en bon état général avec conservation de l'état général et stable sur le plan hémodynamique et respiratoire poids à 40Kg. L'examen de la face trouve un œdème de la paupière de l'œil droit, l'œil gauche était normal. Le reste de l'examen clinique était normal et notamment des aires ganglionnaires libres.

Dans le cadre du bilan étiologique de la tuméfaction de la paupière, le patient a bénéficié d'une TDM oculo-orbitaire cérébrale et d'une biopsie de la paupière supérieure.

La TDM OCCULO-ORBITAIRE et CEREbraLE trouve :

- Au niveau de l'orbite droit un processus d'allure tumoral intra-conique sus et rétro-oculaire droit, bien limité, hyperdense et hétérogène après injection de produit de contraste, mesurant 31*29 mm. Ce processus est en contact intime avec la paroi postéro-interne du globe oculaire, sans liseré graisseux de séparation et sans bourgeon endo-oculaire visible. Le processus est responsable d'un refoulement du globe oculaire avec exophtalmie de grade 2, il englobe et étire le muscle droit supérieur.

- L'orbite gauche ne présente aucune anomalie.
- L'étage cérébral ne présente aucune lésion.

Le compte rendu anatomopathologique de la biopsie, est revenu en faveur d'un rhabdomyosarcome alvéolaire après étude histologique et immunohistochimique.

Pour évaluer l'extension de son rhabdomyosarcome, le patient a bénéficié d'un TDM cranio faciale TAP, d'une scintigraphie osseuse.

Au terme de ce bilan, la TDM cranio faciale TAP a objectivé :

- A l'étage cervico-cranio-facial la présence d'un processus tissulaire intra-orbitaire droit semblant être au dépend du muscle droit supérieur, rehaussé de façon hétérogène après injection de produit de contraste délimitant des zones liquéfiées de nécrose tumorale et mesurant 52*55*54mm. Il refoule le globe oculaire en bas et en dehors jusqu'en regard du sinus maxillaire (exophtalmie stade III). Le processus tumoral englobe la partie distale des muscles oculomoteurs et proximale du nerf optique avec infiltration de la graisse extra et intra-conique et des parties molles jugales sans lyse de la paroi du sinus maxillaire. Il arrive au contact des parois du cadre orbitaire avec lyse du toit de l'orbite sans signes d'extension endocrânienne et endosinusienne
- Présence de ganglions jugulo-carotidiens bilatéraux mesurant pour le plus grand 9mm à droite.
- Absence de lésions au niveau des étages thoracique et abdomino-pelvien.
- Absence de métastase à distance.

La scintigraphie osseuse ne présentait aucun argument en faveur d'une localisation osseuse secondaire.

Après confrontation des résultats radiologique et anatomopathologiques, le patient a été classé groupe H à très haut risque IRS III selon la classification des groupes de risque (annexe 2). Il a été décidé de traiter le patient selon le protocole RMS 2005 fait de 5 cures d'IVA débuté le 03/04/2015 et dernière cure le 02/07/2015.

Le patient a bénéficié lors de son traitement d'un scanner de contrôle qui a objectivé une nette diminution en taille du processus tumorale mesurant actuellement 29*23*13 mm versus 52*55*54 mm.

- En haut il infiltre le muscle droit supérieur et présente un contact avec le toit de l'orbite.
- En bas il présente un contact intime avec le globe oculaire droit avec régression de l'exophtalmie.
- En avant il infiltre les parties molles palpébrales
- En dedans il vient au contact de la paroi interne de l'orbite avec respect des muscles oculomoteurs.

Vue la bonne réponse du processus tumoral aux cures d'IVA, les ophtalmologues ont décidé de la non-opérabilité du la tumeur et de compléter le traitement par chimio-radiothérapie.

Le patient a reçu au total 9 cures de d'IVA pour une réduction maximale du résidu tumorale, puis une deuxième ligne faite de Carboplatine et d'Adriamycine, puis il a été référé au service de RADIOTHERAPIE du CHU HASSAN II de FES pour compléter la prise en charge.

Le patient a bénéficié au sein du service d'une radiothérapie externe avec une dose totale de 50Gy en 25 fractions de 2Gy par séances selon la technique IMRT, étalé du 25/11/2016 au 02/01/2017 sans complication tardive de la radiothérapie.

Le patient est toujours suivi par les onco-pédiatres, il a connu une régression de

sa tumeur de plus de 60% avec un aspect stable sur les dernières explorations radiologiques.

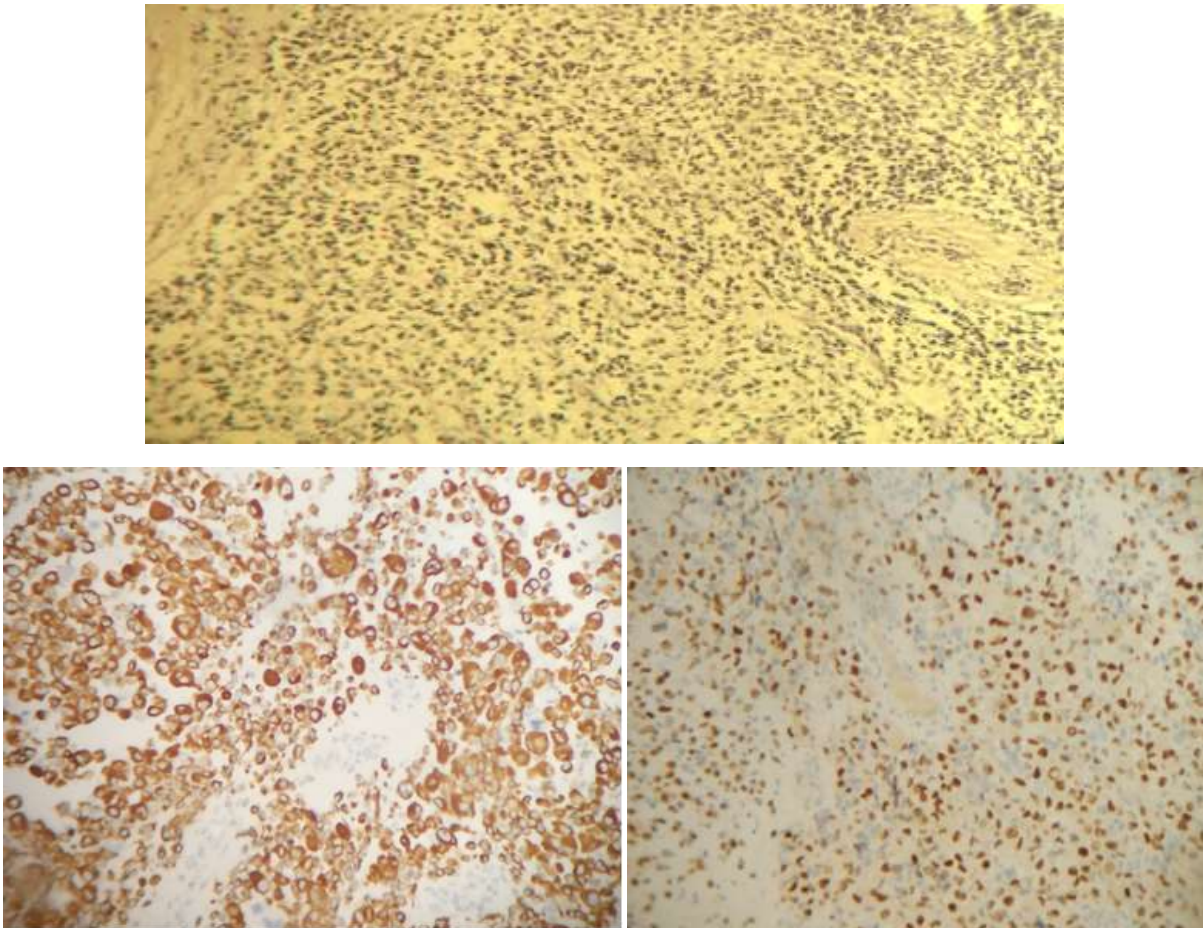


Figure 6 : ARMS : Prolifération tumorale maligne disposée en massifs et en nappe, composée de cellules arrondies (HESx200) (Image haut) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)
(Images du CHU HASSAN II de Fès)

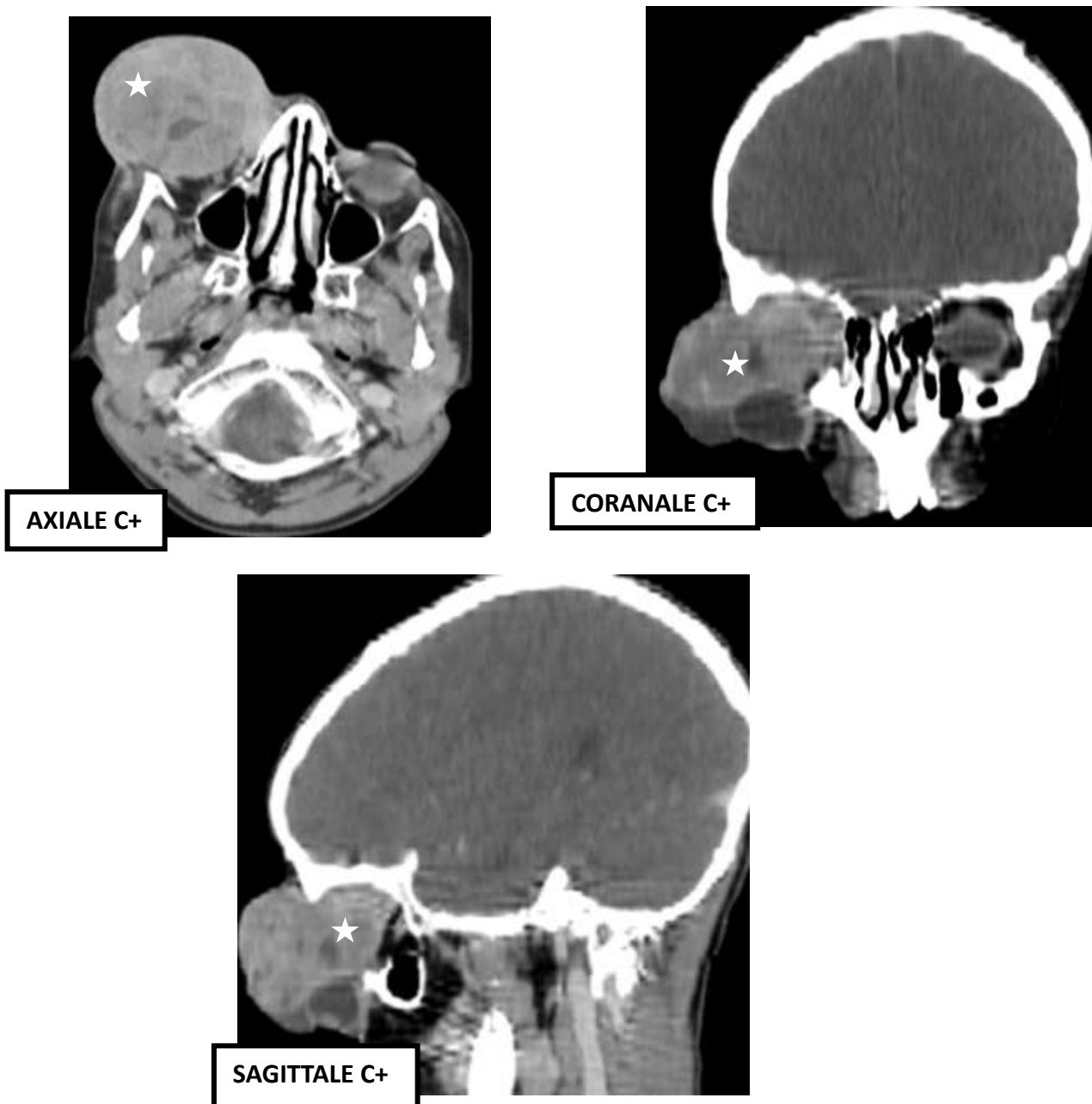


Figure 7 : coupes scanographiques à l'étage facial : processus tissulaire intra orbitaire droit (étoile) au dépend du muscle droit supérieur, rehaussé de façon hétérogène après contraste délimitant des zones de nécrose tumorale responsable d'une exophtalmie en faveur d'un rhabdomyosarcome intra orbitaire droit.

(Images du CHU HASSAN II de Fès)

VIII. Observation N° 5 :

Il s'agit de l'enfant A.F âgé de 03 ans, unique de sa famille, issue d'un mariage consanguin de 1^{er} degré. Originaire et habitant à Taza, ramediste.

Le patient présent comme antécédent personnel une neurofibromatose type I et aucun antécédent chirurgical notable. Le patient n'a aucun cas similaire dans la famille.

L'histoire de la maladie remonte à 1 an par l'apparition d'une exophtalmie droite, ce qui a motivé le patient à consulter chez un médecin en privé où il a bénéficié d'un bilan étiologique.

TDM faciale faite le 17/10/2016 : qui objective un processus tumoral intra-orbitaire de 25mm

IRM cérébrale faite le 24/10/2016 : Masse tissulaire bien circonscrite orbitaire mesurant 26*18 mm iso-intense en T1 et évoquant en premier lieux un Rhabdomyosarcome.

TDM faciale refaite le 07/12/2016 : Processus intra-orbitaire mesurant 34*31mm.

Le patient a aussi bénéficié dans le cadre du bilan étiologique d'une biopsie avec étude anatomopathologique, revenue en faveur d'un rhabdomyosarcome embryonnaire.

Le patient a bénéficié par la suite d'un geste chirurgical non documenté.

L'enfant a été classé comme RMS stade III du groupe D selon la classification des groupes de risque (annexe 2) et a bénéficié de 9 cures d'IVA dont la dernière remonte au 31/07/2017.

Le patient a été référé par la suite au service de RADIOTHERAPIE du CHU HASSAN II de FES où il a bénéficié d'un scanner simulateur. Le patient a bénéficié d'une radiothérapie externe avec une dose totale de 45Gy en 25 fractions de 1,8Gy par fraction sous la machine VARIAN étalé du 15/09/2017 au 30/10/2017.

La famille du patient a décidé d'effectuer le suivi post radiothérapie à Rabat.

Après avoir contacter la famille, le patient est toujours suivi par les onco-pédiatres et actuellement il est en bon contact local et à distance.

IX. Observation N° 6 :

Il s'agit de la patiente M.F, enfant de 4 ans unique de sa famille, issue d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 32 ans femme au foyer, et d'un père âgé de 33 ans journalier de profession. Originaire et habitante à Fès, ramediste.

La patiente ne présente pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux notables et aucun cas similaire dans la famille.

L'histoire de la maladie remonte au 21/02/2017 par l'apparition d'une exophtalmie de l'œil droit, ce qui a motivé la patiente à consulter chez un ophtalmologue.

L'examen clinique trouve une patiente stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, apyrétique, Poids : 18KG. L'examen de l'œil droit trouve une buphtalmie arrivant jusqu'au sillon nasogénien mesurant 5 à 7 cm hypervascularisée et centrée par un globe oculaire comprimé et écrasé. AV : 5/10 pas de surinfection ni de saignement actif. L'examen de l'œil controlatérale était sans particularité. Le reste de l'examen clinique était normal avec des aires ganglionnaires libres.

Dans le cadre de son bilan étiologique, la patiente a bénéficié d'une TDM cranio-orbitaire qui objectivé :

- Au niveau de l'étage orbitaire droit la présence d'un processus tumoral tissulaire orbitaire droit hypodense mesurant 55mm de diamètre antéropostérieur, 40mm de largeur et 40mm de hauteur. Envahissement et élargissement de la fente orbitaire supérieure, lise de la paroi orbitaire supérieure droite, envahissement du globe oculaire du muscle oculaire et du nerf optique et envahissement de la graisse orbitaire intra et extra-conique
- Au niveau orbitaire gauche absence d'anomalie.
- L'étage cérébral ne présentait aucune anomalie.

IRM cérébro-orbitaire initial : Masse tissulaire intra-orbitaire droit intra conique, indépendante du nerf optique et des muscles oculomoteurs, respectant les parois osseuses orbitaire et hypervascularisée.

Elle a reçu le 16/03/2017 une exérèse par voie antérieure conjonctivale vouée à l'échec, puis elle a été reprise chirurgicalement avec examen extemporanée chez un neurochirurgien privé le 27/03/2017 (exérèse large de la tumeur infiltrant les muscles du cône).

L'examen extemporané était en faveur d'un rhabdomyosarcome embryonnaire après étude histologique et immunohistochimique.

Pour son bilan d'extension la patiente a bénéficié d'une TDM TAP qui est revenue sans aucune anomalie des étages thoracique, abdominal et pelvien.

La patiente a bénéficié aussi d'une scintigraphie osseuse qui ne présentait aucun argument en faveur d'une lésion osseuse secondaire.

Après confrontation des données de l'imagerie et l'anatomopathologie la patiente a été classée groupe E à haut risque selon la classification des groupes de risque (annexe 2) IRS III. Il a été décidé de traiter la patiente selon le protocole RMS 2005. La patiente a par la suite bénéficié de deux lignes de chimiothérapies. La 1^{ère} ligne à base de VAC (VINCRIStINE-ACTINOMYCINE-CYCLOPHOSPHAMIDE), la 2^{ème} ligne à base de AC (ADRIAMYCINE-CARBOPLATINE) sans aucune amélioration clinique ou radiologique.

La patiente a été admise au service de radiothérapie du CHU HASSAN II de FES, où elle a bénéficié d'une radiothérapie externe à la dose totale de 50,4Gy fractionnée en 28 séances.

La période de son traitement a été marquée par deux arrêts de 10 jours et de 6 jours suite à une hospitalisation pour neutropénie fébrile avec CRP augmentée. Durant cet arrêt, l'évolution s'est marquée par une augmentation de la masse orbitaire avec mise en place impossible. La patiente a bénéficié d'un autre scanner simulateur avec une nouvelle mise en place.

Contre avis médical, le père de la patiente a décidé d'arrêter le traitement avant sa fin.

X. Observation N° 7 :

Il s'agit de l'enfant L.L, âgé de 6 ans, aîné d'une fratrie de 2, habitant et originaire de Meknès, Ramediste.

Le patient ne présente pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux notables et aucun cas similaire dans la famille.

L'histoire de la maladie remonte au mois de novembre 2018 où le patient a présenté une douleur périnéale associée à une induration constatée par la maman ce qui a motivé la consultation chez un généraliste à Meknès qui a fait une radiographie du bassin sans particularités puis a rassuré la maman. L'évolution est marquée par la persistance de la douleur avec apparition d'une tuméfaction indurée augmentant progressivement de volume poussant la famille à reconsulter.

L'examen clinique trouve une patiente en bon état général avec bon état hémodynamique et respiratoire poids à 22.5Kg. L'examen du périnée trouve une tuméfaction douloureuse du périnée indurée mesurant 15cm de grand axe et bien limitée. L'examen des aires ganglionnaires trouve des ADP inguinales bilatérales mesurant 1.5cm de grand axe non douloureuses et mobile par rapport aux deux plans. Le reste de l'examen clinique était normal.

La patiente a bénéficié dans le cadre du bilan étiologique d'une échographie des parties molles, d'une TDM pelvienne et d'une biopsie de la tuméfaction.

L'échographie a objectivé une masse tissulaire très vascularisée de contours irréguliers, hétérogène et mesurant 40*44mm.

La TDM pelvienne a objectivé un processus tumoral tissulaire à contours légèrement irréguliers se rehaussant après injection de PDC périnéale mesurant 89*61 mm, sans image d'extension au niveau pelvien et sans lyse osseuse. Présence d'adénopathies inguinales bilatérales supra centimétrique.

Le patient a bénéficié d'une biopsie du nodule. Le compte rendu anatomopathologique est en faveur d'un rhabdomyosarcome alvéolaire après étude histologique et immunohistochimique.

Pour évaluer l'extension de la tumeur le patient a bénéficié d'une TDM TAP, d'une BOM et d'un médullogramme.

La TDM TAP dans le cadre du bilan d'extension a objectivé au niveau de l'étage abdomino-pelvien un processus périnéal tissulaire de contours lobulés rehaussé de façon hétérogène mesurant 100*40*65mm. Sur le plan topographique

- En haut, il infiltre les corps caverneux et s'étend vers la prostate à gauche sans syndrome obstructif urinaire.
- En avant, le processus s'étend jusqu'au cordon spermatique gauche avec infiltration de la graisse scrotale et respecte les deux testicules ainsi que la portion libre du pénis.
- Latéralement, il vient au contact des muscles de la cuisse et s'étend à gauche vers la région fessière.
- En arrière, il englobe le sphincter anal sans syndrome obstructif.
- Présence d'ADP inguinales bilatérales supra-centimétriques
- Absence de métastases à distance

La BOM et le médullogramme sont revenus normal sans signes d'envahissement tumoral.

La tumeur a été classée comme rhabdomyosarcome périnéal alvéolaire à très haut risque grade H selon la classification des groupes de risque (annexe 2). Le patient fut par la suite traité selon le protocole RMS 2005 fait de 9 cures d'IVA.

La TDM TAP d'évaluation thérapeutique a objectivé une importante diminution en taille du processus tumoral estimée à 65% ainsi que des localisations ganglionnaires inguinales.

L'IRM pelvienne présente un infiltrat tissulaire périnéal infiltrant la racine des deux corps caverneux et spongieux avec anomalie de signal de la branche ischiatique droite ainsi que l'acetabulum homolatérale.

Vu la non-opérabilité de la lésion ano-périnéale, le patient a été référé au service de RADIOTHERAPIE du CHU HASSAN II de FES pour complément de prise en charge.

Le patient a bénéficié d'une radiothérapie externe au Clinac. Il a reçu une dose de 55,8Gy en 31 fractions à raison de 1,8Gy/fraction étalée du 11/07/2019 au 05/09/2019 avec bonne tolérance.

Au cours de son suivi le patient a présenté une radiodermite périnéale grade I.

Au cours de sa dernière consultation, le patient s'est présenté avec une adénopathie sus-claviculaire. Le patient a bénéficié d'une TDP TAP qui est revenue en faveur d'une récurrence tumorale locale périnéale, avec présence de ganglion axillaire et mammaire interne.

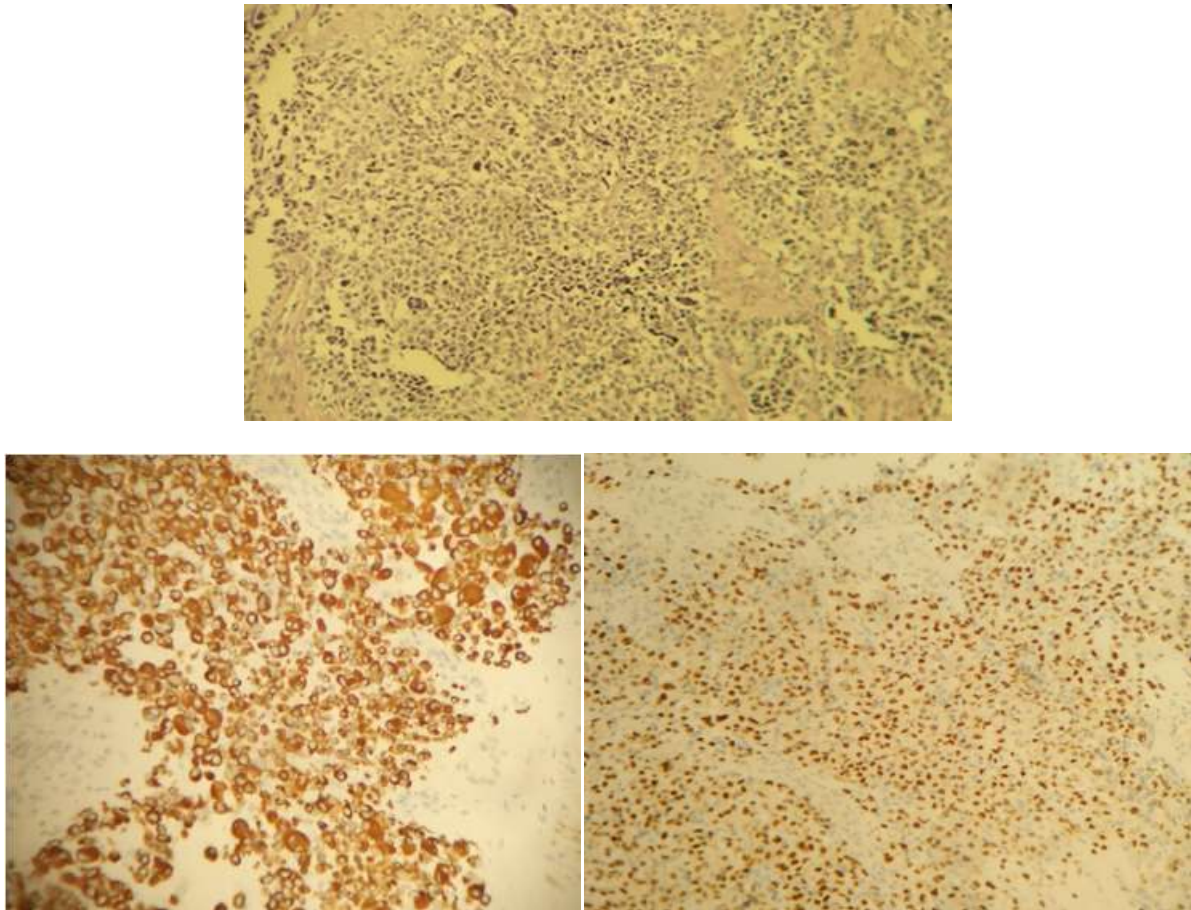


Figure 8 : ARMS : Prolifération tumorale maligne disposée en massifs séparés par des bandes fibreuses avec quelques structures pseudoalvéolaires (HESx200) (Image haut)
/ Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)
(Image du CHU HASSAN II de Fès)



Figure 9 : coupes scanographiques à l'étage pelvien : volumineux processus périnéal (étoile) de densité tissulaire de contours lobulés rehaussé de façon modérée et hétérogène après contraste.

(Image du CHU HASSAN II de Fès)

XI. Observation N° 8 :

Il s'agit de la patiente H.O âgée de 01 ans et 5 mois, unique de sa famille issue d'un mariage non consanguin, d'une mère âgée de 23ans FAF et d'un père âgé de 29ans journalier de profession. Originaire et habitante à Midelt. Ramediste.

La patiente présente comme antécédent personnel une suspicion d'anomalie de la différenciation sexuelle et suivie pour hypothyroïdie sous Levothyrox. Par ailleurs, la patiente ne présente aucun antécédent familial ou de cas similaire dans sa famille.

L'histoire de la maladie remonte à 4 mois par la constatation par la maman d'une petite masse rouge accouchée par l'anus de manière intermittente surtout au moment de la défécation, ou lors d'une toux sans douleurs ou saignements associé. La famille a consulté chez un pédiatre à Errachidia où le diagnostic d'un polype rectal a été suspecté. La patiente a bénéficié par la suite d'une polypectomie avec étude anatomopathologique qui est revenu en faveur de la présence de cellules atypiques mêlées à des cellules inflammatoires dont la nature est à déterminer par une étude immunohistochimique.

A l'examen clinique on trouve une extrophie unilatérale de la muqueuse anale au niveau de la marge anale. Le reste de l'examen clinique est sans particularités avec des aires ganglionnaires libres.

La patiente a bénéficié d'une échographie abdomino-pelvienne qui a montré un épaississement pariétal du plancher vésicale, irrégulier et asymétrique, réalisant une masse bourgeonnante endo-vésicale et hypoéchogène mesurant 31x14mm. L'aspect échographique est compatible avec un processus tumoral du plancher vésicale.

L'étude anatomopathologique est revenue en faveur d'un RMS de type embryonnaire après étude histologique et immunohistochimique.

Dans le cadre du bilan d'extension, la patiente a bénéficié d'une TDM TAP, d'un médullogramme et d'un BOM et d'une scintigraphie osseuse.

Au terme de ce bilan, la TDM TAP faite le 04/02/2019 a objectivé :

- Une absence d'anomalie à l'étage cervico-thoracique
- A l'étage abdomino-pelvien on note la présence d'un processus lésionnel tumoral du plancher vésicale, hypodense avant et après contraste mesurant 12mm d'épaisseur et 29mm de diamètre transverse. Ce processus vient au contact de la paroi postérieure du rectum sans liseré de séparation. Il refoule l'utérus en haut et infiltre le vagin.
- A noter l'absence d'adénopathies profondes et de métastases.

Le médullogramme, la BOM sont revenus normal et la scintigraphie osseuse ne présentait aucune lésion suspecte.

A la suite du bilan d'extension, la patiente fut classée dans le Groupe D risque standard selon la classification des groupes de risque IRS III N0 (taille inférieure à 5cm et biopsie seule).

La patiente a été traitée selon le protocole RMS 2005 fait de 9 cures d'IVA débuté le 20/02/2019 sans aucun incident ou effet secondaire à la chimiothérapie.

La patiente a été référée par la suite au service de Radiothérapie du CHU HASSAN II de FES pour complément de prise en charge.

La patiente a bénéficié d'une RTE sur AL VARIAN. Elle a reçu une dose totale de 50.4 Gy en 28 fractions de 1.8 Gy par fraction étalé du 07/08/2019 au 26/09/2019 avec bonne tolérance et sans aucun signe secondaire.

La TDM TAP faite après la fin du traitement montre une régression quasi complète du processus tumoral du plancher vésical.

Le dernier scanner de contrôle de la patiente a révélé la présence d'un épaissement de la paroi vésicale avec envahissement du vagin. Cet aspect est en faveur d'une récurrence tumorale vésicale.

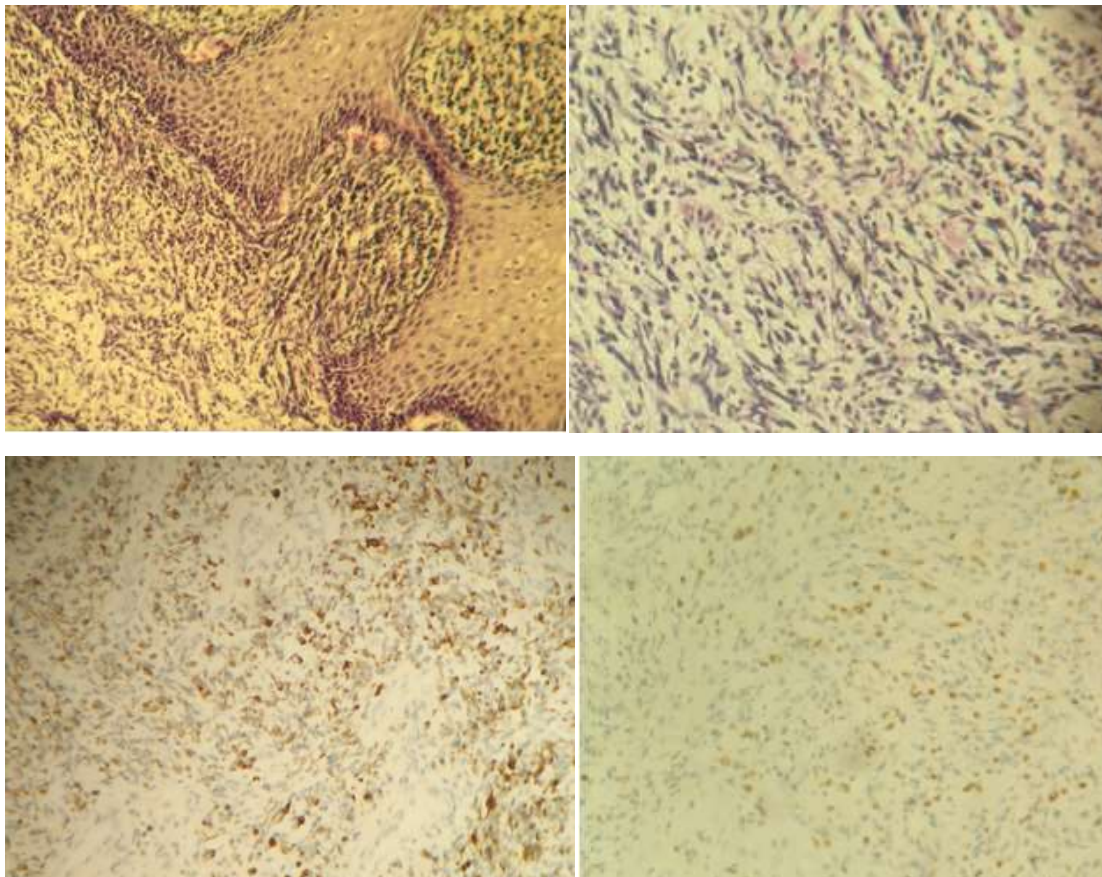


Figure 10 : ERMS : Prolifération tumorale maligne composées de cellules fusiformes atypiques (HESx200) (Image haut à droite) ; Prolifération tumorale maligne disposée en bande formant une couche cambiale sous épithéliale (HESx100) (Image haut à gauche) / Immunohistochimie : Marquage focal des cellules tumorales par la myogénine à droite et par la desmine à gauche (x200)
(Image du CHU HASSAN II de Fès)

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Répartition par année :

Sur notre durée d'étude allant de janvier 2015 à décembre 2019 nous avons trouvé 08 patients qui ont été candidat à une radiothérapie comme traitement de leur RMS. 04 cas ont été diagnostiqués en 2018, et les 04 autres cas en 2015, en 2016, en 2017 et en 2019 à la fréquence d'un cas par an.

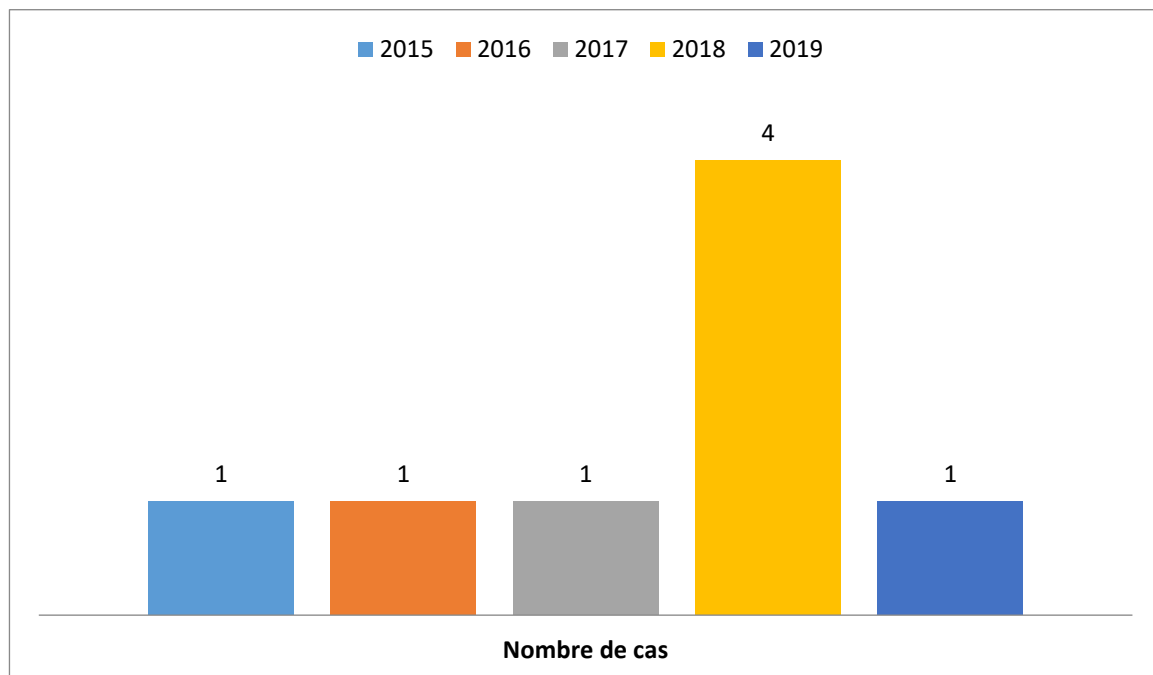


Figure 11 : Répartition des nombres de cas par année

2. L'âge :

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic était de 05ans et 05 mois avec des extrémités allant de 1 an et 05 mois à 13 ans.

Tranche d'âge (an)	[0–5[	[5–10[	[10–15]
Nombre de cas	4	2	2
Pourcentage	50%	25%	25%

Tableau 1 : Répartition des patients par tranches d'âge.

3. Le sexe

Sur les 08 patients étudiés le sex-ratio était de 1, avec un totale de 4 filles et de 4 garçons.

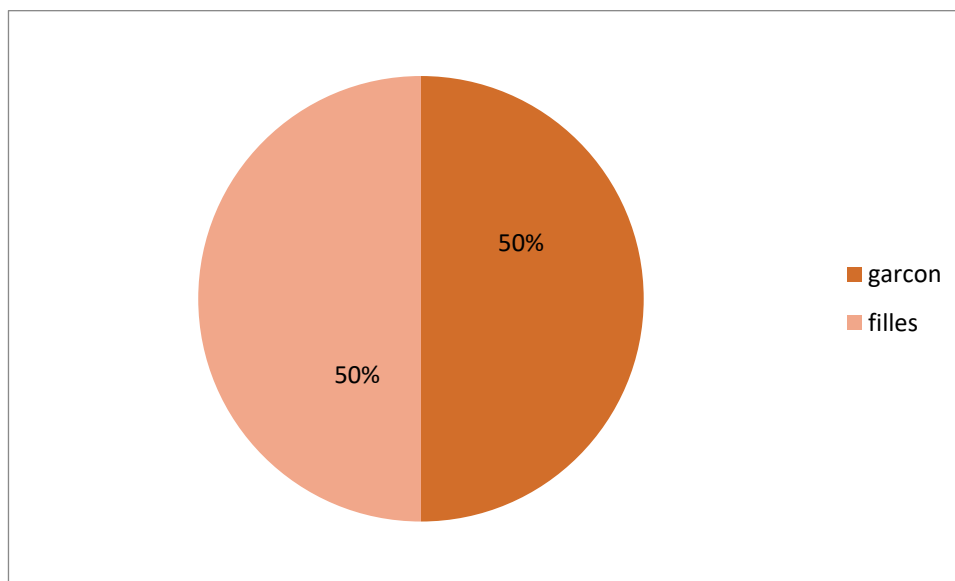


Figure 12 : Répartition des malades selon le sexe

4. Origine géographique

Parmi nos malades, 5 patients étaient originaires de la région Fès–Meknès soit 62.5%, 2 autres malades sont originaires de la région Drâa–Tafilalet soit 25% et un seul patient est originaire de la région de l'oriental soit 12.5%.

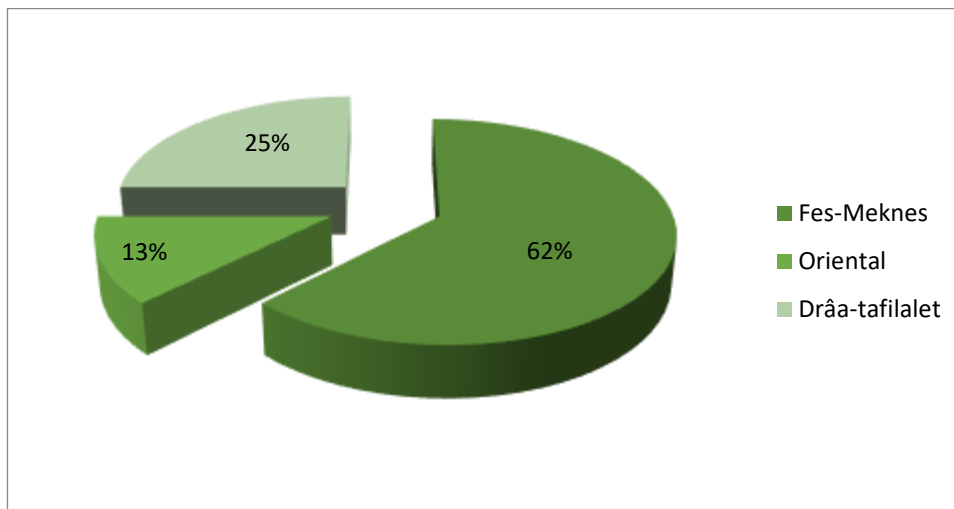


Figure 13 : Répartition des malades selon l'origine géographique

II. Données cliniques :

1. Antécédents

Sur les 08 patients inclus dans notre étude, 04 malades n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers.

Deux patients avaient une notion de consanguinité de 1^{er} degré des parents.

Un seul de nos patients souffrait de non-développement psychomoteur.

Un seul patient souffrait de neurofibromatose de type 1 (NF1).

Dans notre étude, aucun de nos patients n'avait de cas similaire dans sa famille, ou de notion de cancer familiale.

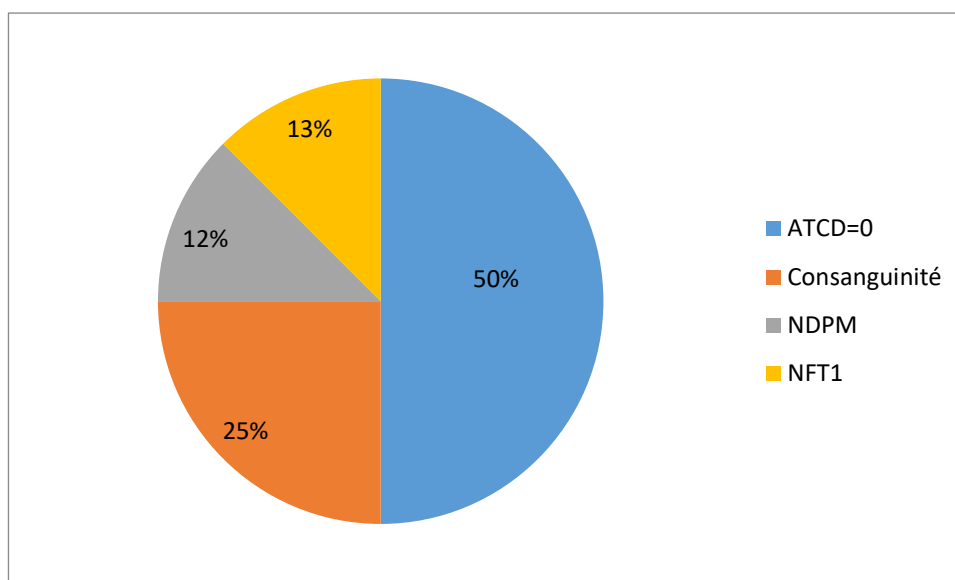


Figure 14 : Répartition des malades selon leurs antécédents.

2. Délais diagnostic

Le délai diagnostic correspondant au moment de l'apparition des premiers symptômes jusqu'à la confirmation histologique et immunohistochimique du diagnostic de RMS, a été précisé chez tous nos patients.

Ainsi, le délai de diagnostic était de 2 mois avec des extrémités allant de 20 jours à 5 mois.

Délai diagnostic	<1 mois	1 à 3 mois	3 à 6 mois	>6 mois
Nombre de cas	1	5	2	0
Pourcentage	12.5%	62.5%	25%	0%

Tableau 2 : Nombre de patient en fonction du délai diagnostic

3. Symptômes révélateurs

L'étude des signes cliniques d'appels et des données de l'examen clinique ont montré que les signes ophtalmologiques et notamment l'exophtalmie (62.5%) venaient au premier plan, suivi par les signes digestifs et génito-urinaires.

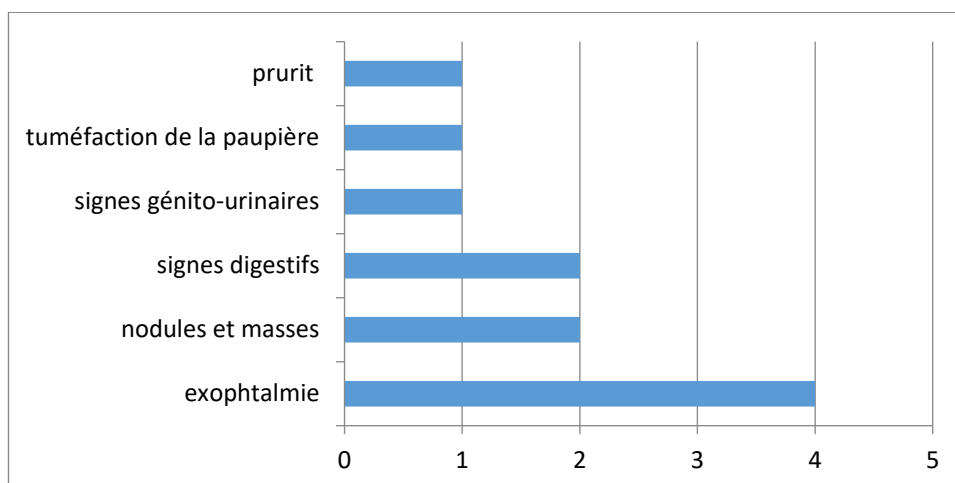


Figure 15 : Répartition des patients en fonction des symptômes révélateurs

Signes cliniques	Type de symptômes	Nombre de cas	Pourcentage
Signes ophtalmologique	Exophtalmie ; Tuméfaction de la paupière	5	62.5%
Signes digestifs	Douleur abdominale ; tuméfaction anale ; constipation ;	2	25%
Signes génito-urinaires	Hématurie ; Pyurie ; impériosité mictionnelle ; énurésie	1	12.5%
Autres	Nodule périnéale ; Prurit	1	12.5 %

Tableau 3 : Répartition des malades selon les signes cliniques révélateurs

N.B : un ou plusieurs patients peuvent avoir deux types de symptômes en même temps.

III. Données paracliniques :

1. Le bilan radiologique

Dans le cadre du bilan radiologique de la tumeur primitive :

- L'échographie a été réalisé chez 02 patients soit 25%.
- La TDM a été réalisé chez 08 patients soit 100% en fonction de la localisation de la masse.
- L'IRM a été réalisé chez 02 patients soit 25%.

Le bilan radiologique a permis de mettre en évidence une masse tissulaire, de préciser son siège, connaître l'extension locorégionale de masse et de rechercher un envahissement des ganglions à proximité de la masse.

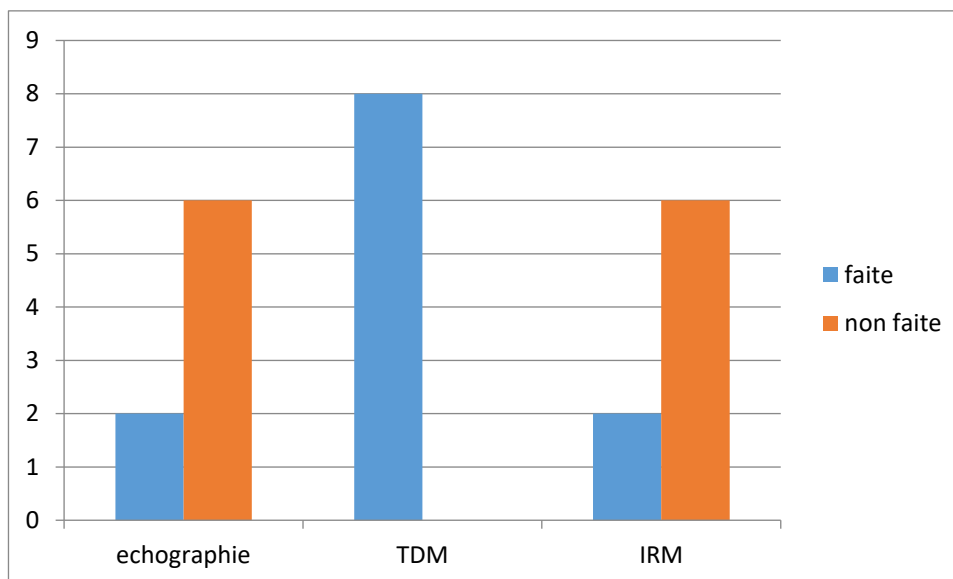


Figure 16 : Techniques d'imageries utilisées dans le cadre du bilan étiologique.

2. Examen anatomopathologique

Le type histologique de la tumeur primitive a été précisé chez tous nos patients soit 08 patients.

Le RMS embryonnaire est le type histologique le plus prédominant avec un taux de 75%, 02 patients avaient un RMS alvéolaire soit un taux de 25%.

À noter que le RMS pléomorphe n'a été retrouvé chez aucun patient.

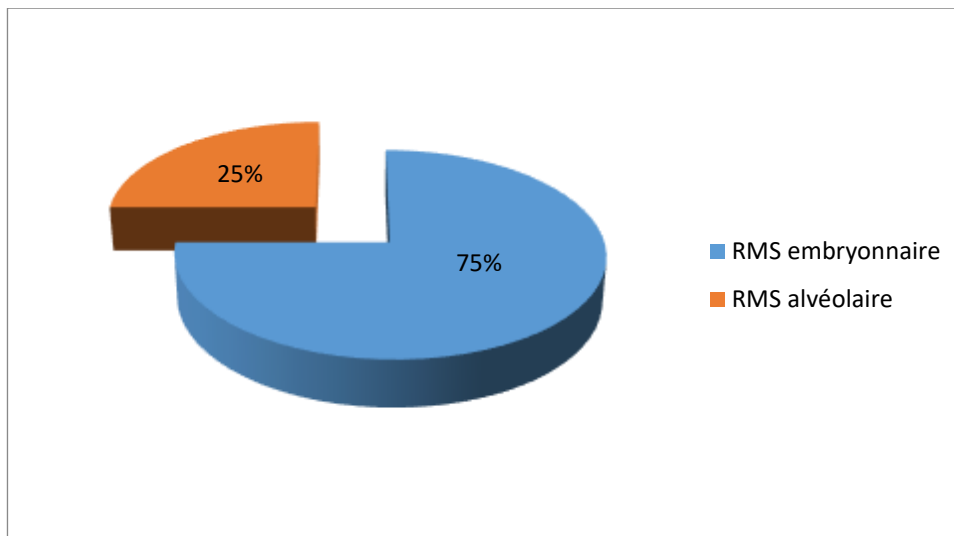


Figure 17 : Répartition des types anatomopathologies des RMS

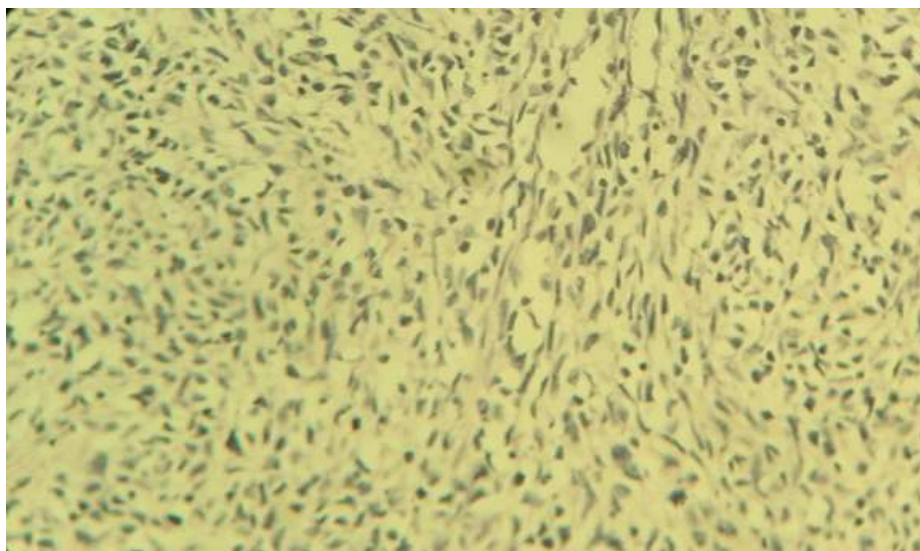


Figure 18 : RMS embryonnaire : Prolifération tumorale maligne composée de cellules fusiformes atypiques (HESx200)

(Archive du service d'anatomopathologique CHU HASSAN II FES)

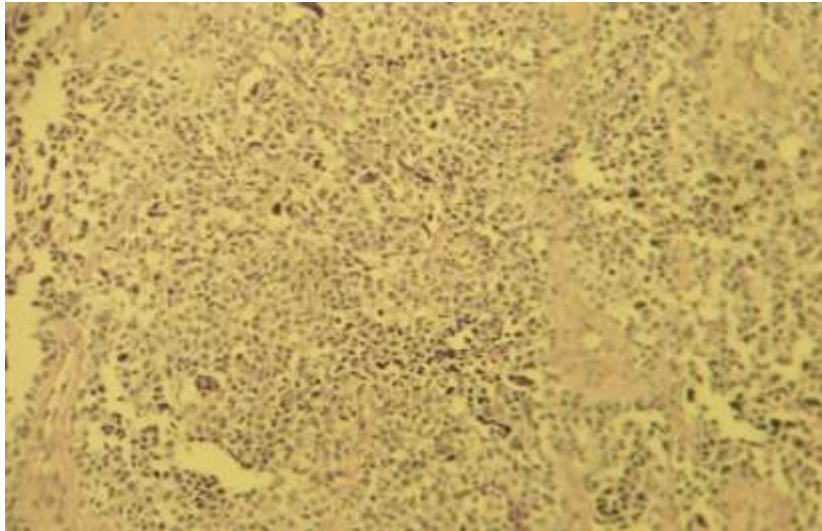


Figure 19 : RMS alvéolaire : Prolifération tumorale maligne disposée en massifs séparés par des bandes fibreuses avec quelques structure pseudoalvéolaires
(HESx200)

(Archive du service d'anatomopathologique CHU HASSAN II FES)

3. Immunohistochimie

L'étude immuno-histochimique a été primordiale pour poser le diagnostic de RMS sur les pièces d'anatomopathologique. Les AC anti desmine et les AC anti myogénine étaient les anticorps les plus utilisés.

Dans notre étude, un de nos patients a bénéficié de la recherche du réarrangement du gène FOXO1 par la technique FISH qui a montré la présence de celle-ci.

Marqueurs tumoraux	Positifs	Négatifs
Desmine	8	0
Myogénine	8	0
Actine musculaire lisse	0	1
CD99	1	2
CD45	0	1
CD34	0	1

Tableau 4 : Répartition des patients en fonction des résultats immunohistochimique

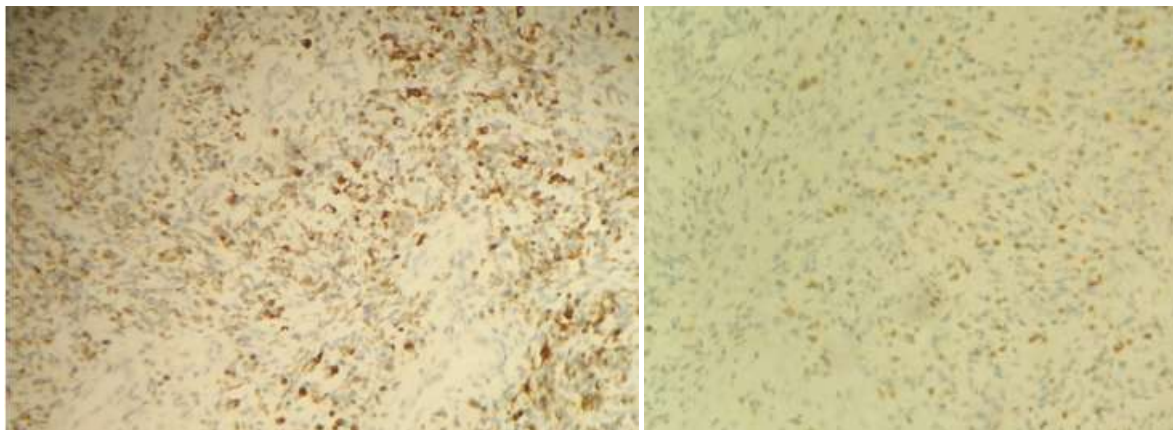


Figure 20 : Immunohistochimie ERMS : Marquage des cellules tumorales par la desmine (x200) (photo à gauche) et par la myogénine (photo à droite) (Archive du service d'anatomopathologique CHU HASSAN II FES)

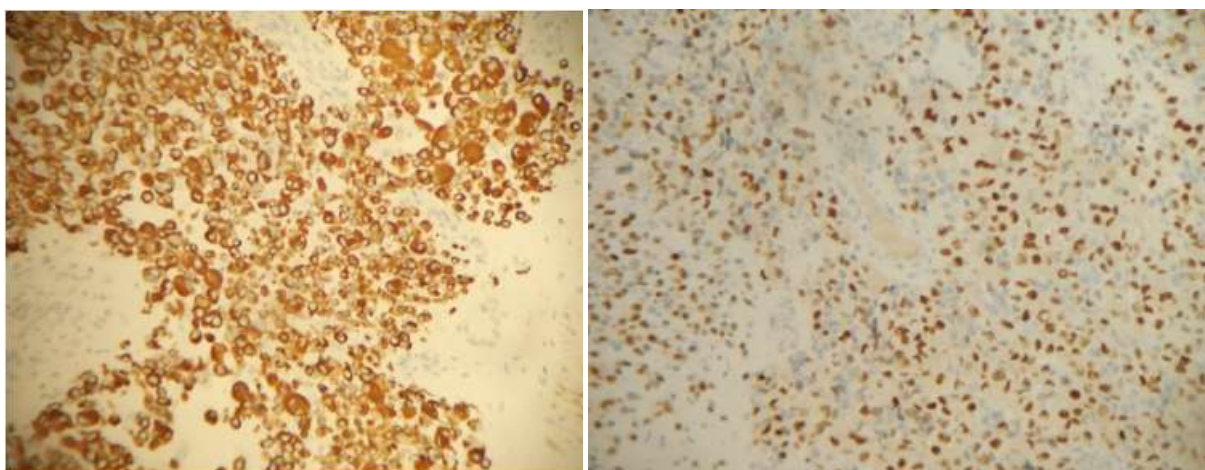


Figure 21 : Immunohistochimie ARMS : Marquage des cellules tumorales par la desmine (x200) (photo à gauche) et par la myogénine (photo à droite) (Archive du service d'anatomopathologique CHU HASSAN II FES)

IV. Bilan d'extension :

1. Les moyens

La TDM TAP a été réalisée chez tous nos patients soit 100% des cas, la scintigraphie osseuse a été réalisée chez 03 de nos patients soit 37.5% toutes ont été normal.

La TDM cérébrale réalisée chez 01 patient avec RMS de la tête et cou n'a retrouvé aucune métastase cérébrale.

L'IRM cérébrale a été réalisée chez 02 patients avec RMS de la tête et cou et n'a mis en évidence aucun cas de métastases.

La BOM a été réalisé chez 04 patients soit 50% revenant tous négatif, le médullogramme a été réalisé chez 04 patients soit 50% revenant négatif chez tous les patients.

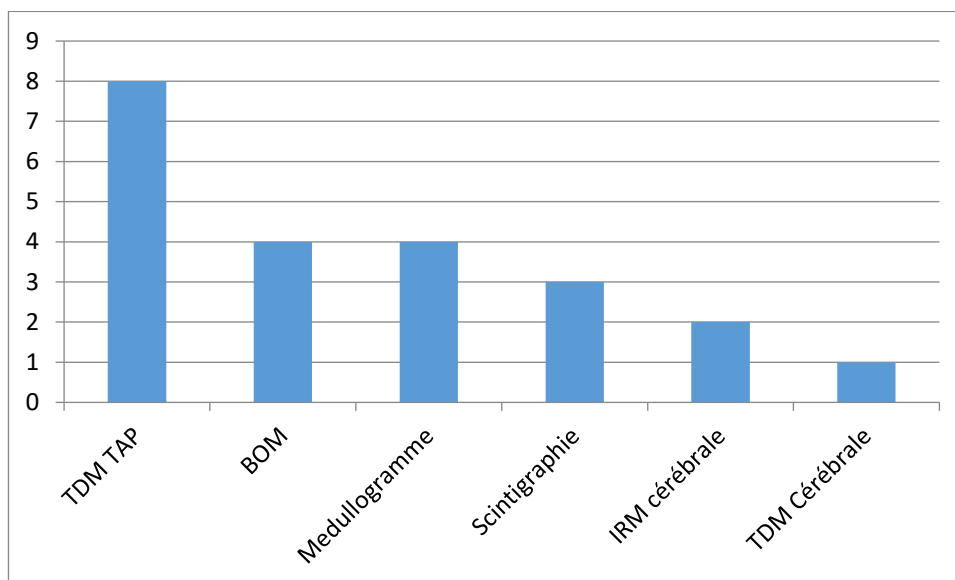


Figure 22 : Bilan d'extension réalisé par nombre de cas

2. Résultats

a. Taille du processus tumorale

Lors de notre étude, et après réalisation du bilan d'extension les patients ayant une taille tumorale supérieure à 5 cm représentent 50% soit 04 patients et 50% avaient une taille tumorale inférieure à 5 cm.

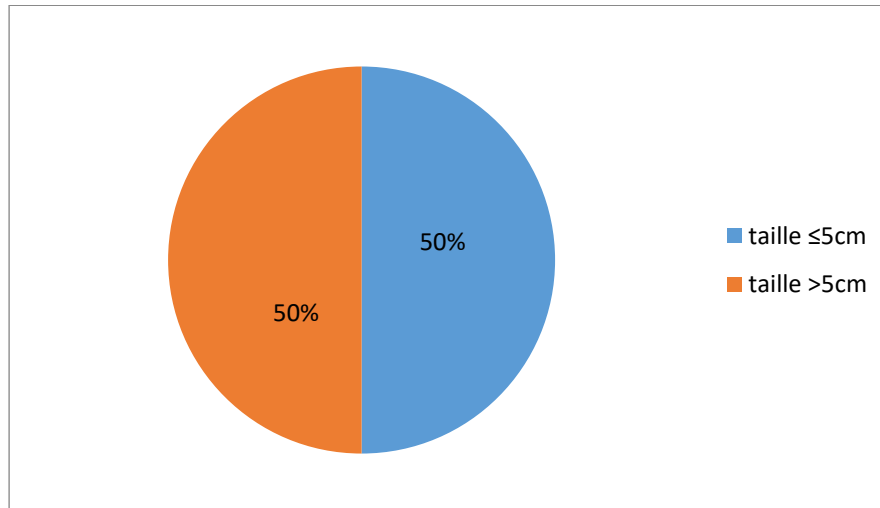


Figure 23 : Répartition des patients selon la taille tumorale

b. Envahissement ganglionnaire

L'atteinte ganglionnaire était présente chez 25% de nos patients soit 02 patients. 06 de nos patients ne présentaient aucune extension ganglionnaire soit 75%.

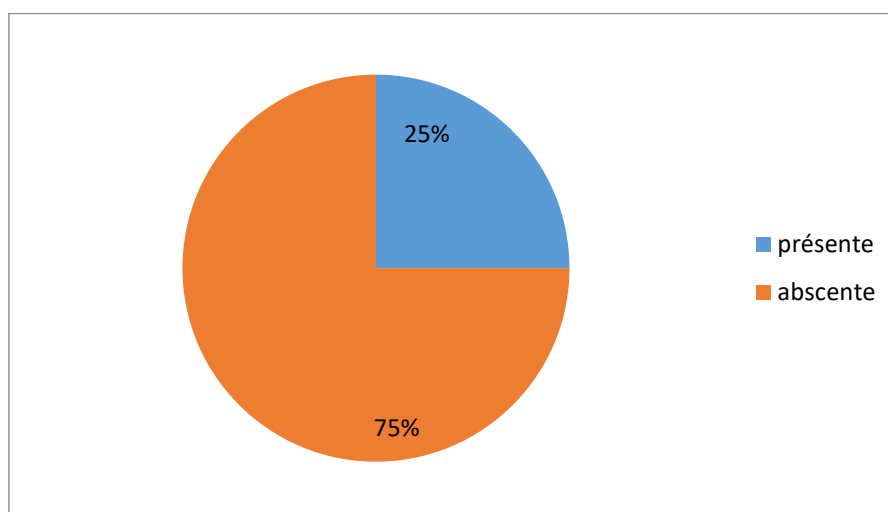


Figure 24 : Répartition des patients en fonction de l'atteinte ganglionnaire

c. Métastase à distance au moment du diagnostic

Dans notre étude qui a porté sur 08 patients aucun d'entre eux n'a présenté de métastases à distance au moment du diagnostic à la suite du bilan d'extension.

V. La localisation des RMS :

Dans notre série, les localisations les plus fréquentes de rhabdomyosarcome sont les RMS de l'orbite avec un pourcentage de 62.5%, suivi de la localisation génito-urinaire 25% et enfin la localisation périnéale avec 12.5%.

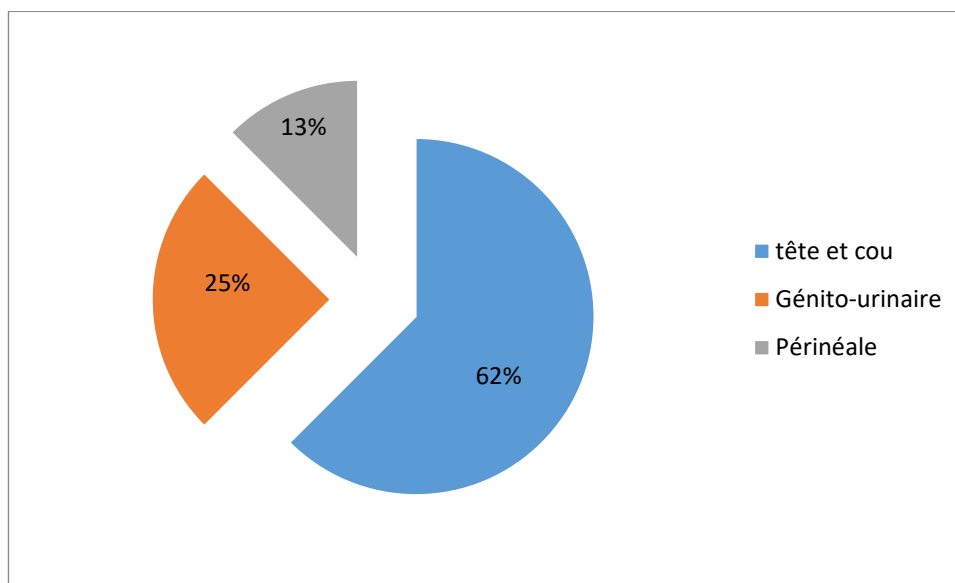


Figure 25 : Répartition de nos malades selon la localisation du RMS

VI. Groupes de risque et stadification :

1. Les groupes de risques

Dans notre série, sur les 08 patients étudiés le groupe de haut risque était le plus représenté avec 04 patients soit 50%, suivi par les groupes très haut risque et risque standard avec 02 patients chacun soit 25%.

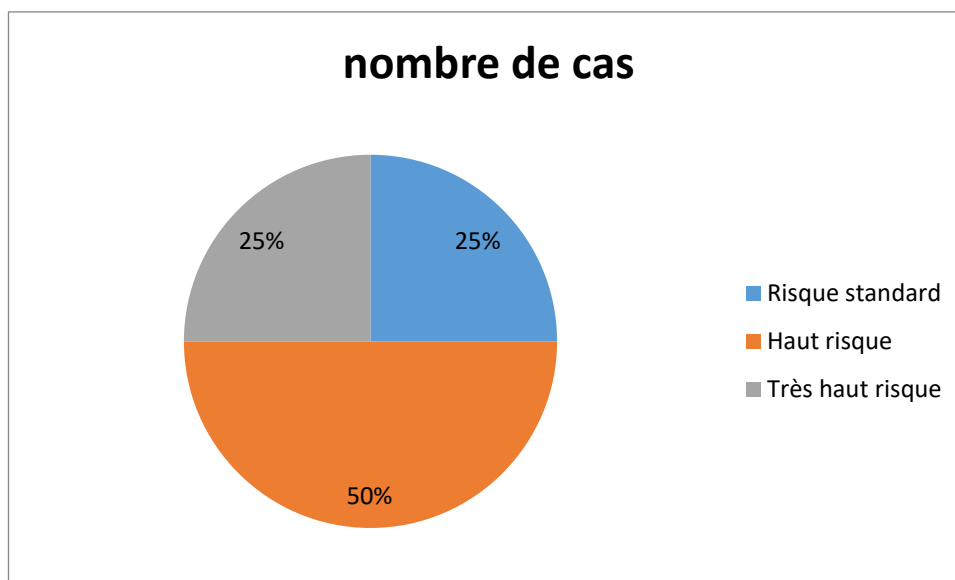


Figure 26 : Répartition des malades en fonction du groupe de risque

2. La stadification IRSG

Le stade le plus représenté dans notre étude était le stade IRS III qui représentait 87.5% suivi par le stade IRS II chez 01 patient soit 12.5%.

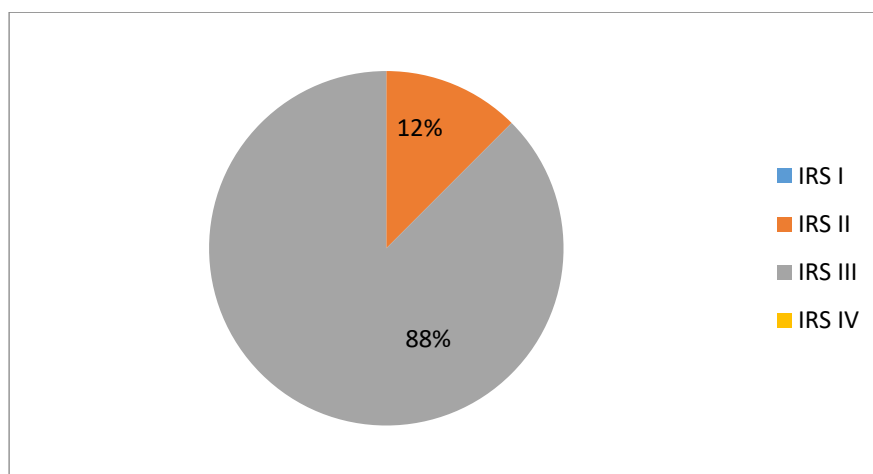


Figure 27 : Répartition des malades selon le stade IRS

VII. Moyens thérapeutiques :

Parmi nos patients étudiés seules 03 patients ont eu une chirurgie soit 37.5%.

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie selon le protocole décidé.

La radiothérapie a été réalisée chez tous nos patients.

Protocole thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage
Chimio première+radiothérapie	5	62.5%
Chirurgie première+chimio+radiothérapie	3	37.5%
Chimio première+chirurgie+radiothérapie	0	0%

Tableau 5 : Pourcentage des patients en fonction du protocole thérapeutique

1. La chimiothérapie

Tous nos patients ont été traité par chimiothérapie soit 100% des patients.

Plusieurs drogues ont été utilisées avec des posologies et des combinaisons différentes tels que la Vincristine, l'Actinomycine, Ifosfamide, Carboplatine et l'Etoposide.

Le protocole thérapeutique le plus utilisé est le protocole RMS 2005 (annexe 3) chez 08 de nos patients soit 100%.

- Dans notre étude, 08 patients ont été traités selon le protocole IVA seule :
- Chez deux patients ce protocole a été complété par une deuxième ligne de traitement à base de Carboplatine/Adriamycine. Un seul de ces deux patients a nécessité l'ajout d'une ligne à base de CEV.
- Chez trois patients ce protocole a été complété par un traitement d'entretien à base de Vinorelbine et d'Endoxan par VO.

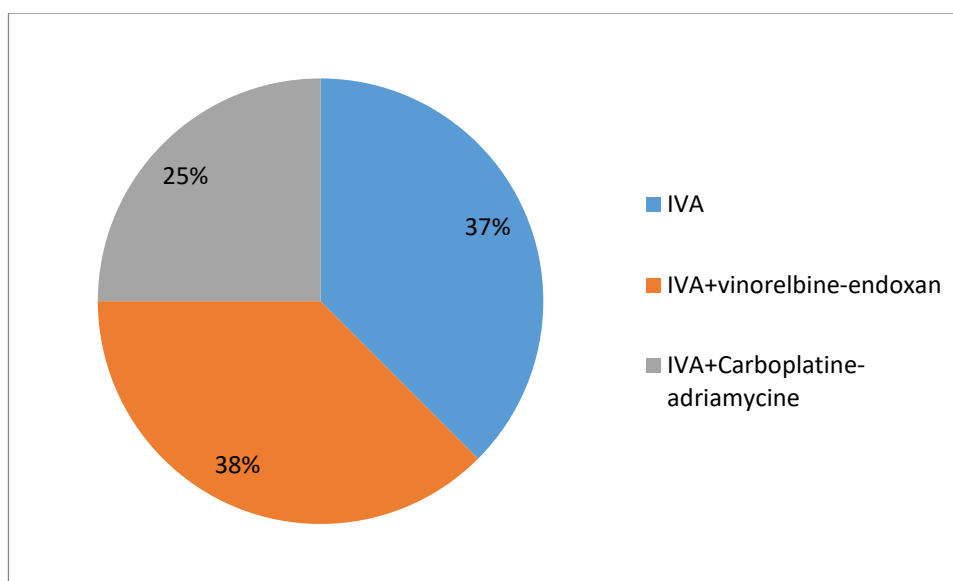


Figure 28 : Répartition des malades selon le protocole thérapeutique utilisé

Type de cure	Nombre de cas	Pourcentage
9 IVA	3	37.5%
9 IVA +Vinorelbine–Endoxan VO	3	37.5%
9 IVA Carboplatine+Adriamycine	1	12.5%
6 IVA Carboplatine+Adriamycine CEV	1	12.5%

Tableau 6 : Répartition des malades en fonction des types de cures

2. La chirurgie

Sur les 08 patients inclus dans notre étude, seule 03 patients ont bénéficié d'une chirurgie, deux d'entre eux ont bénéficié d'une résection incomplète du processus tumorale et seul une patiente a bénéficié d'une résection complète :

- Trois des patients opérés avait un RMS à localisation au niveau de la tête et cou.

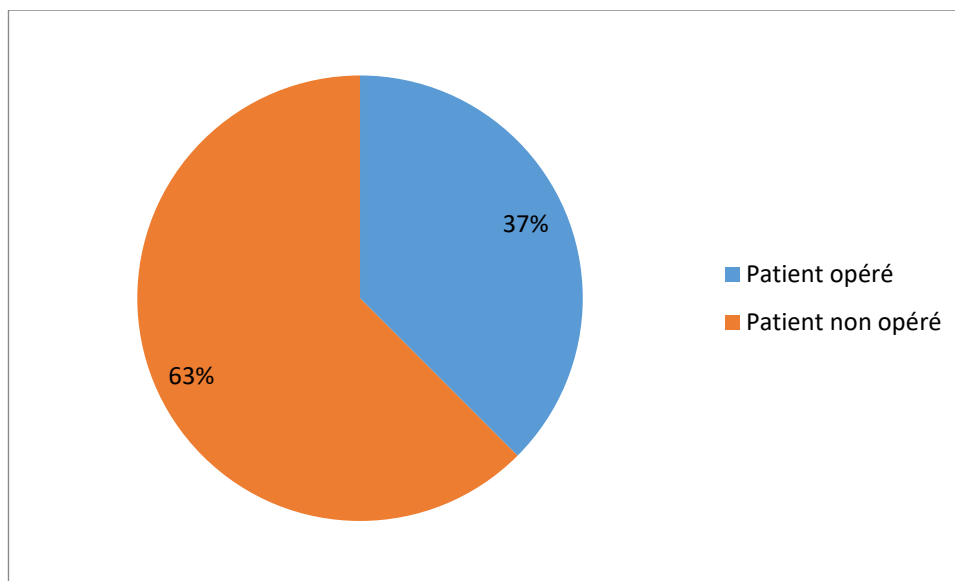


Figure 29 : Répartition des patients en fonction de la prise en charge chirurgicale.

Localisation	Nombre de cas	Nombre de cas opérés	Résection complète	Résection incomplète
Tête et cou	5	3	1	2
Génito-urinaire	2	0	0	0
Périnéale	1	0	0	0

Tableau 7 : Nombre de cas opérés en fonction de la localisation

3. La radiothérapie

La radiothérapie a été indiquée chez tous nos patients.

a. Appareil et énergie

La radiothérapie a été délivrée par des photons à haute énergie. 07 de nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) avec la machine VARIAN et un seul patient atteint d'un RMS vésicale a bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

b. Indication de la radiothérapie

Les indications retenues pour démarrer la radiothérapie chez nos patients étaient le groupe à haut risque chez 04 patients soit 50% des cas, le groupe à risque standard chez 02 patients soit 25% des cas et enfin le groupe à très haut risque chez 02 patients soit 25% des cas.

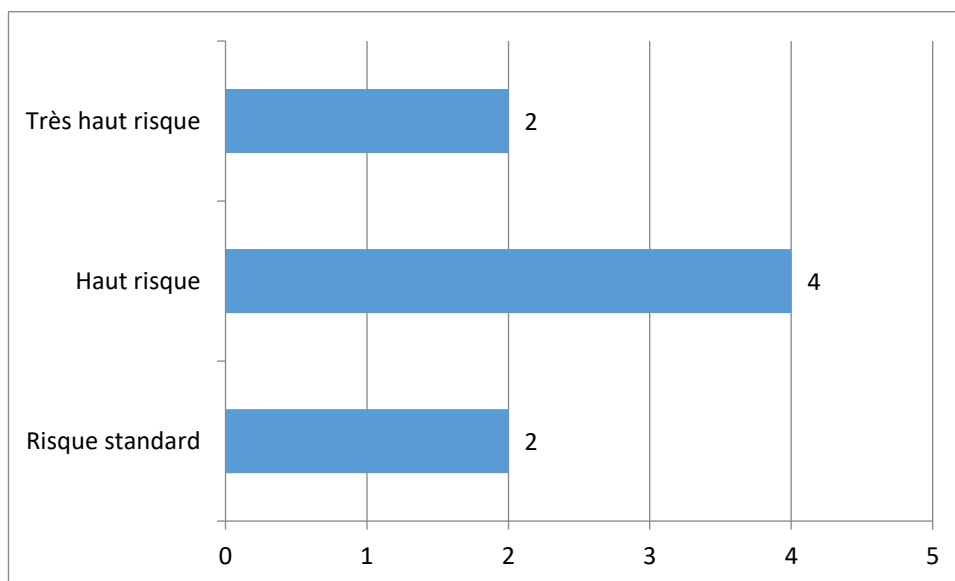


Figure 30 : Indication de la radiothérapie selon le groupe de risque

c. Dose totale

La dose totale moyenne administrée chez nos patients était 48.55Gy avec des extrémités allant de 41.4Gy à 55.8Gy.

Dose totale	Nombre de cas
41.4Gy	1
45Gy	2
50Gy	1
50.4Gy	3
55.8Gy	1

Tableau 8 : Dose totale administrée par nombre de cas

d. Dose par fraction

Une fraction quotidienne de 1.8Gy a été délivrée chez 07 de nos patients soit 87.5% et une fraction quotidienne de 2Gy a été délivrée chez un seul patient.

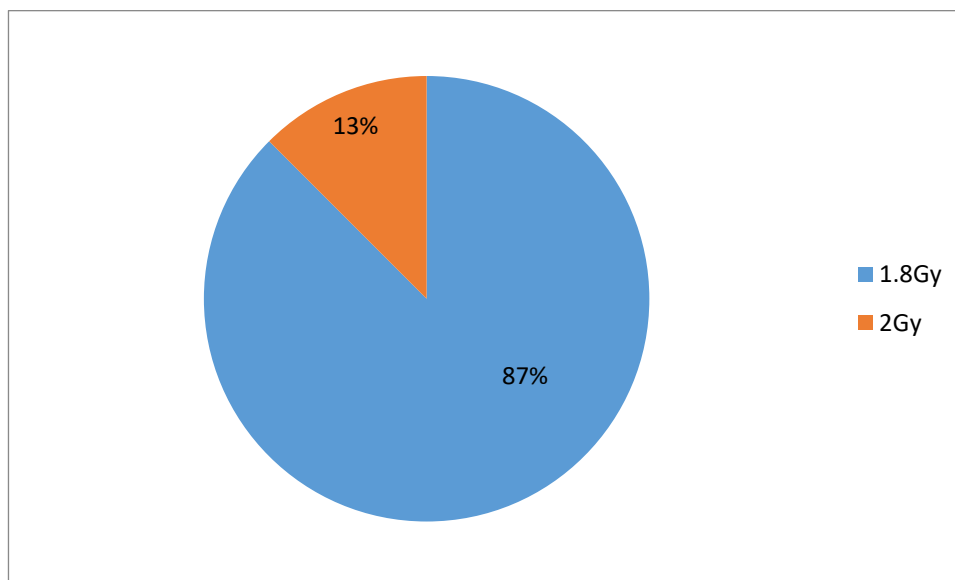


Figure 31 : Répartition des malades par dose de fraction

e. Étalement

L'étalement moyen était de 44.5 jours avec des extrémités allant de 33 jours à 62 jours.

VIII. Complication thérapeutique de la radiothérapie

1. Complications précoces

Ils sont d'apparition précoce dès les 1ers jours d'irradiation, ils sont réversibles après arrêt du traitement.

a. Mal de rayon

Dans notre série, aucun patient n'a présenté un mal de rayon.

b. Réactions hématologiques

Tous nos malades ont bénéficié d'une surveillance hématologique par hémogramme au cours de la RTH.

Aucun patient n'a présenté de troubles hématologiques durant la durée du traitement.

c. Réactions locorégionales

Les réactions locorégionales varient en fonction du site d'irradiation.

Dans notre série, un seul patient a présenté une radiodermite périnéale grade I en rapport avec le site d'irradiation.

2. Complications tardives

Les complications tardives ont été sous estimées dans notre étude.

Dans notre série aucun de nos patients n'a présenté de complication tardive secondaire à la radiothérapie.

IX. Evolution

Avec un recul moyen de 22.62 mois avec des extrêmes allant de 11 mois à 62 mois.

1. Rémission complète maintenue

Aucun de nos patients n'est en rémission complète.

2. Rémission incomplète

La rémission incomplète est survenue 04 de nos malades :

- 03 patients sont toujours sous chimiothérapie
- 01 patient a un aspect stable de son processus avec une régression de plus de 60% sur la TDM de fin de traitement

3. Récidive de la tumeur

02 patient a connu une récurrence de leur tumeur.

- L'un avec la réapparition du processus périméale, une adénopathie axillaire, une adénopathie mammaire interne et une adénopathie au niveau de son épaule gauche.
- La récurrence du deuxième patient a été découverte sur un scanner de contrôle.

4. Décès

Aucun patient de notre série n'est décédé.

5. Perdu de vue

Dans notre série 02 patients ont été perdus de vue.

Un patient a décidé de faire le suivi post radiothérapie au niveau du CHU IBN SINA à Rabat, après avoir contacté sa famille, le patient est toujours sous suivi.

Une patiente a été perdue de vue au cours de ses séances de radiothérapie.

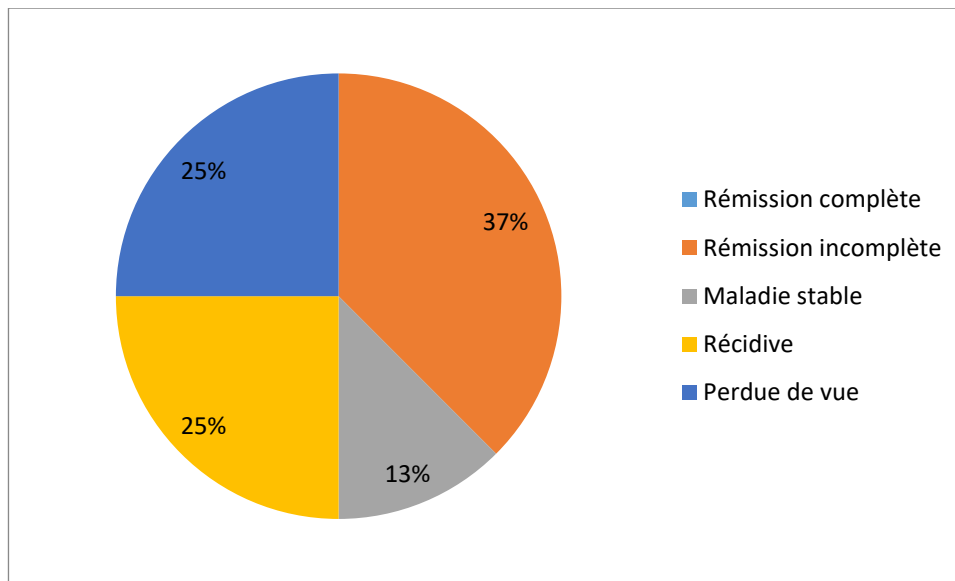


Figure 32 : Répartition des patients selon l'évolution

X. Analyse de la survie et les facteurs pronostiques

1. Survie globale

Le délai de survie globale a été calculé entre la date du diagnostic de RMS et la date de la survenue du décès ou de la dernière nouvelle et a permis de déduire que la survie globale à 2 ans était de 100%.

2. Survie sans récidive et sans progression

Le délai de survie sans rechute a été calculé à partir de la date du 1^{er} geste thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie néoadjuvante) et jusqu'à la date de survenue de l'événement (rechute/progression) ou la date de la dernière nouvelle. Le taux de SSR à 2 ans était de 75%.

3. Facteurs pronostiques

<u>Les Facteurs Pronostiques</u>		<u>Taux de survie sans récidive</u>
<u>Le Sexe</u>	Masculin	75%
	Féminin	75%
<u>L'âge</u>	[0–4 ans]	75%
	[5–9 ans]	50%
	[10–15 ans]	100%
<u>La Taille Tumorale</u>	≤ 5cm	75%
	> 5 cm	75%
<u>La Localisation Primitive</u>	Tête et cou : PM	–
	Tête et cou : Non PM	–
	Orbite	–
	Membres	–
	Génito–urinaire : Vessie et Prostate	–
	Génito–urinaire : Non Vessie/Prostate	–
	Autres	–
<u>Type Histologique</u>	Embryonnaire	83.3%
	Alvéolaire	50%
<u>Atteinte Ganglionnaire</u>	Absente	83.3%
	Présente	50%
<u>Stade IRSG</u>	IRS I	–
	IRS II	100%
	IRS III	71.4%
	IRS IV	–
<u>Groupe de risque</u>	Bas Risque	–
	Risque Standard	50%
	Haut Risque	100%
	Très Haut Risque	50%

Tableau 9 : Survie sans risques selon le facteur pronostic

DISCUSSION

I. Epidémiologie générale

1. Répartition ethnique et géographique

Le Rhabdomyosarcome représente la moitié des sarcomes des tissus mous chez l'enfant [7]. Malgré que le RMS soit le plus commun des sarcomes des tissus mous, il ne représente que 3 à 4% des cancers pédiatriques [1]. Chez les moins de 20ans, l'incidence est de 4.4/1000000 (million)[8]. A l'âge adulte, l'incidence connaît une décroissance et ne représente que 1% des tumeurs solides de l'adulte [7].

Aux Etats-Unis, une étude faite sur 987 cas de RMS âgés de 0 à 19 ans grâce à la base de données SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) sur une période allant de 1975 à 2005 l'incidence globale était de 4.5/1000000 de patients âgés de moins de 20 ans. L'incidence de RMS selon la même étude était plus élevée chez les afro-américains (4.9/million) comparé aux américains de race blanche (4.6/million).[9]

En Europe, une étude de 10 ans (1988–1997) faite sur 2071 cas de RMS chez des sujets âgés de 0 à 14 ans grâce à l'Automated Child Hood Cancer Information System (ACCIS) a conclu que l'incidence annuelle du RMS était de 5.4/1000000 (million). Selon la même étude l'Europe de l'ouest enregistre le plus grand nombre de cas de RMS avec une incidence annuelle de 6.1 /1000000 (million). [10]

Il est important de noter que l'incidence de RMS semble être plus faible dans certaines régions d'Asie, avec un peu plus de 2 patients par million d'individus signalés dans les populations japonaise, indienne et chinoise.[84]

Le réseau africain de registres du cancer^[85] (AFCRN), qui est devenu avec l'aide internationale, un centre régional pour l'enregistrement du cancer dans l'Afrique saharienne a procuré les données suivantes :

Région	Période	Incidence
Kenya : Nairobi	2007–2012	8.8 enfants/million/an
Zimbabwe	2003–2012	4.3 enfants/million/an
République sud-africaine	2008–2012	2.4 enfants/million/an
Mali	2006–2014	3.3 enfants/million/an
Nigeria	2003–2012	8.5 enfants/million/an

Tableau 10 : Incidence des RMS selon le réseau africain de registre du cancer^[85]

Concernant la répartition géographique au Maroc, la majorité des malades du service d'hématologie et oncologie pédiatrique SHOP de Rabat venaient de la région Rabat salé Zemmour Zaïre et de la région de Tanger Tétouan, le service d'hémo-oncologie pédiatrique de l'hôpital 20 août de Casablanca reçoit surtout ceux de la région de Casablanca-Settat, et le SHOP de Marrakech reçoit plutôt ceux du sud et plus particulièrement les patients de la région de MARRAKECH-SAFI. Malheureusement on manque d'un registre national des cancers pour plus d'analyse dans ce sujet.^[18,86]

Dans notre étude au niveau du service de RADIOTHÉRAPIE du CHU HASSAN II de Fès, la région la plus représentée était la région Fes-Meknes suivie de la région Drâa-Tafilalet et enfin la région de l'orientale.

2. Répartition selon l'âge et le sexe

Aux Etats-Unis et selon une étude menée par Eduardo A. Perez et al. à Miami dans l'état de Floride qui a examiné les données du registre SEER, 1 544 patients atteints de RMS ont été identifiés. Cette étude a trouvé que les enfants de moins de 5 ans sont les plus atteints de RMS avec un pourcentage de 37%, avec une moyenne d'âge au moment du diagnostic de 7 ans. Selon la même étude, le sex-ratio était de 1,5 avec une nette prédominance masculine.^[11]

Au Japon selon une étude menée par Kohnosuke Nakada et al. incluant 126 patients, la tranche d'âge de 1 à 3 ans représentait la majorité des cas soit 39.8% et le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio de 1.3. ^[12]

Selon une étude menée par Samina Zaman et al. au Pakistan incluant 61 patients atteints de RMS, la majorité des patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 5 ans soit 59.3%. Selon la même étude 62.2% des patients étaient de sexe masculin soit un sex-ratio de 1.7. ^[2]

La tranche d'âge la plus représentée dans notre étude était de moins de 5 ans, ce qui rejoint les résultats des études sus-citées. Dans notre série, on avait le même nombre de cas masculin et féminin, avec un sex-ratio de 1.

	Tranche d'âge		Sex-ratio
	Tranche d'âge la plus fréquente	Pourcentage	
Notre étude	[0-5 ans [	50%	1
Perez et Al.	[0-5 ans [	37%	1.5
Nakada et Al.	[1-3 ans [	39.8%	1.3
Zaman et Al.	[0-5 ans [	59.3%	1.7

Tableau 11 : Résultat des différentes études internationales comparées à la nôtre.

II. Etiopathogénie et facteurs de risques

L'étiologie des tumeurs sarcomateuses reste inconnue, cependant quelques études épidémiologiques évoquent le rôle important de quelques facteurs génétiques dans l'Etiopathogénie de ces tumeurs. [13] La plupart des RMS apparaissent de façon sporadique, cependant la maladie est souvent associée à des syndromes familiaux tel que le syndrome de Li-Fraumeni et la neurofibromatose de type I. [1]

Une étude menée sur 1025 patients dans le cadre de l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Groupe IV (IRS-IV), trouve que 5 parmi tous les patients de l'étude diagnostiqués présentaient un antécédent de neurofibromatose de type I avec une prévalence de 0.5. [14]

Le syndrome Beckwith-Wiedemann (BWS) est une prolifération congénitale responsable de la triade exophtalmie, macroglossie et macrosomie. Le syndrome BWS est un trouble génétique hétérogène secondaire à une lésion moléculaire au niveau de la région 11p15. Les patients atteints du syndrome BWS ont un grand risque de développer des tumeurs infantiles telles que la tumeur de Wilms, hépatoblastome, neuroblastome et le rhabdomyosarcome. [15]

Le syndrome de Costello est une maladie autosomique dominante qui se manifeste par un retard de croissance post natale, des traits épais, un déficit intellectuel et des anomalies cutanées et cardiaques. Le syndrome de Costello a été observé chez 100 patients, 10 d'entre eux ont présenté un rhabdomyosarcome. [16]

Une étude de l'IRS-III (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group III) faite en 1993 sur 322 patients atteints de RMS a montré que l'utilisation maternelle de marijuana et de cocaïne est associée à un risque accru de RMS chez l'enfant. L'utilisation paternelle de drogue est elle aussi associée à un risque de développer un RMS. [17]

Dans notre série de 08 patients, 04 patients n'avaient pas d'antécédents pathologiques particuliers, deux patients avaient une notion de consanguinité de premiers degrés, un patient n'a pas connu un bon développement psychomoteur et un seul patient souffrait de neurofibromatose de type I.

III. Données cliniques

1. Délais diagnostic

Selon une étude menée HESSISSEN et Al. réalisée au service d'hémo-oncologie pédiatrique (SHOP) de l'hôpital pédiatrique de Rabat sur une période allant de janvier 1995 à décembre 2004, 100 patients ont été inclus dans cette étude. Le délai diagnostic moyen était de 2 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 3 ans. ^[18]

Dans une étude menée au service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique du centre hospitalier de Marrakech, portant sur 34 enfants atteint de RMS allant de janvier 2011 à décembre 2015, le délai moyen du diagnostic était de 3.6 mois avec des extrêmes allant de 15 jours à 12 mois. ^[19]

Dans notre étude le délai moyen pour le diagnostic du RMS était de 2 mois avec des extrêmes allant de 20 jours à 6 mois. Le délai moyen du diagnostic dans notre étude est similaire au délai moyen des études précédemment citées.

	Délai diagnostic moyen
Notre étude	2 mois
HESSISSEN et Al.	2 mois
Série de Marrakech	3.6 mois

Tableau 12 : Résultats des différentes études nationales comparées à la nôtre.

2. Symptômes révélateurs

Les symptômes révélateurs du RMS dépendent du site primaire de la tumeur. Il peut être paucisymptomatique, et présenter des symptômes non spécifiques et minimes. [20] Le RMS se présente comme une masse asymptomatique détectée par le patient lui-même ou sa famille, les autres signes cliniques qui en résultent, varient selon la localisation primaire de la tumeur et peuvent être secondaires à l'effet de masse de la tumeur. [21]

Le Tableau ci-dessous résume les principaux signes cliniques et les symptômes les plus retrouvés en fonction de la localisation primaire du RMS :

Localisation	Symptômes
Tête et cou	Masse asymptomatique, peut mimer un nodule lymphatique
Orbitaire	Exophtalmie, chemosis, paralysie oculaire,
Nasopharynx	Ronflement, voix nasonnée, épistaxis, rhinorrhée, dysphagie, paralysie des nerfs crâniens
Sinusienne	Gonflement, sinusite, douleur, obstruction, épistaxis, paralysie des nerfs crâniens
Larynx	Enrouement, toux sèche irritante
Tronc	Masse indolore
Tractus biliaire	Hépatomégalie, jaunisse
Rétropéritoine	Masse indolore, ascite, obstruction de la voie urinaire
Vessie/prostate	Hématurie, rétention urinaire, masse abdominal, constipation
Organes génitaux féminins	Nodule vulvaire, collapsus d'un polype vaginal
Organes génitaux masculins	Masse scrotale douloureuse ou indolore
Extrémités	Masse indolore

Tableau 13 : Principaux symptômes révélateurs d'un RMS en fonction de la localisation de celui-ci. [20]

NB : ce tableau a été traduit par nous-mêmes.

IV. Anatomopathologie

1. Données de la littérature

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

Typiquement, il s'agit d'une prolifération tumorale maligne de cellules à différenciation morphologique et/ou phénotypique musculaire striée. Les cellules caractéristiques de cette tumeur sont les rhabdomyoblastes, cellules légèrement allongées avec des stries croisées intracellulaires et un cytoplasme éosinophile. Ces stries spécifiques, l'aspect allongé ou fusiforme de la cellule avec plusieurs noyaux sont des signes de maturité myoblastique retrouvés dans 50 à 60 % des sous-types embryonnaires et 30 % des sous-types alvéolaires.^[23]

Pour poser le diagnostic définitif d'un RMS, il faut impérativement avoir recours à une biopsie de la tumeur pour étude anatomopathologique et immunohistochimique. Cet examen démontre la présence d'amas de cellules fusiforme ou de cellules bleues rondes avec expression de facteurs de transcription myogénique.^[24]

Lorsqu'un RMS est soupçonné, l'étude immunohistochimique par immunomarquages permet de confirmer le diagnostic. Les tumeurs des RMS sont généralement positives à plusieurs marquages dont la desmine et la myogénine. Un marquage positif à la myogénine permet le diagnostic d'un RMS.^[5]

Ainsi, deux types de RMS ont été décrits chez l'enfant :

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

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

Tableau 15 : Classification internationale histo-pronostique de RMS. [25]

Dans la quatrième édition de « WHO (World Health Organisation) Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone » la classification a été modifiée. Les changements étaient [27] :

- Le RMS botryoïde est devenue un sous type du RMSE.
- Le RMS à cellule fusiformes ne fait plus partie du type embryonnaire et est considéré comme une entité à part.

<i>Benign</i>
Rhabdomyoma
Adult type
Fetal type
Genital type
<i>Malignant</i>
Embryonal rhabdomyosarcoma
Alveolar rhabdomyosarcoma
Pleomorphic rhabdomyosarcoma
Spindle cell/sclerosing rhabdomyosarcoma

Tableau 15 : Nouvelle classification des tumeurs du muscle squelettique dont le RMS selon l'organisation mondiale de la santé [28]

2. Rhabdomyosarcome embryonnaire (RMSE)

Le RMSE sur le plan histologique se caractérise par la présence de cellules rondes ou allongées fusiformes comportant des rhabdomyoblastes (cellules à cytoplasme éosinophile avec éléments cytoplasmiques rubanés croisés comportant des doubles striations). Ces cellules se trouvent dispersées dans un stroma qui peut être soit abondant ou myxoïde ou dans un stroma peu abondant. Des plages de cellules rondes à fort rapport nucléocytoplasmique avec une forte activité mitotique sont retrouvées dans un tissu de soutien. [23]

Dans notre étude le rhabdomyosarcome embryonnaire était le type histologique le plus fréquent avec 75% des cas. Il était localisé surtout au niveau de la région tête et cou.

3. Rhabdomyosarcome alvéolaire (RMSA)

Environ 20 à 25% des enfants atteints de RMS présentent à l'étude anatomopathologique le type alvéolaire ou sa variante alvéolaire de forme solide qui est très difficile à différencier des RMSE. Les cellules tumorales ont tendance à être plus petites et rondes, souvent avec une densité cellulaire plus importante, et sont ainsi nommées à cause de leur ressemblance avec les petits sacs d'air des poumons (les alvéoles). Les tumeurs alvéolaires sont souvent considérées plus "agressives" ou à "risque plus élevé" que les tumeurs embryonnaires. [5,26]

Dans notre étude, le type alvéolaire représentait 25% des cas soit 02 patients. Nos 2 patients avaient deux localisations différentes orbitaire pour l'un et périméale pour l'autre.

	Pourcentage		Localisation	
	RMSE	RMSA	RMSE	RMSA
Notre étude	75%	25%	Tête et cou	Tête et cou/périnée
Perez et al. [11]	68%	31%	Tête et cou	Membres
Hisham et al. [30]	87.3%	12.7%	Non citée	
La Quaglia et al. [31]	84%	11%	Génito-urinaire	Génito-urinaire
Xiaoli et al. [32]	80.7%	11.7%	Non citée	

Tableau 16 : Résultats des différentes études internationales pour le type histologique comparés à la nôtre

En comparant notre étude aux études internationales, le RMS embryonnaire est le type histologique le plus fréquent dans toutes les études.

Le RMSE est plus fréquent au niveau de la localisation tête et cou dans notre étude et celle de Perez et al., cependant dans l'étude de La Quaglia et al. le RMSE est prédominant dans la localisation génito-urinaire.

4. Place de l'Immunohistochimie

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

hétérogène dans les RMS embryonnaires, intéressant en général moins de 2/3 des cellules.^[33, 34, 35]

L'actine musculaire globale (HHF35) de sensibilité équivalente peut lui être associée. L'actine musculaire lisse de type α est en principe négative. La myoglobine est peu sensible. L'actine sarcomérique est positive dans les rhabdomyosarcomes mais elle l'est également dans les lésions musculaires lisses. L'antigène MyoD1, produit du gène MyoD1 (Myf3) serait spécifique mais il est peu fiable du fait d'un marquage cytoplasmique non spécifique associé.^[36]

Selon le children's Oncology group une étude semi quantitative sur une série de 956 cas de RMS, collectés parmi les dossiers de l'IRS (1998–2004), pour évaluer la sensibilité et la spécificité de divers marqueurs immunohistochimiques pour le diagnostic du Rhabdomyosarcome. Ils ont constaté que^[24] :

- La myogénine et le Myo-D1 sont les marqueurs les plus adéquats pour le diagnostic du RMS
- La sensibilité de la myogénine était de 97% avec une spécificité de 90%, quant à la Myo-D1, sa sensibilité était de 97% et sa spécificité de 91%.
- La desmine avait une bonne sensibilité (99%), mais peu de spécificité.
- L'actine musculaire spécifique (AML) avait une sensibilité et une spécificité si basse qu'il serait incertain de l'utiliser dans le diagnostic du Rhabdomyosarcome

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

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

Tableau 17 : Panel des anticorps pour poser le diagnostic de RMS et pour faire le diagnostic différentiel^[37]

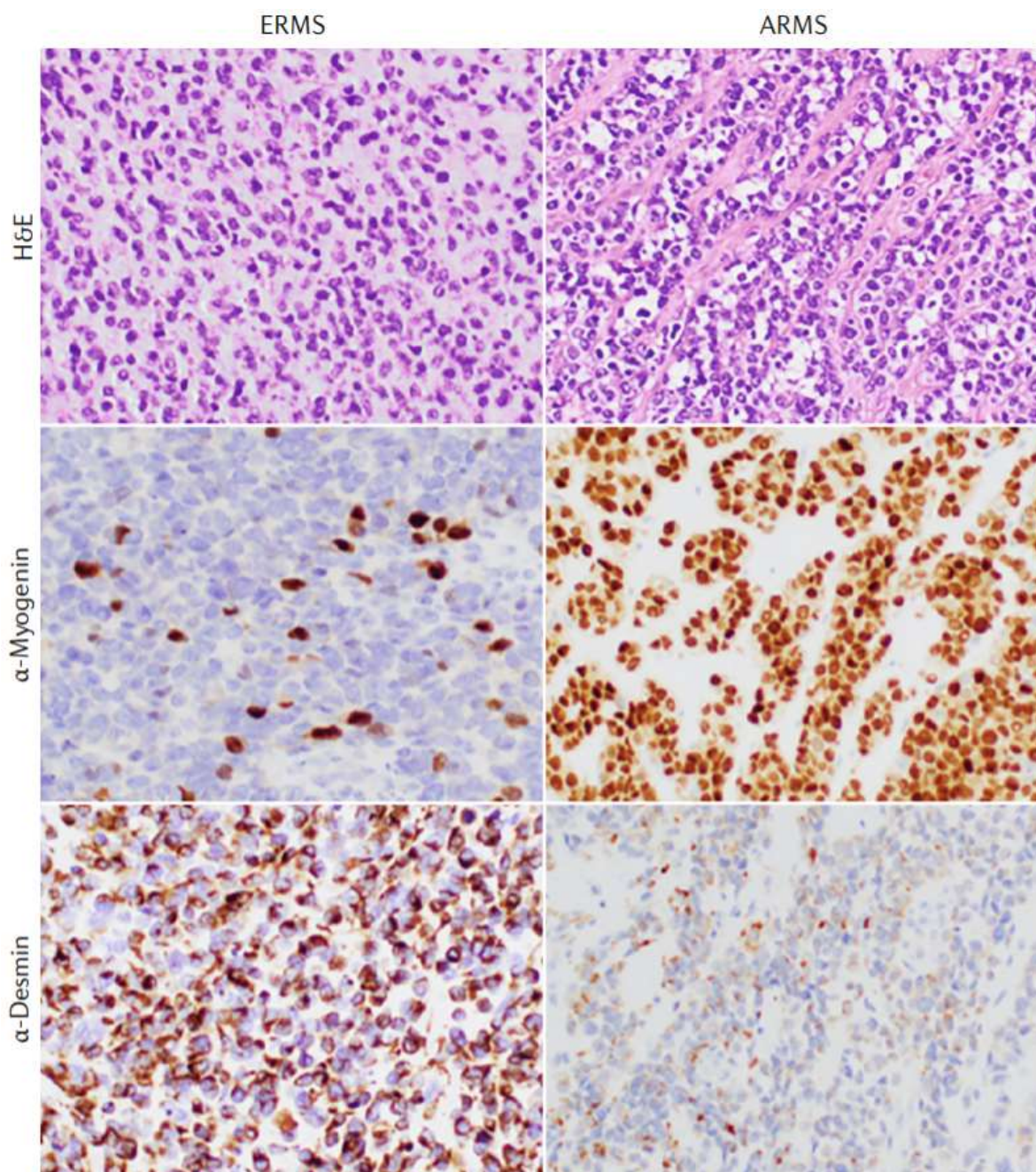


Figure 33 : Différence histopathologique entre un RMSE et un RMSA [29]

V. Localisation du rhabdomyosarcome

La localisation d'un RMS est un élément nécessaire pour la prise en charge du RMS et pour la stratégie thérapeutique à entreprendre. Le site primitif est connu pour être un des facteurs pronostic essentiel. [38]

Le site tumoral primitif étant un facteur pronostic important, les différents sites primitifs du RMS ont été classés en une localisation favorable, moins favorable et défavorable [54, 113,114] :

- Les localisations favorables sont les RMS de l'orbite, les RMS de la tête et du cou et les RMS génito-urinaire non vésicaux-prostatiques.
- Les localisations moins favorables sont les RMS paraméningés, les RMS de la vessie et de la prostate et les RMS des extrémités.
- Les localisations défavorables sont dominées par les RMS au niveau du rétropéritoine, les RMS des voies biliaires et les RMS du péritoine.

Bien que le RMS puisse apparaître dans n'importe quelle partie du corps humain, les localisations les plus fréquentes par ordre de croissance sont les suivantes : [5]

- 40% des nouveaux cas de RMS surviennent au niveau de la tête et du cou (Orbitaire, paraméningée, non paraméningée)
- 25% des nouveaux cas surviennent au niveau de l'appareil génito-urinaire
- 20% des nouveaux cas surviennent au niveau des membres
- Le reste des cas survient dans des emplacements divers.

Une étude menée par F. Company et al.^[39] sur 60 enfants atteints de RMS et traitée entre la période 1996 et 2002 dans Shafa hospital à Ahvaz a trouvé que :

- Le site primitif le plus fréquent était la localisation tête et cou avec 50% des cas.
- Les localisations autres représentaient 35% des cas.
- Les RMS qui surviennent au niveau de l'appareil génito-urinaire représentaient 11.5% des cas.
- Et enfin, les RMS localisés au niveau des membres constitués 8% des cas.

L'étude menée par ABD El-AAL et al. ^[30] sur 55 nouveaux cas de RMS pédiatrique sur une période s'étalant de janvier 1992 à janvier 2001 au niveau de l'unité de NEMROCK (Kasr El-Aini Center of Radiation Oncology and Nuclear Medicine) au Caire a présenté les résultats suivant concernant la localisation primaire du RMS. Ainsi :

- La localisation Tête et cou venait en première position avec 36.4% des cas.
- La localisation génito-urinaire et les localisations autres partageaient le même pourcentage avec 23.6% des cas.
- Les RMS sont survenues au niveau des membres dans 16.3% des cas.

Une étude de la German Cooperative Soft Tissues Sarcoma Study^[40] (GCSTSS) sur 372 patients atteint de RMS entre la période 1985–1990 a retrouvé les résultats suivant :

- 36.5% des cas de RMS avaient comme site primitif la région tête et cou.
- Les localisations autres représentaient 26% des cas.
- La localisation génito-urinaire représentait 19% des cas.
- Le RMS au niveau des membres représentait 18.5% des cas.

Une étude de Bradley et al.^[41] menée sur 124 patients atteint de RMS et âgés de

moins de 24 mois a retrouvé les résultats suivants :

- La localisation génito–urinaire représentait 41% des cas de RMS.
- La localisation tête et cou représentait 27.5% des cas.
- Les localisations autres représentaient 21% des cas.
- La localisation au niveau des membres représentait 10.5% des cas.

Dans notre étude et en la comparant aux études internationales sus–citées on remarque que contrairement à l'étude de Bradley et al. où la localisation génito–urinaire était prédominante, la localisation tête et cou est la plus représentait dans toutes les études. Par contre dans notre étude on remarque l'absence du RMS des membres, ceci peut être expliqué par la faible taille de l'échantillon.

	Tête et cou	Génito–urinaire	Membres	Autres
Notre étude	62%	25%	0%	13%
F. Company et al. ^[39]	50%	11.5%	8%	35%
ABD El–AAL et al. ^[30]	36.4%	23.6%	16.3%	23.6%
GCSTSS ^[40]	36.5%	19%	18.5%	26%
Bradley et al. ^[41]	27.5%	41%	10.5%	21%

Tableau 18 : Résumé des résultats des différentes études internationales pour la localisation comparée à la nôtre :

VI. La stadification des RMS

Pour stadifier un RMS trois principaux systèmes de classifications sont utilisés à partir desquelles le traitement peut être planifié et le pronostic prévu :

- Une stadification TNM spécifique à la maladie utilisée en prétraitement, cette classification est basée sur la combinaison de l'emplacement (favorable ou défavorable), la taille tumorale, métastases ganglionnaires ou à distance. [5,42]
- En plus de la classification TNM, un groupe clinique est attribué à chaque patient IRSG (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group). Elle se base sur la qualité de la résection chirurgicale initiale, l'atteinte des ganglions lymphatique et la propagation à distance. L'étude IRSG a démontré à travers ses études l'importance du groupe clinique dans la prédiction de l'échec du traitement. [5,43]
- La troisième classification est utilisée pour classer les patients comme présentant un risque bas, un risque standard, un haut risque et un très haut risque. Cette classification se base sur le stade TNM, le groupe IRS, la taille, l'emplacement, l'âge, le type histologique, et la présence ou non de métastases locales au niveau des ganglions ou à distances. [5,44]

Stage	Sites	T	Size	N	M
1	Orbit Head and neck Genitourinary/not bladder or prostate Biliary tract	T ₁ or T ₂	a or b	N ₀ or N ₁ or N _x	M ₀
2	Bladder or prostate Extremity Cranial parameningeal Other	T ₁ or T ₂	a	N ₀ or N _x	M ₀
3	Bladder or prostate Extremity Cranial parameningeal Other	T ₁ or T ₂	a b	N ₁ N ₀ or N ₁ or N _x	M ₀ M ₀
4	All	T ₁ or T ₂	a or b	N ₀ or N ₁	M ₁

Abbreviations: a, ≤ 5 cm in diameter; b, > 5 cm in diameter, N₀, regional lymph nodes not involved; N₁, regional nodes clinically involved with neoplasm; N_x, clinical status of regional nodes unknown; M₀, no distant metastasis; T₁, confined to anatomic site of origin; T₂, extension or fixation to surrounding tissue.

Tableau 19 : Classification TNM pour les nouveaux patients atteint de RMS^[44]

Stadification IRS	
IRS I	Maladie localisée, résection microscopique, confinée au muscle ou à l'organe d'origine sans envahissement ganglionnaire.
IRS II	Résection macroscopique totale mais résidu microscopique Maladie régionale (dépassant le muscle ou l'organe d'origine) Complètement réséquée Maladie régionale avec atteinte ganglionnaire, réséqué avec résidu microscopique.
IRS III	Résection incomplète avec résidu macroscopique ou biopsie
IRS IV	Métastases à distance lors du diagnostic

Tableau 20 : Stadification IRSG post chirurgicale ^[37]

Groupe de risque	Groupe de traitement	Histologie	Stade Post chirurgical (IRS Group)	Site	Ganglions régionaux	Taille et Age
Bas Risque	A	RMS Embry.	I	Tous	N0	< 5 cm et < 10 ans
Risque standard	B	RMS Embry.	I	Tous	N0	> 5 cm ou > 10 ans
	C	RMS Embry.	II, III	Orb, Tête et cou nPM, nBP	N0	Tous
	D	RMS Embry.	II, III	Tête et cou PM, BP, Mbes, autres	N0	> 5 cm ou > 10 ans
Haut risque	E	RMS Embry.	II, III	Tête et cou PM, BP, Mbes, autres	N0	> 5 cm ou > 10 ans
	F	RMS Embry.	II, III	Tous	N1	Tous
	G	RMS Alvéolaire	I,II, III	Tous (sauf T. paratesticulaires)	N0	Tous
Très haut Risque	H	RMS Alvéolaire	I,II, III	Tous	N1	Tous

Tableau 21 : Définition des groupes de risques selon les différents facteurs pronostic.^[5]

L'étude menée par Hessissen et al.^[18] a utilisé la classification IRSG post chirurgicale étaient comme suit :

- 14% des cas étaient classés IRS I
- 22% des patients étaient classés IRSII
- 51% des patients étaient classés IRSIII
- 13% des cas étaient classés IRS IV

L'étude menée par Xiaoli et al.^[32] a présenté les résultats suivant concernant la classification IRSG :

- 0.6% des patients étaient classés IRS I
- 33.5% des cas étaient classés IRS II
- 28.6% des cas étaient classés IRS III
- 37.3% des patients étaient classés IRS IV

Dans notre étude un seul patient était classé IRS II soit 12.5% et le reste des patients soit 87.5% étaient classés IRS III. Ceci rejoint l'étude de Hessissen et al. chez qui la majorité des cas étaient classés dans le groupe IRS III.

	IRS I	IRS II	IRS III	IRS IV
Notre étude	0%	12.5%	87.5%	0%
Hessissen et al. [18]	14%	22%	51%	13%
Xiaoli et al. [32]	0.6%	33.5%	28.6%	37.3%

Tableau 22 : Classification IRSG des études internationales comparées à la nôtre

VII. Traitement

1. Moyens thérapeutiques

Le traitement standard du RMS comprend l'utilisation de la chimiothérapie (Vincristine, Actinomycine, Cyclophosphamide, Ifosfamide) la radiothérapie et parfois le recours à la chirurgie si la localisation et l'extension tumorale le permettent. Bien que la plupart des patients atteints de RMS localisée puisse être guéris, les résultats chez les patients atteints de RMS métastatique ou récidivant restent pauvres. [45,46]

1.1. La chirurgie

Les masses considérées malignes nécessitent la réalisation d'une biopsie de la tumeur pour obtenir des pièces anatomiques adéquates à l'étude anatomopathologique. [4]

L'objectif principal de l'intervention chirurgicale pour le RMS est une résection complète et large de la tumeur primitive avec des marges d'exérèses saines. La marge de sécurité de 0.5cm est considérée comme adéquate. En raison des limitations au niveau de la tête et du cou, des marges adéquates avec tissu sain sont nécessaires sauf si le geste chirurgical entraîne une atteinte des organes adjacents, une perte de fonction ou une mauvaise qualité esthétique ou si le geste est techniquement irréalisable. Toute tumeur opérée est considérée comme stade II de la classification IRSG bien que le chirurgien ait performé une résection macroscopiquement complète.

[1]

Une étude italienne menée par Giovanni et al.[47] qui a pour but d'analyser l'influence de la biopsie seule et de la résection avec résidu macroscopique sur des patients atteints de RMS stade III de l'IRSG. Dans cette étude portant sur 394 cas, 323 patients ont eu une biopsie et 71 patients ont eu une résection chirurgicale avec résidu macroscopique. Cette étude a conclu qu'il n'y avait pas d'avantage significatif à la

résection chirurgicale si présence de résidu macroscopique par rapport à la biopsie.

[47]

L'exploration systématique des ganglions régionaux (axillaires ou inguinaux) est nécessaire dans les tumeurs des membres. Les nouvelles techniques de recherche du ganglion sentinelle (avec un colorant ou un traceur radioactif) peuvent être utilisées. Les ganglions cliniquement douteux au diagnostic ou lors de la rechute doivent être explorés. Il n'y a pas d'indication à un curage ganglionnaire au diagnostic. Une cytologie à l'aiguille peut être suffisante pour confirmer l'envahissement ganglionnaire mais seulement si une biopsie de la tumeur primitive a permis de faire le diagnostic.^[48]

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

Tableau 23 : Type de chirurgie en fonction de la localisation initiale du RMS^[49]

Dans notre étude tous nos patients ont eu une chirurgie, 5 patients ont bénéficié d'une biopsie seule, 1 patient a bénéficié d'une résection complète de sa tumeur et 2 patients ont bénéficié d'une résection incomplète.

Toutes nos tumeurs qui ont bénéficié d'une résection chirurgicale étaient de localisation orbitaire.

1.2. Le stade post chirurgical

a. La classification SIOP

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

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

Tableau 24 : Stadification post chirurgicale SIOP [50]

b. La classification IRS

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

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

Tableau 25 : Stadification post chirurgical IRSG [51]

1.3. La chimiothérapie

Les patients atteints de RMS nécessitent, comme cité avant, une prise en charge multimodale comprenant la résection chirurgicale, une chimiothérapie (CMT) et une radiothérapie (RT). Les schémas thérapeutiques à base de chimiothérapie multi-médicamenteuse, ont permis l'amélioration du pronostic chez les patients atteints de RMS localisé, cependant aucune amélioration significative n'a été observée chez les patients avec RMS métastatique.^[52]

Les schémas de chimiothérapie standard pour le RMS en Amérique du Nord comprennent l'utilisation de la Vincristine, Actinomycine D et le cyclophosphamide connus sous le protocole VAC, tandis que ceux en Europe comprennent l'Ifosfamide, Vincristine et Actinomycine D connus sous le protocole IVA.^[40,53]

Dans un essai randomisé IRS-IV comparant les schémas thérapeutiques à base de VAC et à base de IVA. Dans cette étude aucune différence significative dans les résultats n'a été observée. La survie sans événement à 3ans chez les patients ayant bénéficié du traitement à base d'IVA était de 77%, et chez les patients traités par VAC était de 75%.^[54]

Dans notre étude portant sur 08 patients atteints de RMS, le protocole thérapeutique utilisé était le protocole RMS 2005, similaire à celui des Européens. D'ailleurs tous nos patients ont bénéficié d'une première ligne de chimiothérapie à base d'IVA.

Protocole de chimiothérapie utilisée

Nord-Américains	VAC (Vincristine-Actinomycine D-cyclophosphamide)
Européens	IVA (Ifosfamide-Vincristine-Actinomycine D)
Notre étude	IVA (Ifosfamide-Vincristine-Actinomycine D)

Tableau 26 : Protocole de chimiothérapie utilisé à l'internationale comparé à la nôtre.

Récemment, il a été signalé que l'ajout d'une chimiothérapie d'entretien à faible dose après les schémas de chimiothérapie standard a amélioré le résultat chez les patients atteints de RMS. Dans la phase 3 d'un essai clinique mené par Gianni et al.^[55], 371 patients atteints de RMS et classés dans le groupe à haut risque ont été répartis au hasard entre le groupe de chimiothérapie standard et chimiothérapie standard plus chimiothérapie d'entretien (faible de Vinorelbine et de cyclophosphamide).

Dans cet essai, le taux de survie sans événements sur cinq ans était de 78% pour les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'entretien et 70% pour les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie d'entretien. Les taux de survies globales sur cinq pour les patients avec et sans chimiothérapie d'entretien étaient de 87% et 74% respectivement. Cette étude a indiqué que l'ajout d'une chimiothérapie d'entretien au schéma standard, peut améliorer les résultats chez les patients atteints de RMS et classés dans le groupe à haut risque.^[55]

Dans notre étude, parmi les 08 patients ayant reçu un traitement à base de chimiothérapie, 03 d'entre eux ont bénéficié d'une chimiothérapie d'entretien à base de Vinorelbine et d'Endoxan par voie orale.

La doxorubicine a été largement utilisée pour le traitement des tissus mou. Toutefois, son rôle dans le traitement du RMS reste controversé. Pour évaluer l'efficacité de l'ajout de la doxorubicine un essai multicentrique randomisé a été mené par l'European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study (EpSSG).^[56] Dans l'étude, 484 patients avec RMS ont été assignés au hasard au groupe IVA et au groupe IVA avec doxorubicine.

La survie sans événements dans cette étude du groupe IVA et du groupe IVA avec doxorubicine était respectivement 63% et 68%. Plusieurs complications ont été vues lors de cette étude chez les patients utilisant la doxorubicine telles que la leucopénie l'anémie et la thrombopénie, et deux morts ont été enregistrées. Sur la base de ces résultats les auteurs ont conclu que l'ajout de doxorubicine n'a pas conduit à une amélioration des résultats cliniques sur le RMS.^[56]

1.4. La radiothérapie

a. Place de la Radiothérapie

La RT est l'une des modalités de traitement standard utilisées dans la prise en charge du RMS.^[64,65]

L'objectif de la RT est aujourd'hui de fournir un contrôle local et régional, avec ou sans chirurgie, en conjonction avec la chimiothérapie.

La stratégie multimodale optimale coordonnerait la RT avec ces autres thérapies afin de ne pas nuire à la cicatrisation chirurgicale ou à l'administration de drogues. Par conséquent, les considérations majeures incluraient le site primaire de la tumeur, l'étendue de la chirurgie, l'interaction de la RT avec les agents chimiothérapeutiques et toute éventualité d'urgence.

La réactivité du RMS à la RT a été établie dans les années 40 et 50. [79] Cinquante à 65 Gy ont été jugées nécessaires pour obtenir un contrôle local de la tumeur primaire quelle que soit la nature de l'intervention chirurgicale. Dans le cadre de la maladie résiduelle microscopique postopératoire, il a été démontré que ces doses permettaient un contrôle local dans 90% des cas. [69,80,82] Comme RMS était connu pour infiltrer largement les tissus, de grands volumes de rayonnement ont été initialement utilisés, comme cela était approprié et standard pour d'autres sarcomes des tissus mous. Au fur et à mesure que l'efficacité de la chimiothérapie pour les maladies micrométastatiques devenait établie et que le risque de lésion tissulaire normale causée par la thérapie combinée était reconnu, les chercheurs ont examiné si des taux de contrôle local équivalents pouvaient être obtenus avec des doses et des volumes de rayonnement inférieurs. [81]

Au-delà, la nécessité d'une RT après une large résection tumorale locale avec des marges négatives a été remise en question. [94]

Bien que les patients atteints de RMS à faible risque qui subissent une excision avec de larges marges ne nécessitent pas de RT, la plupart des patients RMS nécessitent une RT et les doses de rayonnement sont déterminées en fonction du risque. Les patients avec RMS à faible risque avec excision tumorale macroscopique et marges chirurgicales positives nécessitent une dose de rayonnement de 36 Gy pendant la RT, tandis que ceux avec des ganglions positifs nécessitent 41,4 Gy et ceux avec une tumeur résiduelle macroscopique nécessitent 50,4 Gy. Wolden et coll. ont étudié le contrôle local après chimiothérapie standard et RT chez les patients atteints de RMS. [67] Dans leur étude, les résultats cliniques de 423 patients avec ARMS (groupe I-II : n = 41 ; groupe III : n = 102) et groupe III ERMS (n = 280) ont été analysés. Les taux de SSE à cinq ans et d'échec local chez les patients atteints d'ARMS du groupe I / II étaient de

69% et 10%, tandis que les taux de SSE à cinq ans et d'échec local chez les patients atteints de RMS du groupe III étaient de 70% et 19%, respectivement. Cette étude a indiqué qu'un excellent contrôle local pouvait être obtenu avec une chimiothérapie associée à la RT chez les patients atteints de RMS à risque intermédiaire.^[95]

L'initiation de la RT varie de 6 à 12 semaines après le début de la chimiothérapie, sauf chez les patients atteints de RMS paraméningée avec extension intracrânienne chez qui un début de XRT plus précoce confère un meilleur contrôle local. ^[4]

b. Modalités de la Radiothérapie

➤ Positionnement, immobilisation et simulation

L'immobilisation et la gestion des mouvements sont des considérations importantes dans le traitement par radiothérapie du RMS, et est particulièrement difficile car ces tumeurs peuvent survenir pratiquement partout dans le corps.

Le positionnement et l'immobilisation dépendent du site primaire.

Dans la plupart des cas, la position du patient en décubitus dorsale est préférée. Pour les cas des RMS de la tête et du cou, la fixation de la tête avec un masque peut fournir une reproductibilité quotidienne de 1 à 3 mm si elle est utilisée avec soin. Si le volume cible s'étend jusqu'au bas du cou, une fixation d'épaule peut être nécessaire, ce qui peut être gérée par un masque thermoplastique tête et cou ou un masque facial avec fixation du haut du corps par un sac en mousse. L'immobilisation corporelle par sac en mousse est également avantageuse pour le traitement du tronc et des extrémités. Une reproductibilité quotidienne de 3 à 4 mm dans n'importe quelle direction peut être obtenue sous le cou avec une application soigneuse des dispositifs d'immobilisation.

La simulation se fait par un scanner simulateur, des coupes scanographiques non supérieures à 3 mm sont réalisées, la fusion avec l'imagerie préopératoire est

nécessaire pour mieux délinéer le lit opératoire ou la maladie résiduelle.



Figure 34 : Masque thermoformé pour fixation de la tête lors de la séance de simulation

➤ **Définition des volumes cibles [62]**

Volume tumoral macroscopique (GTV : Gross Tumor Volume) : Si la tumeur n'est pas résécable ou si une radiothérapie (RT) sera administrée avant la chirurgie mais après la chimiothérapie, le volume tumoral macroscopique est la tumeur visible ou palpable après chimiothérapie. Sinon, les GTV est la maladie visible ou palpable au moment du diagnostic et toute tumeur résiduelle après chimiothérapie d'induction. Après une résection totale, le GTV doit également inclure le bord de la cavité de résection et toutes les surfaces qui étaient à l'origine en contact avec la tumeur avant la chirurgie. Ces surfaces peuvent s'être déplacées après la chirurgie lorsque les organes et tissus déplacés par la tumeur reviennent à leur position normale. Le GTV ne doit pas inclure l'emplacement spatial d'origine du volume de la tumeur, mais doit suivre les surfaces contaminées à leur emplacement au moment de la radiothérapie. Il ne comprend les aires ganglionnaires sauf si elles sont atteintes.

Le volume cible anatomoclinique (CTV : Clinical Target Volume) : Le volume cible anatomoclinique est le GTV plus 1 cm mais doit être modifié pour tenir compte des barrières anatomiques à la propagation de la tumeur.

Le volume cible prévisionnel (PTV : Planning Target Volume) : Le volume cible prévisionnel est généralement le CTV plus 0.5cm à 1cm selon le site et les techniques d'immobilisation.

Des volumes de boost tumoraux : GTV 2, CTV 2, PTV 2 correspondent aux volumes après chimiothérapie.

RTE définitive	GTV	36–41.4Gy de PTV1
	CTV = GTV+15mm	45–50.4Gy de PTV2
	PTV1 = GTV+3–7mm	
	PTV2 = GTV+3–7mm	
RTE postopératoire	GTV	36–41.4Gy de PTV
	CTV = GTV + 15mm	
	PTV = GTV + 3–7mm	

Tableau 27 : Volumes, marges et les doses prescrite dans le cadre du RMS^[64]

Notes : CTV : Volume cible anatomoclinique ; RTE : RT externe GTV : Volume cible macroscopique ; PTV : Volume cible prévisionnel ; PTV1 : Volume cible prévisionnel primaire ; PTV2 : Volume cible prévisionnel boost ; RT : radiothérapie.

➤ Délinéation des organes à risques [75,76]

La description et la délimitation des organes à risque est une étape importantes radiothérapie conformationnelle pour tenir compte des données pronostiques de complications dans l'établissement du plan de traitement.

La définition des organes à risque dépend de la localisation initiale de la maladie

- Organes à risque en cas d'irradiation tête et cou : chiasma, nerfs optiques, cristallin, tronc cérébral, les glandes salivaires, la thyroïde et la moelle épinière.
- Organes à risque en cas d'irradiation thoracique : poumons, cœur...
- Organes à risque en cas d'irradiation abdominale : Les deux reins, le foie et la cavité péritonéale.
- Organes à risque en cas d'irradiation pelvienne : vessie rectum têtes fémorales, ovaires, testicules

➤ Planification du traitement

Dose – fractionnement :

L'étude IRS III recommande une dose de 41.4 Gy avec un fractionnement de 1.8 Gy étalée sur une durée de 4 à 5 semaines. Tous les patients atteints de RMS sont éligibles à ce traitement par RTE sauf ceux appartenant au groupe I et dont le type histologique est embryonnaire.^[72]

La dose recommandée de RTE selon l'étude IRS IV^[73] était comme suit :

- Les patients avec résidu tumorale macroscopique reçoivent 50.4 Gy avec un fractionnement de 1.8 Gy par jour.
- Les patients avec un résidu tumorale microscopique reçoivent 41.4 Gy avec un fractionnement de 1.8 Gy par jour.
- Les patients avec métastases des tissus mous ou des os, reçoivent 50.4 Gy.

- Les patients avec des métastases péritonéales ou pleurales diffuses reçoivent une dose de 14.4 Gy pour tout le poumon ou 18 Gy pour tout l'abdomen.

Dans notre étude les mêmes niveaux de doses et de fractionnement ont été utilisés

Le groupe IRS	Indication	RMS embryonnaire	RMS alvéolaire
Groupe I	I	Pas de RT	41.4Gy ; 23F
Groupe II	II	41.4 Gy ; 23 F	41.4Gy ; 23F
Groupe III	Résection secondaire complète	36Gy;20 F (réponse partielle) 41.4Gy;23F(réponse partielle mineure,maladie stable) Sous-groupeC: option A (pas de RT) ou B (36 Gy)	41.4Gy ; 23F
	Chirurgie de second look mais resection secondaire incomplète	50.4 Gy; 28 F	50.4Gy ; 28F
	Remission clinique complète, pas de chirurgie de second look	41.4 Gy; 23 F	50.4Gy ; 28F
	Remission partielle, MS, maladie progressive, pas de chirurgie secondaire	50.4Gy;28F(+ Boost of 5.4Gy;3 F),Orbite et RP (>2/3) 45Gy; 25 F	50.4Gy ; 28F (+boost de 5.4 Gy ; 3F)

RT : Radiothérapie

F : Fractionnement

Tableau 28 : Dose de la radiothérapie du site primitif en fonction du type histologique et du groupe IRS [74]

Technique de radiothérapie :

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle est le standard mais la RCMI offre souvent un avantage balistique en raison de la complexité des sites atteints et des fortes doses à délivrer. La protonthérapie doit être discutée en particulier pour les tumeurs de la tête et du cou surtout chez les très jeunes enfants

Dans notre étude un seul patient a bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et 07 patients ont bénéficié d'une radiothérapie par la technique IMRT.



Figure 35 : Accélérateur linéaire du service de radiothérapie CHU HASSAN II FES

Balistique :

La radiothérapie conformationnelle fait intervenir des faisceaux de forme complexe adaptée à la configuration du volume tumoral.

Le choix des faisceaux dépend du site primaire.

Validation du plan de traitement :

Vérification de la bonne couverture du volume cible prévisionnel.

En général, les objectifs de planification du traitement devraient inclure une couverture d'au moins 95% du PTV avec au moins 95% de la dose prescrite pour le volume primaire et une couverture encore meilleur pour le boost lorsqu'il est administré. Vérification du respect des contraintes au niveau des organes à risque.

Organe	Volume (%)	Dose en cGy
Vessie	100	4500
Cœur	100	3000
Foie	100	2340
	50	3000
Rectum	100	4500
Chiasma optique	100	5400
Petit intestin	50	4500
Corde spinale	Max	5000
Reins bilatéraux	50	2400
	100	1440
Le poumon	20	2000
	100	1500
Cristallin	100	1000
Glandes lacrymales	100	4140

Tableau 29 : Recommandation dose-volume pour les organes à risque

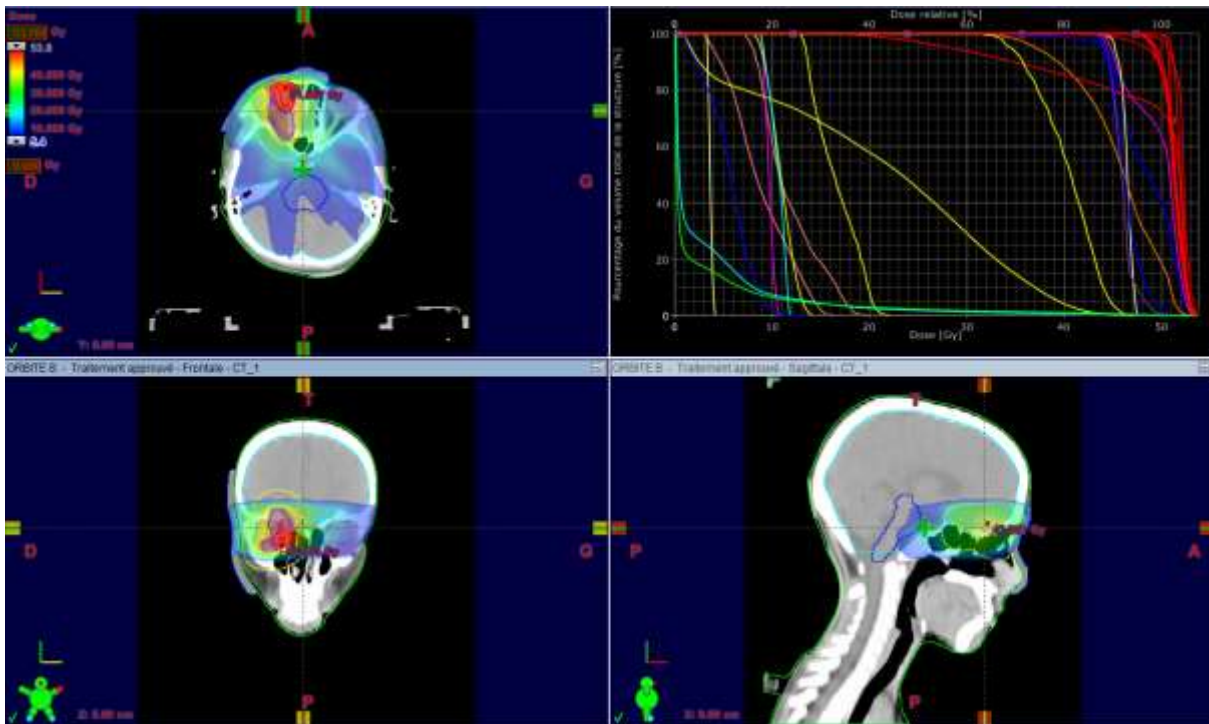


Figure 36 : Dosimétrie et HDV du malade B.F.Z traité par la technique IMRT

(Image du CHU HASSAN II de Fès)

c. Nouvelles techniques de la radiothérapie

➤ Protonthérapie :

La protonthérapie est une technique de radiothérapie visant à détruire les cellules cancéreuses en les irradiant avec un faisceau de particules. C'est une forme de radiothérapie ultra précise qui utilise des faisceaux de protons. Elle limite donc les effets secondaires et elle permet donc de traiter les tumeurs de l'enfant et de l'adulte situées à proximité d'organes très sensibles. [95]

La protonthérapie a été rapportée pour le RMS périorbitaire pédiatrique (Hug et al.2000 ; Miralbell et al.2000 ; Yock et al.2005), le RMS paraméningée (Kozak et al.2009) et d'autres sites STS (Lee et al.2005) ; Timmermann et al.2007 ; Fogliata et al.2009). Presque tous ces articles comparent les distributions de doses de protonthérapie avec les plans 3DCRT ou IMRT. Pour les patients périorbitaires, la protonthérapie a permis de réduire la dose aux glandes lacrymales, aux lentilles et à

l'hypophyse en deçà de celle que l'on pense causer un dysfonctionnement.^[62]

Étant donné que la protonthérapie peut réduire la toxicité de la RT en prévenant les dommages aux tissus normaux^[69,70], on peut s'attendre à ce qu'elle réduise l'incidence des complications liées à la RT. La Proton RT est considérée comme bénéfique pour les patients pédiatriques atteints de tumeurs malignes. Des investigations supplémentaires sur les résultats cliniques et l'innocuité à long terme de la protonthérapie chez les patients atteints de RMS sont nécessaires pour déterminer l'efficacité de la proton RT.^[95]

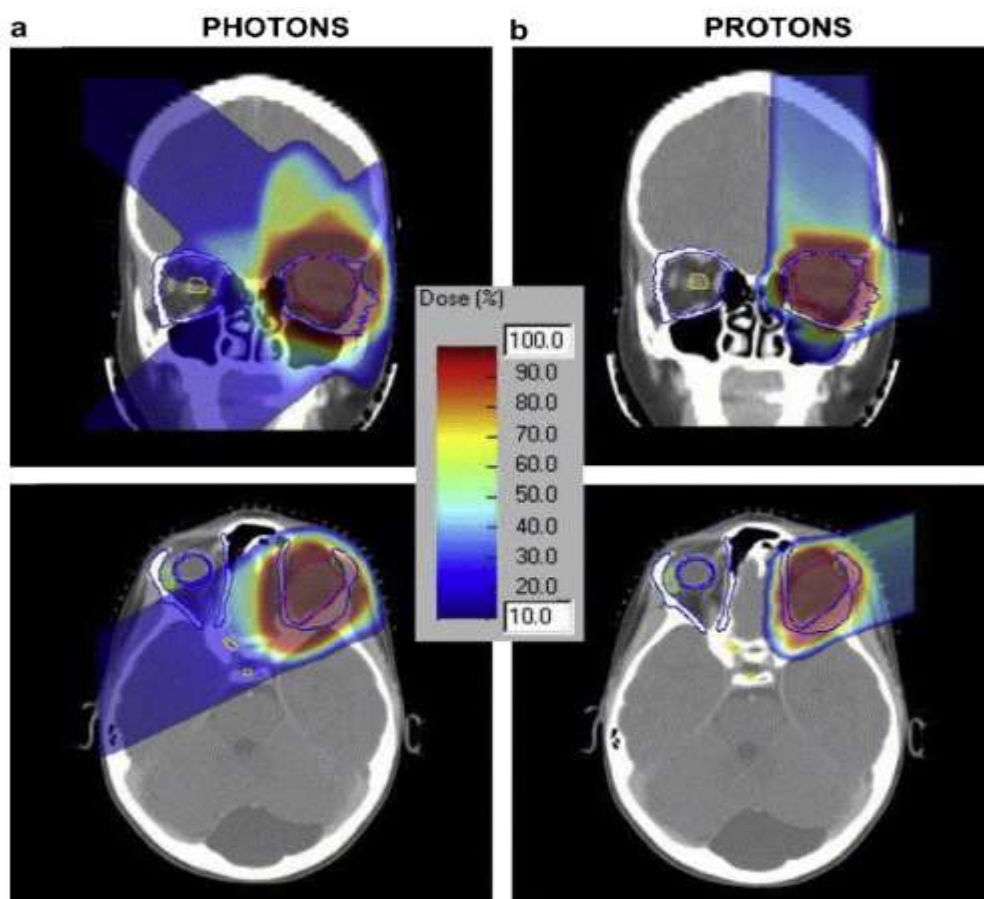


Figure 37 : Comparaison de la distribution de dose pour un plan de rayonnement photonique conforme tridimensionnel (a) et un plan protonique (b) pour un patient atteint de rhabdomyosarcome orbitaire. La tumeur est entourée de rouge. La légende colorwash pour les deux plans représente la zone recevant un pourcentage de la dose prescrite.

➤ IMRT (Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité) [99]

Les méthodes modernes d'administration de traitement utilisant des techniques conformes pour épargner les structures normales sont maintenant couramment utilisées dans le traitement du RMS. La radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT) permet la délivrance de la dose prescrite même dans les régions où des structures critiques proches peuvent avoir une tolérance limitant la dose. L'IMRT est particulièrement utile dans la région de la tête et du cou lorsqu'une maladie résiduelle macroscopique est fréquemment présente et, par conséquent, 50,4 Gy sont nécessaires pour lutter contre la maladie.^[96] Wolden et coll. ^[97] ont montré qu'un excellent contrôle local peut être maintenu avec l'utilisation de marges réduites en utilisant l'IMRT pour les tumeurs de la tête et du cou. L'absence de rechute locale à trois ans était de 95%. La toxicité aiguë était comparable aux taux rapportés par l'IRS et la toxicité tardive était légère ^[97]. Lin et coll.^[98] ont comparé les paramètres dosimétriques de l'IMRT et de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (3D-CRT) chez 375 patients à risque intermédiaire inclus dans l'étude COG protocole D9803. Cent soixante-dix-neuf patients ont été analysés avec un plan composite disponible. Il n'y avait aucune différence dans les taux de récurrence locale à 5 ans (18% contre 15%) ou de SSR (72% contre 76%) entre les deux groupes. Par contre la technique IMRT permet une meilleure couverture du volume cible et une meilleure protection des organes à risques, ce qui réduit la toxicité.^[98]

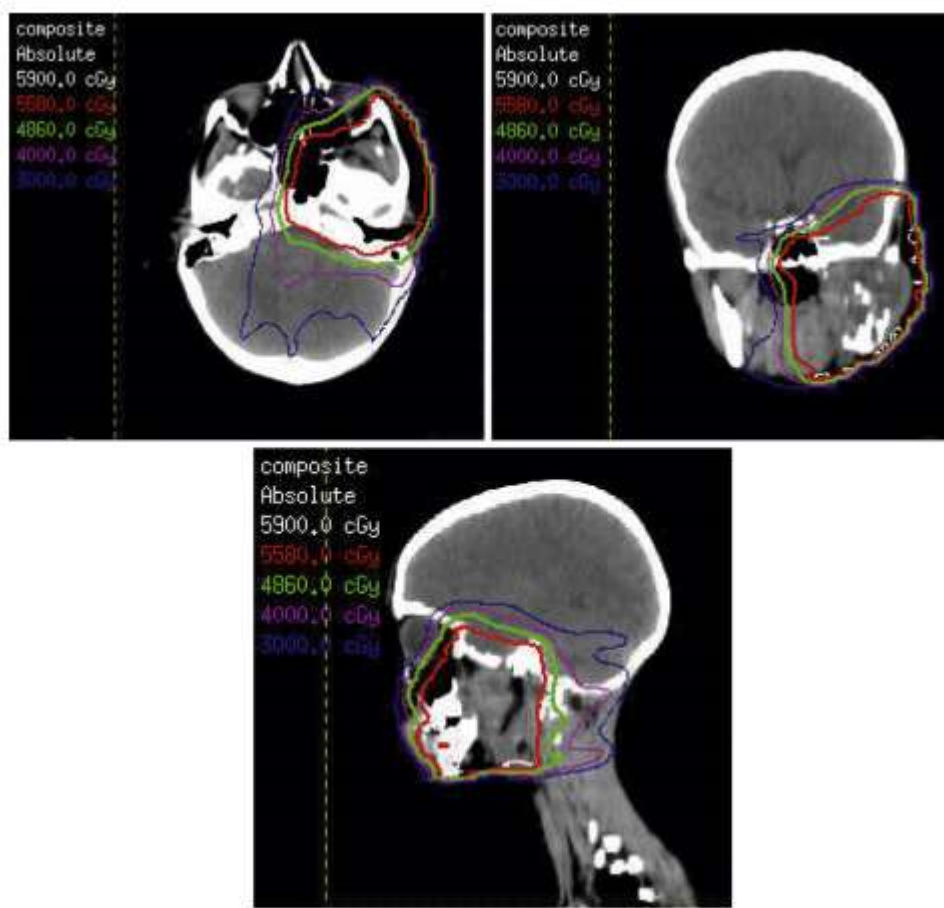


Figure 38 : La distribution de dose dans les plans axial, sagittal et coronaire réalisé en utilisant la radiothérapie à intensité modulée pour épargner les structures critiques environnantes dans le traitement du rhabdomyosarcome de la tête et du cou.^[99]

d. Irradiation des très jeunes enfants [62]

Les nourrissons et les très jeunes enfants atteints de RMS représentent un groupe particulièrement difficile. Environ 5% à 10% de tous les cas surviennent avant l'âge de 1 an. Plusieurs études ont montré que les nourrissons ont une survie significativement plus faible, 55% contre 80% pour les enfants de plus d'un an (Ferrari et al. 2003).^[100] Une des raisons de cette diminution de la survie pourrait être une utilisation réduite de la radiothérapie par crainte d'effets tardifs. Dans l'étude italienne rapportée par Ferrari et al. (2003), 10 nourrissons sur 50 atteints de RMS ont reçu une radiothérapie externe

de 40 à 45 Gy et 6 d'entre eux étaient des survivants à long terme mais avec un retard de croissance significatif des os et des tissus mous. Le taux d'échec local était particulièrement élevé chez les patients dont le stade de la maladie justifiait une radiothérapie mais n'en recevait pas. Dans une étude portant sur 20 patients âgés de moins de 36 mois, une dose réduite de radiothérapie externe ≤ 36 Gy (principalement IMRT) a été utilisée après résection totale macroscopique. Les patients dont les tumeurs n'ont pas pu être réséquées ont reçu 50,4 Gy. Il n'y a eu que deux échecs locaux dans l'ensemble de la cohorte. Avec un suivi médian d'environ 3 ans, seuls cinq patients ont eu des effets tardifs, tous légers. L'utilisation de techniques de traitement qui réduisent la dose aux structures normales, telles que l'IMRT, l'IORT, l'IOHDR et les protons, devrait améliorer les résultats fonctionnels (Puri et al. 2006).^[101] Un groupe d'essai clinique international étudiant 59 enfants a également constaté que la radiothérapie augmentait la survie (Defachelles et al. 2009).^[102] Eux et d'autres soutiennent le concept selon lequel malgré les préoccupations concernant les effets tardifs, le contrôle local devrait être l'objectif des patients RMS quel que soit leur âge afin de maximiser les chances de survie à long terme et l'utilisation de la radiothérapie est nécessaire pour maximiser les chances de guérison. La réticence à irradier de très jeunes enfants s'étend même aux patients traités selon le protocole. Dans une étude examinant spécifiquement le non-respect des recommandations du protocole de radiothérapie de l'IRS I à IV, 55% des patients présentant des récidives au lit opératoires n'ont pas reçu le rayonnement prévu (Million et al. 2010).^[103] Les trois quarts des enfants meurent lorsque la maladie loco-régionale n'est pas contrôlée, ce qui souligne l'importance de la radiothérapie pour de nombreux patients.

e. Place de la curiethérapie [77]

La curiethérapie joue un rôle fondamental dans la prise en charge du RMS grâce à ses caractéristiques balistiques liées en particulier à un gradient de dose extrêmement élevé. La curiethérapie peut ainsi être préférée à la radiothérapie externe. Elle peut aussi être considérée dans certaines localisations tumorales comme une alternative à une chirurgie mutilante : la curiethérapie est proposée dans les tumeurs du vagin, en évitant une colpectomie et/ou une hystérectomie, dans les tumeurs vésico-prostatiques, en permettant la conservation de la prostate et de la vessie.

Les indications de la curiethérapie reposent sur l'accessibilité, la taille de la tumeur et la proximité de certains organes à risque. Le volume implanté est le reliquat tumoral résiduel après chimiothérapie. Afin d'optimiser la balistique, il est important que le curiethérapeute examine l'enfant dès la phase diagnostique.

La curiethérapie s'adresse essentiellement à des tumeurs de taille inférieure à 40 à 50 mm dans leur plus grand axe. Les indications de la curiethérapie dépendent également de la proximité de certains organes à risque, comme la vessie, le rectum. Enfin, la curiethérapie peut être associée à une chirurgie avec mise en place en per-opératoire des vecteurs destinés à l'irradiation.

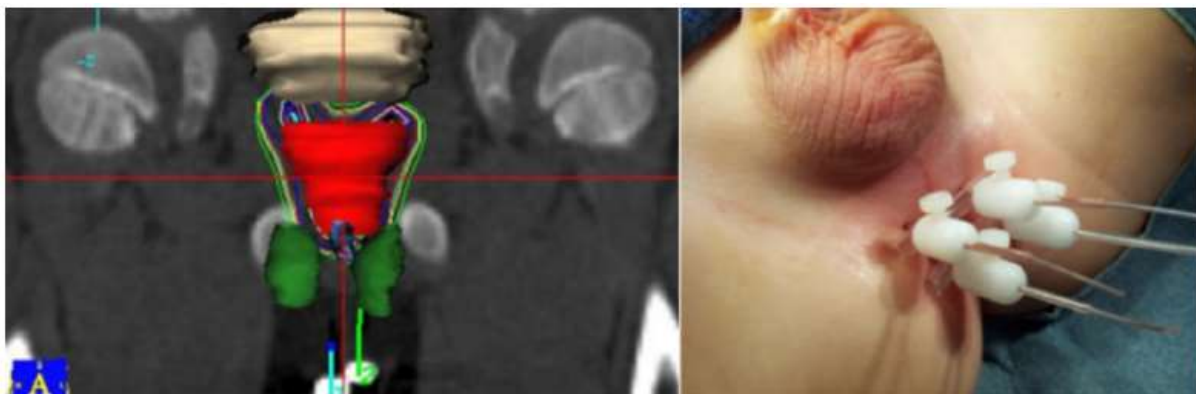


Figure 39 : Curiethérapie interstitielle pour un RMS prostatique et distribution de dose 3D avec imagerie par tomodensitométrie.[77]

2. Effet secondaires thérapeutiques

2.1. Complication de la radiothérapie

a. Complications aiguës

Dépend du site tumoral primaire irradié

La toxicité en cours de traitement est essentiellement marquée par la survenue de :

- En cas d'irradiation tête et cou : radiodermites, radiomucites, dysphagies, agueusie.
- En cas d'irradiation thoracique : radiodermite, œsophagite, pneumopathie aiguë...
- En cas d'irradiation abdominale : la toxicité en cours de traitement est essentiellement marquée par la survenue d'un syndrome gastro-intestinal avec des nausées $\pm$ vomissements, des coliques intestinales ainsi que des diarrhées.
- En cas d'irradiation pelvienne : radiodermite, radiomucite, cystite aiguë

b. Complications tardives

➤ Effets dus à l'irradiation de la tête et du cou

Plusieurs études ont examiné les effets tardifs du RMS de la tête et du cou.

L'irradiation du visage s'est avérée causer des déficits de croissance des tissus mous et des os. Une relation dose-réponse a été trouvée pour l'asymétrie des tissus mous à environ 34 Gy et pour les os à environ 46 Gy, mais des doses aussi faibles que 4 Gy ont provoqué des modifications des tissus mous.

Un calendrier pour le type d'effet tardif et le moment de l'occurrence montre que de nombreux effets ne se produisent que 5 ans après le traitement et que certains mettent des décennies à se manifester.

Dans l'étude beaucoup plus vaste de 213 patients (l'âge médian au diagnostic était de 5 ans) traités selon les protocoles IRS-II et III entre 1978 et 1987, 77% des patients avaient un ou plusieurs problèmes au cours de la durée médiane de suivi de 7 ans. Quarante-huit pour cent avaient une croissance staturale inférieure à la normale, qui est généralement considérée comme le résultat d'une irradiation hypophysaire. Beaucoup de ces patients ont reçu des injections d'hormone de croissance, ce qui a aidé à restaurer la croissance. Les patients de moins de 10 ans au moment du diagnostic étaient plus de deux fois plus susceptibles d'avoir une croissance réduite que ceux âgés de 10 à 14 ans.

Il a été noté qu'il n'y avait pas de relation dose-réponse et que tous les patients ayant reçu plus de 40 Gy dans leur hypophyse ne sont pas devenus déficients en hormone de croissance. Environ un tiers avait des problèmes dentaires, notamment des dents malformations dentaires. Des troubles de la vision et des cataractes ont été notés chez environ 20% des patients. Une perte auditive a également été observée, bien qu'une grande partie de celle-ci puisse être attribué à une chimiothérapie contenant du cisplatine. Des complications rétinienues en fonction du pourcentage de rétine recevant une dose pour les sarcomes nasaux, para-nasaux et périorbitaires adultes ont été rapportées. Les rétines qui ont développé des complications tardives ont reçu des doses comprises entre 54 et 75 Gy et plus de la moitié de celles qui ont reçu plus de 50 Gy à plus de 60% de la rétine ont développé de graves complications rétinienues. Aucun patient ayant reçu moins de 50 Gy sur la rétine n'a développé de complications rétinienues (Takeda et al. 1999).

➤ **Effets dus à l'irradiation des extrémités**

Des effets tardifs ont été observés chez les patients et comprenaient une atrophie, une fibrose, des anomalies de la croissance osseuse, une altération de la

fonction des extrémités, un œdème et des lésions nerveuses périphériques.

➤ Irradiation de la région orbitaire

Les effets tardifs les plus fréquents sont la sécheresse oculaire, la vision altérée dans l'œil traité, la cataracte, la ptose et l'hypoplasie orbitaire.

➤ Irradiation du système génito-urinaire

Les effets tardifs du traitement dans ces sites pour les filles et les garçons sont courants et peuvent être graves.

Dans une revue de 26 patientes traitées pour RMS pelvienne traitées avant 1997, 22 ont reçu une radiothérapie. Des effets tardifs sont survenus chez 24 patients, dont 23 avaient des effets de grade 3 ou 4. Les effets tardifs de grade 3–5 les plus courants étaient l'insuffisance ovarienne, le retard pubertaire, la sténose intestinale, la fibrose défigurante, l'ablation de l'utérus, la sténose vaginale, la fistule, l'infection rénale aiguë, l'obstruction urinaire et l'ablation de la vessie. Des effets endocriniens tardifs ont été observés chez 77% ; GI, 69% ; musculo-squelettique, 69% ; gynécologique, 58% ; rénal, 54% ; et psychologique, 38%. Aucune preuve n'a été trouvée d'une association entre l'âge au moment du diagnostic (moins de 3 ans par rapport à plus de 3 ans) et le nombre d'effets tardifs (Spunt 2005).

Pour les patients atteints de sarcomes de la vessie ou de la prostate, L'incontinence et le dysfonctionnement sexuel après le traitement dépendent bien sûr du type de chirurgie pratiquée et dans une certaine mesure du type et de la durée de la chimiothérapie, mais le retard de croissance et la fibrose de la vessie et de la prostate chez les enfants irradiés sont pires que ceux qui ne reçoivent pas de radiothérapie. (Yeung et al. 1994). Chez 109 enfants atteints de RMS de la vessie ou de la prostate, 39 procédures opératoires ont été nécessaires pour ceux recevant une chimiothérapie plus radiothérapie, contre seulement 6 pour les patients non irradiés. Trente des 38

patients qui n'avaient pas d'altération de la fonction vésicale ont été irradiés à une dose médiane de 41 Gy (intervalle de 8 à 60 Gy), mais 13 des 14 patients atteints de dysfonctionnement de la vessie ont reçu environ la même dose médiane. Une absence similaire de dose-réponse a été observée pour le développement pubertaire. Treize des 17 patients au développement normal ont reçu à peu près la même dose médiane de 45 Gy que 7 ou 7 patients avec un développement anormal. Une hématurie est survenue à une dose médiane de 44 Gy (Raney et al. 1993). Il est à noter que 44 Gy pour l'ensemble de la vessie chez l'adulte ne provoqueraient généralement pas ce niveau de dysfonctionnement.

➤ Les seconds cancers

Les seconds cancers après le traitement des sarcomes été étudiée par Heyn et al. (1993) pour IRS I et II et par Spunt et al. (2001) pour IRS I à IV. L'incidence cumulée estimée des SM était de 1,7% à 10 ans et de 3,5% à 20 ans. Vingt-sept des 67 seconds cancers étaient des leucémies / lymphomes, 27 étaient des sarcomes des tissus mous ou des os (le sarcome ostéogénique était le plus fréquent) et 13 étaient d'autres cancers. Presque tous les seconds cancers se sont produits dans le champ de rayonnement. On s'attend à ce que l'incidence des seconds cancers dus à la radiothérapie diminuent en raison de réductions de la dose de radiothérapie chez les patients ayant une réponse initiale favorable à la chimiothérapie. On peut également émettre l'hypothèse que la réduction des marges (taille du champ) dans les nouvelles études par rapport à celles d'il y a 20 ans contribuera également à une réduction des SM.

2.2. Complications de la chimiothérapie

a. Complications générales [104]

Les agents chimiothérapeutiques peuvent détruire les cellules cancéreuses, mais ils peuvent également détruire les cellules saines. Les dommages aux cellules saines peuvent provoquer des effets secondaires. Différents tissus et cellules du corps réagissent différemment à la chimiothérapie. Les médicaments chimiothérapeutiques affectent les cellules en croissance et en division actives, telles que les cellules sanguines de la moelle osseuse, les cellules de la bouche et du tube digestif et les cellules des follicules pileux. Les complications les plus communément retrouvés sont les suivants :

- La fatigue
- La perte de cheveux
- Ecchymoses et saignements dues à une diminution des taux de plaquettes.
- Infections dues à une diminution des taux de globules blancs (neutropénie ou leucopénie).
- Une anémie qui peut être responsable de pâleur, essoufflement et étourdissements
- Inflammation des muqueuses à type de mucosite
- Nausées et vomissement, constipation, diarrhée et perte d'appétit.
- Neuropathies périphériques, engourdissements, picotements et douleurs.
- Sécheresse cutanée et dépigmentation de la peau
- Diminution de la libido et/ou fertilité

b. Complications spécifiques des drogues utilisées :

Vincristine : Les principaux effets secondaires de la vincristine concernent le système nerveux central. ^[105] La neurotoxicité de la vincristine peut prendre plusieurs formes. Une neuropathie périphérique symétrique survient chez pratiquement tous les patients qui reçoivent de la vincristine. La neuropathie périphérique est liée à la dose et généralement réversible avec l'arrêt du médicament. Elle se présente généralement sous forme de paresthésies et de perte des réflexes tendineux profonds. Cela peut évoluer vers une douleur osseuse atroce, une faiblesse musculaire, une chute du pied ou du poignet et même une quadriparésie. ^[106]

Ifosfamide : Les effets secondaires les plus fréquents de l'Ifosfamide concerne le système nerveux à type de confusion, d'hallucinations visuelles, ataxie cérébelleuse et convulsions. La néphrotoxicité est elle aussi très répandue chez les patients traités par Ifosfamide responsable de néphropathie chronique. ^[107]

Actinomycine D : est responsable le plus souvent de vomissement, leucopénie, ulcération de la bouche, rash cutanée, alopécie, douleurs et érythème du site d'injection. ^[108]

Etoposide : peut être responsable d'anémie, leuco-cytopénie et de thrombopénie. ^[109]

3. Les stratégies thérapeutiques

3.1 Protocole SIOP

a. SIOP MMT 84 [110]

L'étude MMT 84 réalisée entre Janvier 1984 et Décembre 1988 sur des patients âgés de 3 mois à 18 ans. Elle avait comme objectif :

- Améliorer la survie des patients atteints de RMS
- Réduire les effets indésirables du traitement par la restriction des indications de la chirurgie et de la radiothérapie après une bonne réponse à la chimiothérapie.

La stratégie thérapeutique de cette étude a divisé les patients en 5 groupes chaque groupe a reçu un protocole propre à lui :

Groupe 84.1 : Les patients qui ont bénéficié d'une exérèse complète de la tumeur stade I.

Groupe 84.2 : Les patients stade II avec résection complète de la tumeur ou tout patient avec un résidu microscopique après résection.

Groupe 84.3 : Patients avec résidu macroscopiques stade I-II ou les patients stade III avec métastase ganglionnaire indépendamment du stade chirurgical.

Groupe 84.4 : Patients atteint de RMS paraméningé de haut risque âgé de 5 ans ou plus.

Groupe 84.5 : Patients atteints de RMS paraméningé de haut risque âgé de moins de 5 ans.

La stratégie thérapeutique pour tous ces groupes était la suivante :

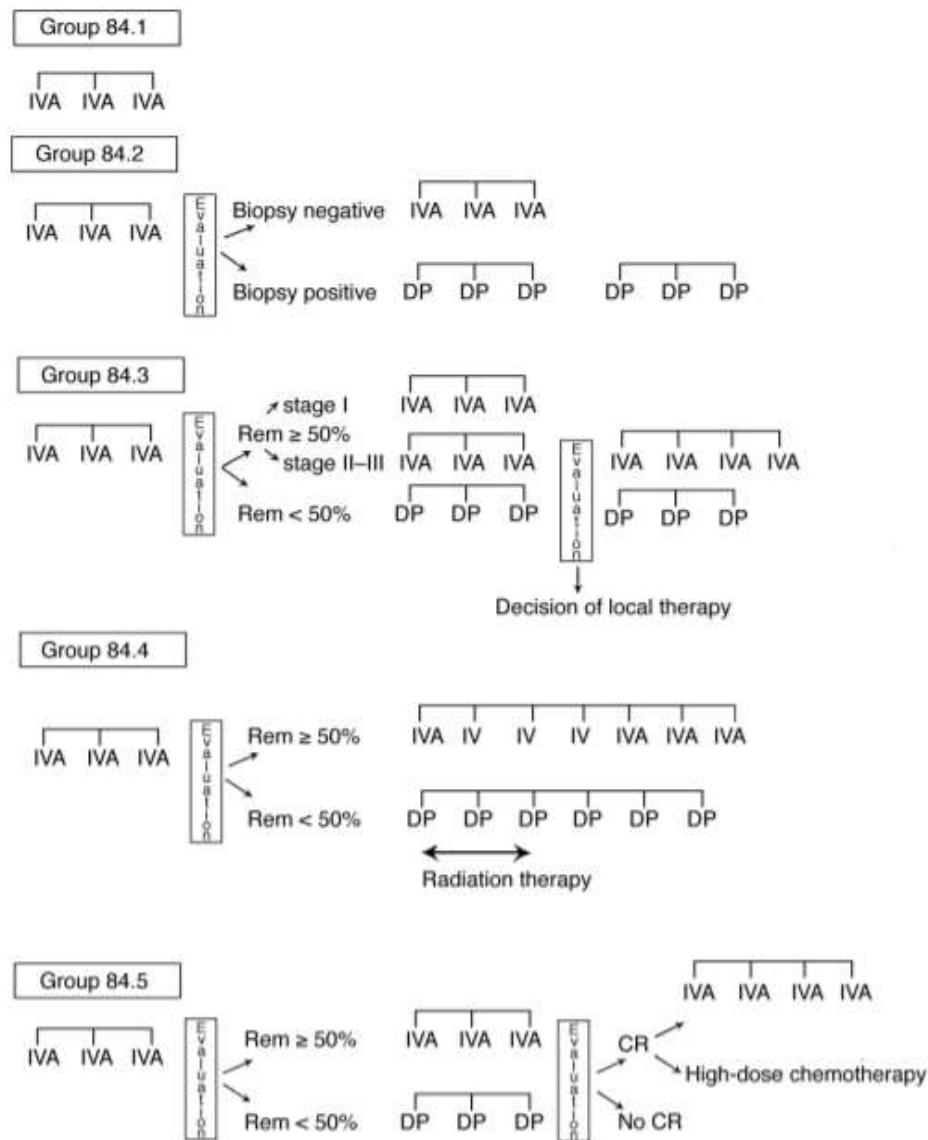


Figure 40 : Stratégie thérapeutique SIOP MMT 84 pour chaque groupe de patients.[110]

b. SIOP MMT 89 [111]

L'étude MMT 89 réalisée entre Janvier 1989 et Décembre 1995 sur des patients atteints de RMS depuis la naissance jusqu'à 18 ans. L'objectif principal de cette étude était d'améliorer les résultats des enfants atteints de rhabdomyosarcome non métastatique et réduire l'utilisation systématique du traitement local.

La stratégie thérapeutique de cette étude a divisé les patients en 6 groupes chaque groupe a reçu un protocole propre à lui :

Groupe 89.1 : Les patients qui ont bénéficié d'une exérèse complète de la tumeur stade I.

Groupe 89.2 : Les patients avec RMS localisé incomplètement réséqué ou RMS localement invasive mais complètement réséqué. Le RMS a une localisation favorable.

Groupe 89.3 : Les patients avec RMS localisé complètement réséqué ou RMS localement invasive mais incomplètement réséqué. Le RMS a une localisation défavorable.

Groupe 89.4 : Les patients âgés de plus de 03 ans avec un RMS paraméningé stade I ou II.

Groupe 89.5 : Tout patient avec métastases ganglionnaires.

Groupe 89.6 : Les patients âgés de moins de 03 ans avec un RMS paraméningé

La stratégie thérapeutique pour tous ces groupes était la suivante :

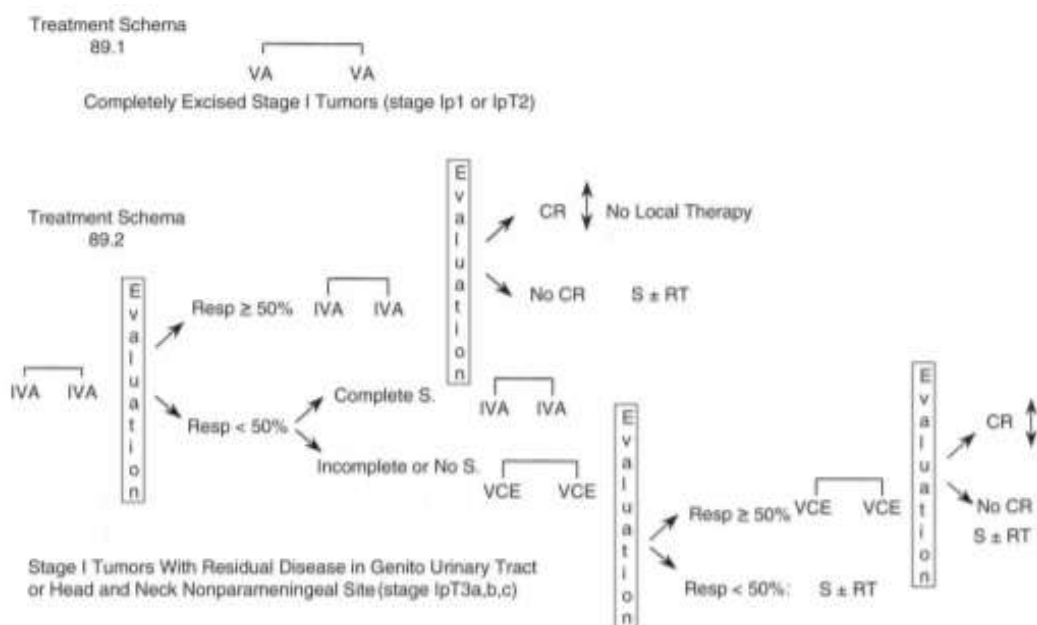


Figure 41 : Stratégie thérapeutique SIOP MMT89 du groupe 1 et 2 [111]

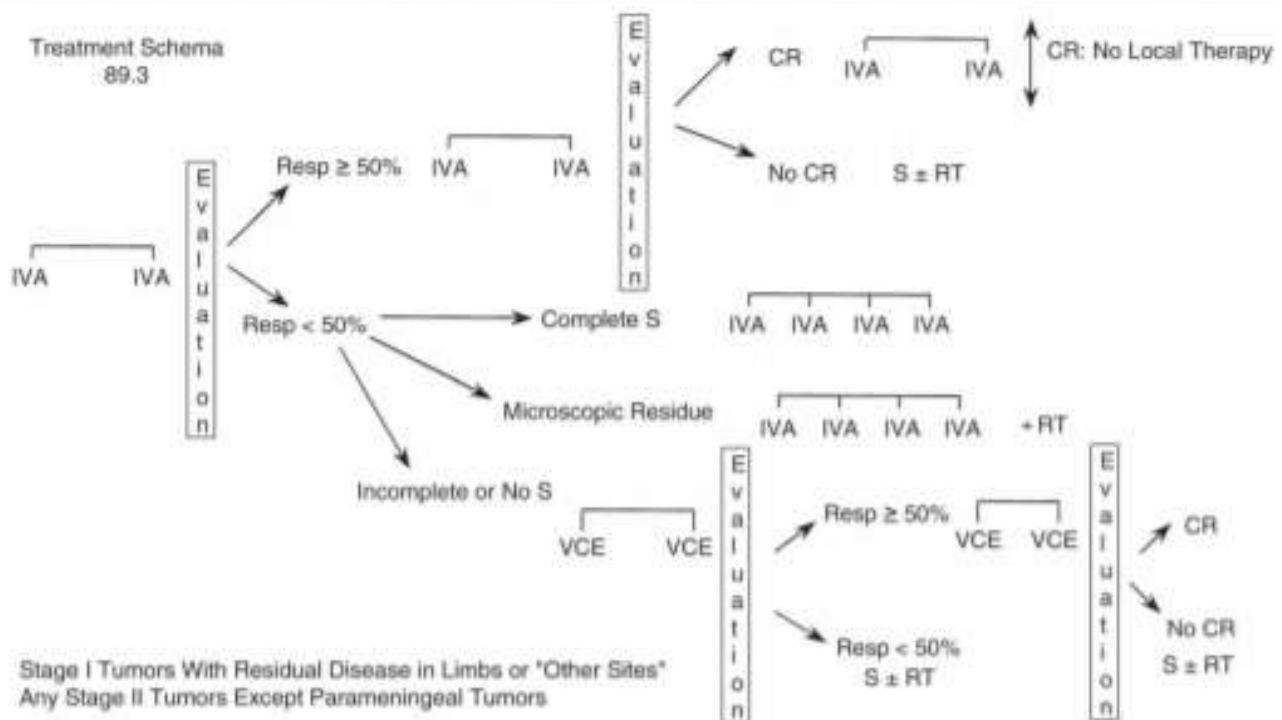


Figure 42 : Stratégie thérapeutique SIOF MMT 89 du groupe 89.3 [111]

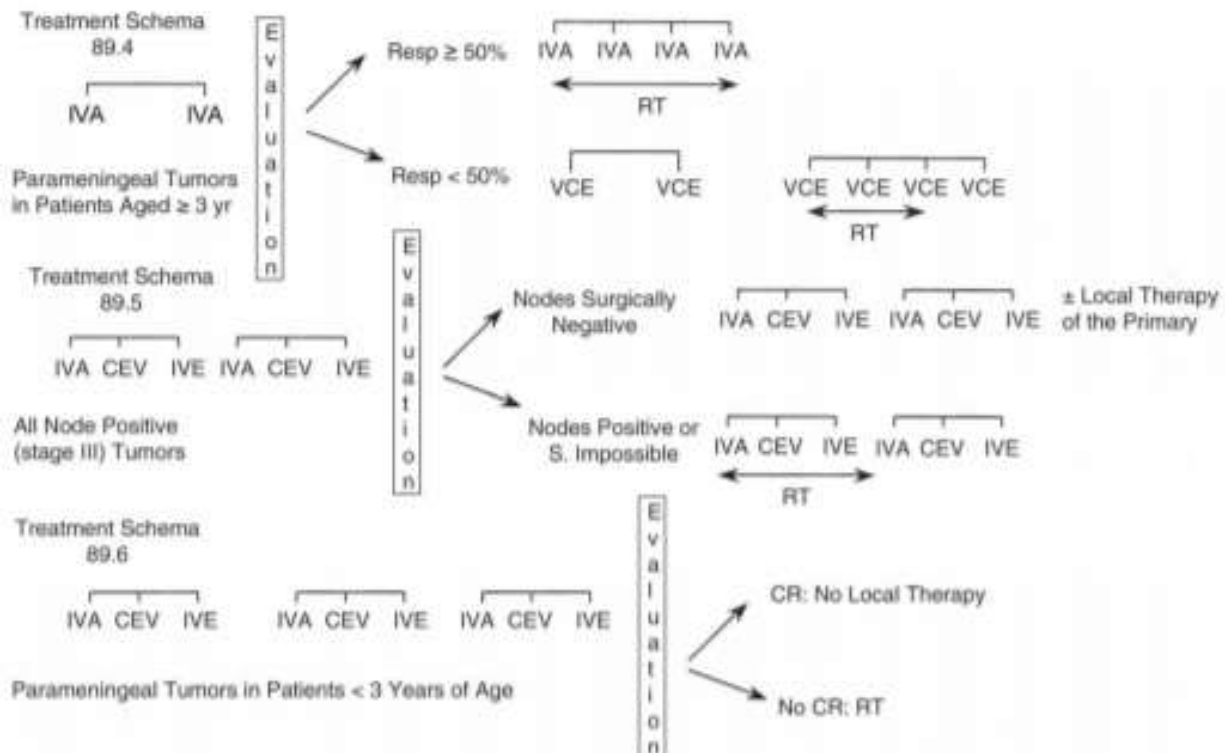


Figure 43 : Stratégie thérapeutique SIOF MMT 89 des groupes 4,5 et 6 [111]

c. SIOP MMT 95 [112]

L'étude MMT 95 réalisée entre Juillet 1995 et Juin 2003 sur des patients atteints de RMS âgés de 6 mois jusqu'à 18 ans. L'objectif principal de cette étude était d'explorer l'avantage de survie pour une stratégie de chimiothérapie intensifiée.

Les patients assignés au hasard à une chimiothérapie à base d'IVA et qui n'ont pas obtenu au moins une réponse partielle après trois cures ont bénéficié d'une thérapie de seconde ligne en utilisant des médicaments de la combinaison de six médicaments, à l'exclusion de la Actinomycine D (cures alternées de Carboplatine/Epirubicine/vincristine et d'Ifosfamide/vincristine /Etoposide).

La résection chirurgicale au moment du diagnostic n'était encouragée que si elle pouvait être réalisée sans laisser de résidu tumoral et si elle permettait d'éviter d'importantes conséquences fonctionnelles ou esthétiques. Si l'excision primaire était marginale ou incertaine, la ré-excision primaire était envisagée si elle pouvait également être réalisée sans séquelles inacceptables. Les orientations fournies sur les opérations secondaires étaient qu'elles devaient, en règle générale, être prudentes, en anticipant le recours à la radiothérapie pour une maladie résiduelle. Toutefois, en particulier chez les jeunes enfants, il a été admis que les conséquences tardives d'une opération radicale pouvaient être moins inacceptables que celles après la radiothérapie. De même, la dissection radicale des ganglions lymphatiques n'était pas recommandée, sauf lorsque la radiothérapie est contre-indiquée.

La radiothérapie a été systématiquement administrée à la 9^{ème} semaine à tous les patients âgés de 3 ans atteints d'une maladie paraméningée et à tous les patients ayant obtenu une réponse partielle inférieure à 50 % avec une chimiothérapie à six médicaments. Sinon, elle était administrée à la 17^{ème} semaine uniquement à ceux qui restaient en réponse partielle après la chimiothérapie et la chirurgie. Lorsque la

radiothérapie était nécessaire sur le site primaire, le traitement était également administré aux ganglions précédemment atteints, quelle que soit la réponse à la chimiothérapie. La radiothérapie était administrée avec une marge standard par rapport au volume résiduel de la tumeur, sauf dans le cas des tumeurs paraméningées où le champ était défini comme le volume initial de la tumeur. La dose standard recommandée était de 45 Gy avec des fractions quotidiennes de 1,8 Gy avec la possibilité d'une augmentation à 5 Gy (10 Gy pour la maladie résiduelle macroscopique). La curiethérapie a été utilisée dans un petit nombre de cas hautement sélectionnés dans des institutions ayant l'expertise appropriée.

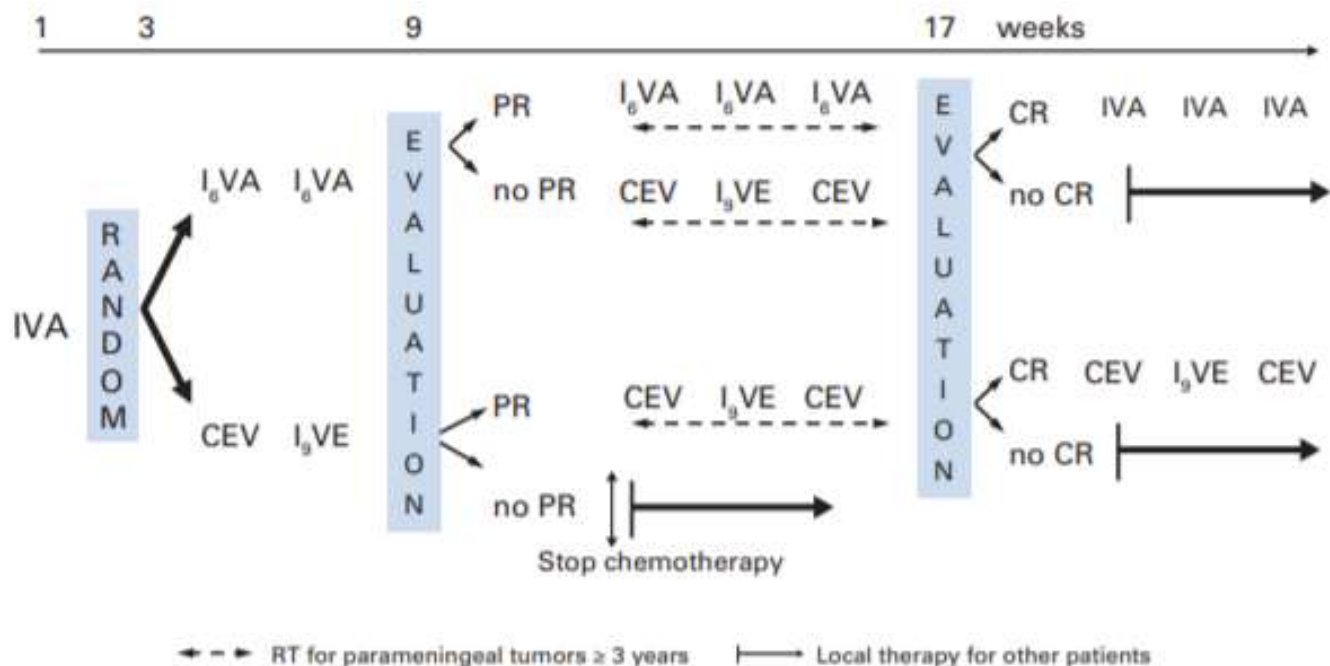


Figure 44 : Stratégie thérapeutique de l'étude SIOP MMT 95 [112]

3.2 Protocole EpSSG RMS 2005 [78]

Les patients de cette étude sont subdivisés en fonction des facteurs de risque qui sont ressortis des analyses des études européennes antérieures. Une nouvelle stratification a été développée en tenant compte de l'histologie (ERMS vs ARMS), site de la tumeur, la taille, l'atteinte ganglionnaire et l'âge du patient.

Selon leur profil de risque, quatre groupes ont été identifiés : Risque faible, risque standard, risque élevé et risque très élevé. Différents objectifs et plans de traitement ont été élaborés pour chaque groupe

a. Groupe Risque bas

Le traitement consiste en 8 cures de Vincristine et d'Actinomycine D (VA) séparées par une période de repos de 3 semaines. La vincristine hebdomadaire sera administrée entre les cycles 1 et 2, 3 et 4, 5 et 6, 7 et 8. La durée totale de la chimiothérapie est de 22 semaines. Les patients ne reçoivent pas de radiothérapie et aucune chirurgie n'est nécessaire après la chirurgie initiale.

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

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

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

Figure 45 : Prise en charge des RMS de bas risque selon le protocole EpSSG RMS 2005

b. Groupe risque standard

➤ Sous-groupe B :

Le traitement comprend 4 cycles d'Ifosfamide, Vincristine et Actinomycine D (IVA) puis pas 5 cycles de Vincristine et d'Actinomycine D (VA). La durée totale du traitement de la chimiothérapie est de 25 semaines. Ces patients sont en rémission après l'intervention chirurgicale initiale et ne recevront donc plus de traitement local (pas de RT ni de chirurgie second look).

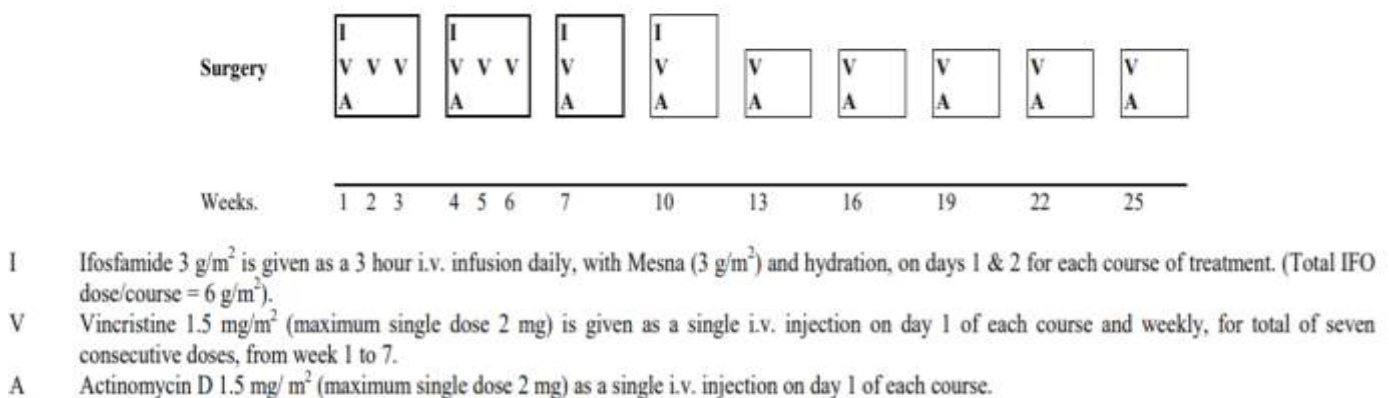
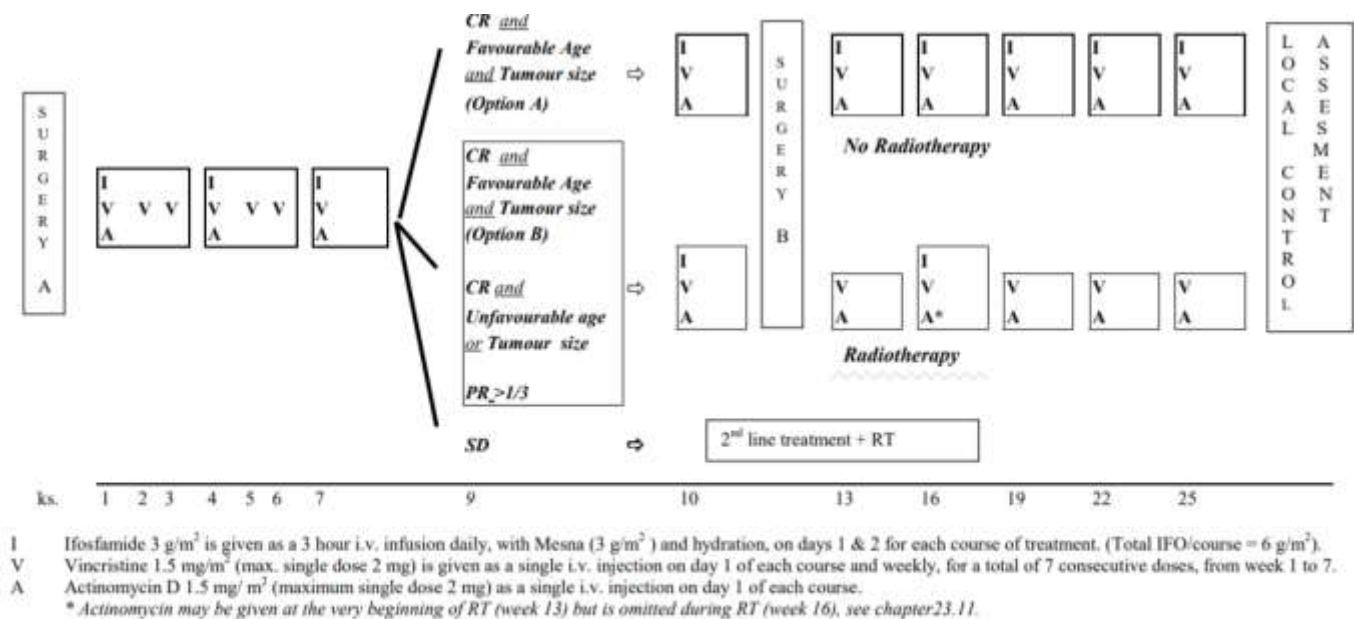


Figure 46 : Prise en charge des RMS du groupe de risque standard sous-groupe B
selon le protocole EpSSG RMS 2005

➤ Sous-groupe C

Le traitement comprend 5 cures d'IVA et 4 cures de VA $\pm$ Ifosfamide. Le traitement local par radiothérapie sera démarré à la 13^{ème} semaine avec une dose comprise entre 36 Gy et 50.4 Gy.



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

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

Figure 47 : Prise en charge des RMS du groupe de risque standard sous-groupe C selon le protocole EpSSG RMS 2005

➤ Sous-groupe D

Le traitement comprend 9 cures d'IVA. Le traitement local par chirurgie et radiothérapie sera administré à la 13^{ème} semaine.

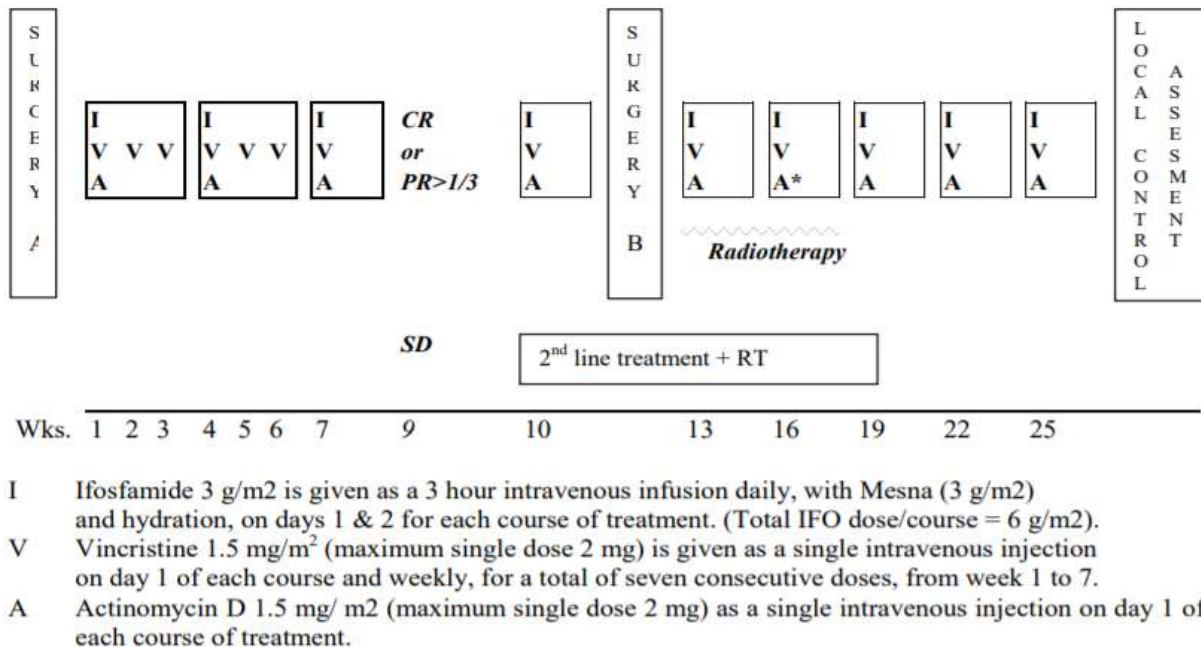


Figure 48 : Prise en charge des RMS du groupe de risque standard sous-groupe D selon le protocole EpSSG RMS 2005

c. Groupe haut risque

Le traitement des groupes de risque élevé comprend 2 stratégies :

- Administration de 4 cures d'IVA seule avant évaluation de la réponse et ajouter 5 cures d'IVA avec traitement locale à base de radiothérapie à la 13^{ème} semaine. Le patient peut bénéficier d'une chirurgie après première ligne de chimiothérapie si les chirurgiens jugent la tumeur opérable.
- Administration de 4 cures d'IVA avec Doxorubicine avant évaluation de la réponse et ajouter 5 cures d'IVA seule avec traitement locale à base de radiothérapie à la 13^{ème} semaine. Le patient peut bénéficier d'une chirurgie après première ligne de chimiothérapie si les chirurgiens jugent la tumeur opérable.

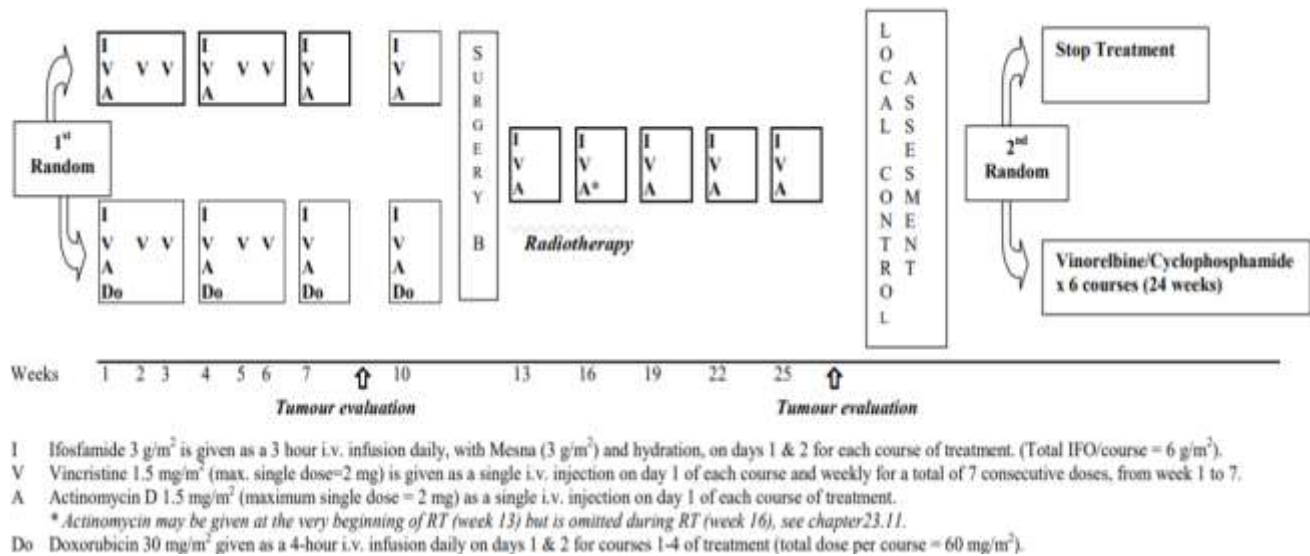


Figure 49 : Prise en charge des RMS du groupe de risque élevé selon le protocole

EpSSG RMS 2005

d. Groupe très haut risque

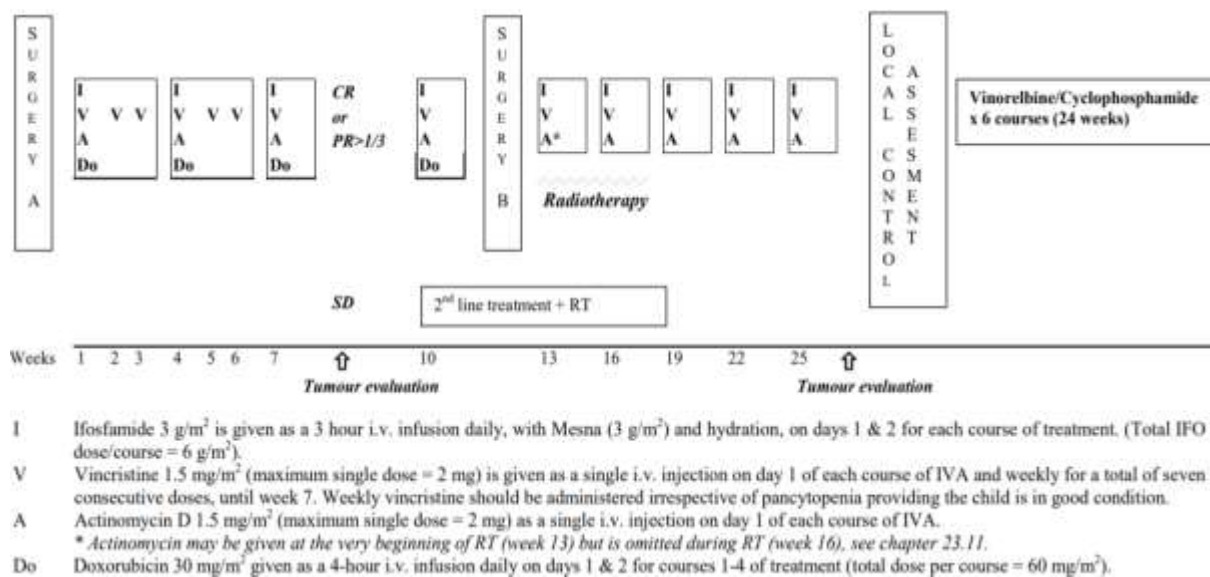


Figure 50 : Prise en charge des RMS du groupe de risque très élevé selon le protocole

EpSSG RMS 2005

Risk	Histology	Age (years)	Nodal involvement	Tumor site	Tumor size (cm)	IRS group	Treatment
Low	eRMS	<10	N0	Any	≤5	I	VA × 22 weeks
Standard	eRMS	≥10	N0	Favorable	>5	I	IVA × 12 weeks + VA 14 weeks NO RT
	eRMS	Any	N0	Favorable	Any	II–III	IVA × 9 weeks + (IVA × 4 weeks + VA × 8 weeks + RT) OR (IVA × 12 weeks + NO RT)
	eRMS	<10	N0	Unfavorable	≤5	II–III	IVA × 27 weeks + RT
High	eRMS	≥10	N0	Unfavorable	>5	II–III	IVA × 27 weeks + (vinorelbine + cyclophosphamide) × 24 weeks
	eRMS	<10	N1	Favorable	≤5	I–III	IVA × 27 weeks + (vinorelbine + cyclophosphamide) × 24 weeks
	aRMS	Any	N0	Any	Any	Any	IVA × 27 weeks + (vinorelbine + cyclophosphamide) × 24 weeks
Very high risk	aRMS	Any	N1	Any	Any	Any	IVADo × 12 weeks + IVA × 15 weeks + (vinorelbine + cyclophosphamide) × 24 weeks

Tableau 30 : Tableau résumant la prise en charge du RMS selon le protocole EpSSG

RMS 2005

3.3 Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)

En raison de la rareté relative de cette affection, trois groupes qui travaillent sur les cancers pédiatriques se sont rejoints en 1972 : le Children's Cancer Study Group, le Pediatric divisions of the south west oncology group et le Cancer and Acute leukemia group B ; pour créer l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRSG), dont les protocoles forment maintenant l'exemple du traitement moderne du rhabdomyosarcome dans les Etats-Unis. Avec les différentes modalités de thérapies combinées (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie), la survie moyenne des enfants malades s'est spectaculairement améliorée en passant de 25% avant 1970 à 75% en 2001 (IRSG Iv).^[32] Jusqu'à maintenant, l'IRSG a conçu, conduit, et analysé quatre épreuves consécutives (IRS-I : de 1972 à 78 ; IRS-II : de 1978 à 84 ; IRS-III : de 1984 à 91 et IRS-IV : de 1991 à 97).

L'étude IRS II^[79;80] ne montre pas de bénéfice à l'irradiation post chirurgicale des tumeurs du groupe I en complément à une chimiothérapie de type VAC. Pour celles du groupe II, une chimiothérapie VA pendant un an est aussi efficace que le VAC quand

elle est combinée à la radiothérapie ; pour les groupes III et IV, l'adjonction de l'adriamycine au VAC n'apporte pas de bénéfice supplémentaire aux patients qui ont une irradiation étendue.

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

L'IRS3 a proposé les stratégies thérapeutiques suivantes : histologie favorable, groupe I : vincristine, actinomycine pendant un an ; histologie favorable, groupe II : VA pendant un an +radiothérapie versus VA+ adriamycine pendant un an avec radiothérapie locale dans les deux bras pour évaluer l'effet de l'adriamycine ; histologie favorable, groupe III et IV : VAC-cisplatine versus VAC+cisplatine+VP16 avec irradiation dans tous les cas ; groupes I et II à histologie défavorable : ils sont traités par adria-VAC et cisplatine puis radiothérapie versus IRS I (VAC + radiothérapie). Les résultats de cette étude ont montré, pour les groupes à histologie favorable : -pour les groupes I, les résultats du VA pendant un an sont aussi bons que ceux du VAC ou du VA de l'IRS II; pour les groupes II, l'addition de l'adriamycine au protocole vincristine-actinomycine n'améliore pas les résultats obtenus; pour le groupe III, l'addition du cisplatine ou de l'association cisplatine et Etoposide n'apporte aucune amélioration par rapport au VAC; dans le groupe IV, aucun protocole n'a amélioré le taux de réponses complètes ou de rémissions globales obtenu avec le VAC standard; pour les tumeurs à

histologie défavorable groupe I et II: l'administration du cisplatine améliore la survie de manière significative (survie sans récurrence (SSR) à 71% versus 59%).^[72]

Les objectifs thérapeutiques principaux de l'IRS IV étaient de comparer l'efficacité de trois régimes de drogue [vincristine, actinomycine, cyclophosphamide (VCA) ; vincristine, actinomycine, Ifosfamide (VAI) ; vincristine, Ifosfamide, Etoposide (VIE) aussi bien que deux types de radiothérapie (conventionnelle et hyperfractionnée). La survie sans récurrence à trois ans (SSR) et le taux de survie global pour le RMS étaient de 77% et 86%, respectivement.^[54] L'étude a démontré que le VAC était autant efficace que les thérapies basées sur l'Ifosfamide. Les patients avec les tumeurs para testiculaires du groupe I ont reçu seulement la thérapie VA. La SSR estimée était de 81% à 3 ans. Treize des 19 rechutes étaient locales ou régionales, avec un taux élevé de rechute pour les patients plus de 10ans, indiquant la nécessité du prélèvement des ganglions lymphatiques dans ce groupe.^[81] La SSR globale pour les patients inscrits sur IRS-IV n'a pas différé de celle vue dans l'IRS III. La SSR a été améliorée pour ceux avec les tumeurs embryonnaires ($P = 0.02$), mais pas pour ceux avec des RMSA. L'amélioration a été limitée à certains sous-groupes de tumeurs embryonnaires, y compris ceux qui étaient résécables, les tumeurs de la tête et du cou du groupe III, les tumeurs génito-urinaires (excepter la localisation vessie prostate), et les tumeurs du groupe I ou II à sites défavorables.^[82] Plus tard, l'IRS a exécuté un essai pilote de l'intensité d'alkylants à haute dose. Cette épreuve n'a montré aucun avantage par rapport au cyclophosphamide à haute dose.^[83]

VIII. Survie et facteurs pronostiques

1. Les facteurs pronostiques

Le pronostic des patients atteints de RMS dépend de nombreux facteurs. Le type histologique embryonnaire est considéré comme facteur de bon pronostique, le site primitif orbitaire, de la région de la tête et du cou non paraméningée et la localisation génito-urinaire (à l'exception de la vessie et de la prostate) sont eux aussi des facteurs de bon pronostique. De plus, l'absence de métastases à distance au moment du diagnostic, l'ablation macroscopique complète de la tumeur et une taille tumorale inférieure ou égale à 5cm sont en faveur d'un bon pronostique. L'âge inférieur à 10 ans est un facteur de bon pronostique.^[87,88]

La taille tumorale est un facteur pronostique très important du RMS et joue un rôle majeur lorsqu'il faut classer le patient dans un groupe de risque.^[89] Le groupe clinique a été également identifié comme l'un des plus importants prédictors d'échec du traitement et de rechute tumorale.^[42,87] Tous ces facteurs sont devenus importants pour choisir la prise en charge adéquate en prenant en compte le groupe de risque.

Les patients du groupe I ont en général un bon pronostic de survie, et les études actuelles visent à diminuer et à alléger les thérapies utilisées pour traiter ce groupe de patients.

Pour les patients du groupe II, des études ont démontré que le type histologique alvéolaire, l'apparition de la tumeur dans un site primitif défavorables, la présence de résidu tumorale en post-chirurgicale et la présente de métastases ganglionnaires est synonyme d'un mauvais pronostique pour ce groupe de patients. Le pronostic global pour les patients du groupe II se traduit par une survie globale de 85%, ce qui indique que les stratégies thérapeutiques ont aidé à obtenir une survie sans échec.^[90]

Les patients du groupe III sont des patients ayant subi une biopsie seule ou une résection chirurgicale incomplète avant le traitement par chimiothérapie ou radiothérapie. Les prédictors de survie sans échec chez les patients du groupe III comprennent la taille tumorale inférieurs ou égal à 5cm, la tumeur dont le site primitif est l'orbite ou de la vessie/prostate, et la stadification TNM équivalente aux tumeurs T1 N0 M0. Comme la radiothérapie est importante pour le contrôle du RMS chez les patients du groupe III, l'incidence de l'échec local a été comparée en fonction de différentes doses de radiothérapies (42.5 Gy vs 42.5–47.5 Gy vs 47.5 Gy) et n'était pas significativement différent.^[91]

Environ 15% des patients atteints de RMS présentent des métastases au moment du diagnostic, ces patients font partis du groupe IV. Les patients de ce groupe présentent de mauvais résultats malgré l'utilisation de traitements multimodaux agressifs. Les résultats parlent d'une réponse tumorale complète chez 25% de ces patients 3 ans après le diagnostic.

Un recensement des facteurs pronostiques et des résultats pour les enfants et adolescents atteints de RMS métastatique dans l'IRS IV a révélé que la survie globale à 3 ans et la survie sans échec étaient améliorées s'il y'avait deux sites métastatiques ou moins et si l'histologie de la tumeur était de type embryonnaire. ^[72,53]

Des études ont montré que le délai avant la rechute avait une influence

significative sur le pronostic des rechutes du RMS. Il influence la survie indépendamment d'autres caractéristiques, telles que le type de la rechute, le type histologique, le site de la tumeur, la durée du traitement primaire ou l'irradiation lors de la prise en charge. [88]

<u>Les Facteurs Pronostiques</u>	
<u>Le Sexe</u>	Masculin
	Féminin
<u>L'âge</u>	[0–4 ans]
	[5–9 ans]
	[10–15 ans]
<u>La Taille Tumorale</u>	≤ 5cm
	> 5 cm
<u>La Localisation Primitive</u>	Tête et cou : PM
	Tête et cou : Non PM
	Orbite
	Membres
	Génito-urinaire : Vessie et Prostate
	Génito-urinaire : Non Vessie/Prostate
	Autres
<u>Type Histologique</u>	Embryonnaire
	Alvéolaire
<u>Atteinte Ganglionnaire</u>	Absente
	Présente
<u>Stade IRSG</u>	IRS I
	IRS II
	IRS III
	IRS IV
<u>Groupe de risque</u>	Bas Risque
	Risque Standard
	Haute Risque
	Très Haut Risque

Tableau 31 : Résumé des différentes variables prises en compte dans les facteurs pronostiques [114]

2. La survie

a. Survie selon l'âge et le sexe

Selon une étude menée par Ognjanovic et al.^[9] sur 987 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon l'âge des patients et leurs sexes étaient :

- Les patients de sexe masculin avaient une survie estimée à 64.6% et les patients de sexe féminin avaient une survie de 58%
- La survie pour les tranches d'âges [0-4], [5-9], [10-14] et [15-19] était de 70.5%, 60.2%, 59.3% et 46.6% respectivement.
- Selon cette étude le sexe du patient n'a pas d'effet significatif sur la survie globale. Cependant, l'âge du patient joue un rôle important sur la survie, il est clair selon les résultats de cette étude que l'âge jeune du patient est un facteur de bon pronostic.

Selon une étude menée par Perez et al.^[11] sur 1544 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon l'âge des patients et leurs sexes étaient :

- Les patients de sexe masculin avaient une survie estimée à 61% et les patients de sexe féminin avaient une survie globale de 58%
- La survie pour les tranches d'âges [0-4], [5-9], [10-14] et [15-19] était de 74%, 67%, 51% et 44% respectivement.
- Selon cette étude le sexe du patient n'a pas d'effet significatif sur la survie globale. Cependant, l'âge du patient joue un rôle important sur la survie, il est clair selon les résultats de cette étude que l'âge jeune du patient est un facteur de bon pronostic.

Selon une étude menée par Pastore et al.^[10] sur 2017 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon l'âge des patients et leurs sexes étaient :

- La survie pour les tranches d'âges [0–4], [5–9] et [10–14] était de 65%, 68% et 55% respectivement.
- Selon l'âge du patient joue un rôle important sur la survie, il est clair selon les résultats de cette étude que l'âge jeune du patient est un facteur de bon pronostic.

Dans notre étude la survie sans récurrence selon la tranche d'âge était à 75 chez les moins de 5 ans, 50% chez la tranche d'âge des 5 à 9ans et 100% de survie chez les enfants de la tranche d'âge entre 10 et 14 ans. Notre étude ne rejoint les études sus citées dans la survie de la tranche d'Âge entre 10 et 14 et cela est sûrement dû au faible échantillon de notre série.

Concernant le sexe la survie sans récurrence dans notre étude chez les deux sexes était similaire 75%. Ces taux de survie sont meilleurs que ceux des études sus citées.

	La survie selon la tranche d'âge			
	[0–4]	[5–9]	[10–14]	[15–19]
Notre étude	75%	50%	100	–
Ognjanovic et al.[9]	70.5%	60.2%	59.3%	46.6%
Perez et al.[11]	74%	67%	51%	44%
Pastore et al.[10]	65%	68%	55%	–

Tableau 32 : La survie des études internationales selon la tranche d'âge des patients atteints de RMS comparées à la nôtre

	La survie selon le sexe du patient	
	Masculin	Féminin
Notre étude	75%	75%
Ognjanovic et al.[9]	64.6%	58%
Perez et al.[11]	61%	58%

Tableau 33 : La survie des études internationales selon le sexe des patients atteints de RMS comparées à la nôtre

b. Survie selon la taille tumorale

Selon une étude menée par Perez et al.^[11] sur 1544 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon la taille tumorale étaient :

- Les patients atteints de RMS avec une taille tumorale ≤ 5 cm avaient une survie de 74%
- Les patients atteints de RMS avec une taille tumorale > 5 cm avaient une survie de 54%

Dans une étude menée par Suman et al.^[93] sur 1843 enfant atteint de RMS les résultats de survie sans récurrence selon la taille tumorale étaient :

- Les patients atteints de RMS avec une taille tumorale ≤ 5 cm avaient une survie de 59%
- Les patients atteints de RMS avec une taille tumorale > 5 cm avaient une survie de 54%

Dans notre étude, la survie sans récurrence selon la taille tumorale a été comparée entre les tumeurs de moins de 5 cm et de plus de 5 cm. Cette comparaison a conclu à des taux similaires entre les deux tailles soit 75%. Les résultats de notre étude sont différents des études suscitées surtout en ce qui concerne les tumeurs de plus de 5cm. Cela est peut-être dû à la faible taille de notre échantillon.

	La survie selon la taille tumorale	
	≤5cm	>5cm
Notre étude	75%	75%
Perez et al.[11]	74%	54%
Suman et al.[93]	59%	54%

Tableau 34 : La survie des études internationales selon la taille tumorale du RMS comparées à la nôtre

c. Survie selon le type histologique

Selon une étude menée par Amer et al.^[7] sur 4787 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon le type histologique étaient :

- Les patients atteints de RMS embryonnaire avaient une survie estimée à 66.3%
- Les patients atteints de RMS alvéolaire avaient une survie estimée à 39.4%
- Selon cette étude il existe une grande différence de survie entre le RMS embryonnaire et le RMS alvéolaire ce qui signifie que le RMS alvéolaire est un mauvais pronostic pour la survie globale des patients.

Selon une étude menée par Ognjanovic et al.^[9] sur 987 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon le type histologique étaient :

- Les patients atteints de RMS embryonnaire avaient une survie estimée à 73.4%
- Les patients atteints de RMS alvéolaire avaient une survie estimée à 47.8%
- Selon cette étude il existe une grande différence de survie entre le RMS embryonnaire et le RMS alvéolaire ce qui signifie que le RMS alvéolaire est un mauvais pronostic pour la survie globale des patients.

Selon une étude menée par Pastore et al.^[10] sur 2017 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon le type histologique étaient :

- Les patients atteints de RMS embryonnaire avaient une survie estimée à 67%
- Les patients atteints de RMS alvéolaire avaient une survie estimée à 44%
- Selon cette étude il existe une grande différence de survie entre le RMS embryonnaire et le RMS alvéolaire ce qui signifie que le RMS alvéolaire est un mauvais pronostic pour la survie globale des patients.

Selon une étude menée par Perez et al.^[11] sur 1544 patients atteints de RMS les résultats de la survie sans récurrence selon le type histologique étaient :

- Les patients atteints de RMS embryonnaire avaient une survie estimée à 69%
- Les patients atteints de RMS alvéolaire avaient une survie estimée à 43%
- Selon cette étude il existe une grande différence de survie entre le RMS embryonnaire et le RMS alvéolaire ce qui signifie que le RMS alvéolaire est un mauvais pronostic pour la survie globale des patients.

Dans notre étude, les patients atteints de RMS embryonnaire présentent un taux de survie sans récurrence meilleur que celui de patients atteints de RMS alvéolaire. Ces résultats sont en concordance avec les résultats des études sus citées.

	La survie selon le type histologique	
	RMS embryonnaire	RMS alvéolaire
Notre étude	83.3%	50%
Amer et al. [7]	66.3%	39.4%
Ognjanovic et al.[9]	73.4%	47.8
Pastore et al.[10]	67%	44%
Perez et al.[11]	69%	43%

Tableau 35 : La survie des études internationales selon le type histologique du RMS comparées à la nôtre

d. Survie selon le stade IRSG

Une étude menée par Hosoi et al.^[92] au Japon sur 331 cas de RMS a conclu que la survie sans récurrence selon le stade IRSG était :

- Les patients appartenant au groupe IRS I avaient une survie estimée à 76%
- Les patients appartenant au groupe IRS II avaient une survie estimée à 90%
- Les patients appartenant au groupe IRS III avaient une survie estimée à 61%
- Les patients appartenant au groupe IRS IV avaient une survie estimée à 37%

Dans une étude menée par Suman et al.^[93] sur 1843 enfants atteints de RMS les résultats de survie sans récurrence selon le stade IRSG étaient :

- Les patients appartenant au groupe IRS I avaient une survie estimée à 100%
- Les patients appartenant au groupe IRS II avaient une survie estimée à 92%
- Les patients appartenant au groupe IRS III avaient une survie estimée à 60%

Dans notre étude aucun de nos patients n'a été classé au stade IRS I et IRS IV.

La survie sans récurrence chez les patients classés IRS II était de 100%, les patients classés IRS III avaient un taux de survie de 71.4%. Les taux de notre étude ne peuvent être comparés à d'autres études en raison de l'absence de patients classés IRS I et IRS IV d'une part, et de la faible taille de notre échantillon d'une autre part.

	La survie selon le stade IRSG			
	IRS I	IRS II	IRS III	IRS IV
Notre étude	–	100%	71.4%	–
Hosoi et al. ^[92]	76%	90%	61%	37%
Suman et al. ^[93]	100%	92%	60%	–

Tableau 36 : La survie des études internationales selon le stade IRSG du RMS comparées à la nôtre

CONCLUSION

Le rhabdomyosarcome peut être défini comme le sarcome des tissus mous le plus fréquent chez les enfants. C'est la tumeur la plus fréquente de cette catégorie et elle trouve son origine au niveau des muscles squelettiques strié du corps entier. Il peut siéger dans différentes localisations du corps.

Le traitement de ces tumeurs repose essentiellement sur la chimiothérapie, la chirurgie et la radiothérapie.

L'âge, l'histologie, le site principal, le stade et le contrôle local avec la chirurgie et/ou la radiothérapie étaient des prédicteurs significatifs de la survie des enfants.

La stratégie thérapeutique concernant les RMS a considérablement évolué durant les cinq dernières années. Cette nouvelle approche de chimiothérapie associée à la radiothérapie a conduit à une baisse de l'utilisation de la chirurgie et ce qu'en cas de situations exceptionnelles. Une collaboration étroite entre pédiatres, chirurgiens pédiatres, oncologues, radiologues, anatomopathologistes et radiothérapeutes permet parfois d'éviter les séquelles lourdes que l'on pouvait voir auparavant.

La radiothérapie (RT) est actuellement considérée comme une option de traitement importante pour beaucoup d'enfants diagnostiqués avec RMS, elle améliore à la fois le contrôle local ainsi que les résultats. Elle est indiquée lorsque le résidu tumoral massif ou microscopique persiste après la chirurgie et chez l'enfant qui présente une maladie à risque intermédiaire ou à haut risque de récurrence.

L'immunothérapie est actuellement proposée comme une des principales nouvelles options de traitement du RMS en pédiatrie comprenant différentes techniques telles que la vaccination, la thérapie par les antigènes et les points de contrôle immunitaires.

On peut dire actuellement que la radiothérapie a participé aux améliorations observées dans la population pédiatrique. Reste à savoir si ces résultats ne peuvent pas encore être améliorés en couplant la radiothérapie à d'autres options thérapeutiques.

RESUMES

Résumé

Le rhabdomyosarcome (RMS) est le 3^{ème} cancer de l'enfant après la tumeur de Wilms et le Neuroblastome. C'est un cancer provenant des cellules embryonnaires mésenchymateuses appartenant à un groupe de tumeurs appelées sarcomes des tissus mous et il s'agit du cancer le plus fréquent dans ce groupe.

L'incidence annuelle du RMS chez l'enfant est de 4,3/Million d'enfant. Les deux tiers de ces cancers sont diagnostiqués chez les moins de 6 ans, avec une légère prédominance masculine.

Bien que le RMS puisse être observé dans n'importe quelle partie du corps, il existe plusieurs sites de prédilections notamment la région tête et cou, l'appareil génito-urinaire, les membres et le tronc.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective à propos des **rhabdomyosarcomes de l'enfant** menée au sein du service de Radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès, portant sur 08 patients colligés entre janvier 2015 et décembre 2019.

Résultats : L'âge moyen était de 05 ans (01 an et 05 mois à 13 ans) avec un sexe-ratio de 1. Le site le plus représenté était la localisation tête et cou (62,5%) suivi de l'appareil génito-urinaire (25%) et enfin au niveau du périnée (12,5%). Les circonstances de diagnostic clinique étaient différentes en fonction de la localisation. Le diagnostic histologique a été déterminé après étude anatomopathologique et immuno-histochimique chez tous nos patients avec prédominance du type embryonnaire (75%) par rapport au type alvéolaire (25%). Le traitement a été fait à base de chimiothérapie chez tous les patients selon le protocole RMS 2005 à base d'IVA. L'irradiation adjuvante a été utilisée chez tous nos patients. Le suivi a été marqué par la perte de vue d'une patiente qui a décidé d'arrêter son traitement par radiothérapie, un autre patient a décidé de poursuivre son suivi au niveau de rabat. Deux de nos patients ont fait une

rechute, une locale et une autre locale et ganglionnaire. Chez le reste de nos patients on trouve qu'un patient a connu une régression de plus de 60% de sa tumeur, le reste des patients sont toujours sous chimiothérapie avec une légère régression de leur tumeur.

Le Rhabdomyosarcome est une tumeur qui touche l'enfant jeune, le traitement repose sur la chimiothérapie, la chirurgie et parfois la radiothérapie s'il existe un résidu tumoral ou chez l'enfant à risque intermédiaire ou à haut risque de récurrence.

Abstract

Rhabdomyosarcoma (RMS) is the 3rd most common childhood cancer after Wilms' tumor and Neuroblastoma. It is a cancer originating from mesenchymal embryonic cells belonging to a group of tumors called soft tissue sarcomas and is the most common cancer in this group.

The annual incidence of RMS in children is 4.3/Million children. Two thirds of these cancers are diagnosed in children under 6 years of age, with a slight male predominance.

Although RMS can occur in any part of the body, there are several sites of predilection including the head and neck region, the genitourinary system, the limbs and the trunk.

Material and methods: This is a retrospective study on childhood rhabdomyosarcomas carried out in the Radiotherapy Department of CHU HASSAN II in Fez, involving 08 patients collected between January 2015 and December 2019.

Results : The average age was 05 years (01 years and 05 months to 13 years) with a sex ratio of 1. The most represented site was the head and neck (62.5%), followed by the genitourinary tract (25%) and finally the perineum (12.5%). The circumstances of clinical diagnosis were different depending on the location. The histological diagnosis was determined after anatomopathological and immuno-histochemical study in all our patients with predominance of the embryonic type (75%) over the alveolar type (25%). The treatment was based on chemotherapy in all patients according to the RMS 2005 protocol based on IVA. Adjuvant irradiation was used in all our patients. The follow-up was marked by the loss of sight of one patient who decided to stop her radiotherapy treatment, another patient decided to continue her follow-up at Rabat. Two of our patients had a relapse, one local and one lymph node and local. The other patients, we

find that one patient had a regression of more than 60% of his tumor, the rest of the patients are still under chemotherapy with a slight regression of their tumor.

Rhabdomyosarcoma is a tumor that affects young children. Treatment is based on chemotherapy, surgery and sometimes radiotherapy if there is a tumor residue or in children at intermediate or high risk of recurrence.

ملخص

الساركوما العضلية المخططة هي السرطان الثالث في مرحلة الطفولة بعد ورم ويلمز والورم الأرومي العصبي. هو سرطان ينشأ في الخلايا الوسيطة الجنينية التي تنتمي إلى مجموعة من الأورام تسمى أورام الأنسجة الرخوة وهو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً في هذه المجموعة

تبلغ نسبة الإصابة السنوية بالساركوما العضلية المخططة عند الأطفال 4.3 / مليون طفل.

يتم تشخيص ثلثي هذه السرطانات لدى الأطفال دون سن السادسة، مع غلبة طفيفة لدى الرجال على الرغم من أن الساركوما العضلية المخططة يمكن رؤيتها في أي جزء من الجسم، إلا أن هناك العديد من مواقع الإصابة بما في ذلك منطقة الرأس والرقبة والجهاز البولي التناسلي والأطراف والجذع

المواد والطرق: هذه دراسة بأثر رجعي على الساركوما العضلية المخططة عند الأطفال أجريت

في قسم العلاج الإشعاعي في مستشفى حسن 2 الجامعي في فاس، وشملت 08 مريضاً تم جمعهم بين يناير 2015 وديسمبر 2019

النتائج: كان متوسط العمر 05 سنوات (01 سنة و 05 شهور إلى 13 سنة) مع نسبة جنس

1. الموقع الأكثر تمثيلاً كان موقع الرأس والرقبة (62.5%) يليه الجهاز البولي التناسلي (25%) وأخيراً في منطقة العجان (12.5%). كانت ظروف التشخيص السريري مختلفة حسب الموقع. تم تحديد التشخيص النسيجي بعد الدراسة التشريحية المرضية والكيميائية المناعية في جميع مرضانا مع غلبة من النوع الجنيني (75%) مقارنة بالنوع السنخي (25%). تم إجراء العلاج باستخدام العلاج الكيميائي لجميع المرضى وفقاً لبروتوكول RMS 2005 المستند إلى (ifosfamide و vincristine و actinomycin D). تم استخدام الإشعاع المساعد في جميع مرضانا. واتسمت المتابعة بفقدان متابعة مريضة قررت وقف علاجها بالأشعة ، وقررت مريضة أخرى متابعة متابعتها على مستوى السديلة. أصيب اثنان من مرضانا بانتكاسة ، أحدهما موضعي والآخر موضعي وعقدة

ليمفاوية. في بقية مرضانا نجد أن مريضاً واحداً قد تعرض لتراجع أكثر من 60% من الورم الذي يعاني منه ، وما زال باقي المرضى يخضعون للعلاج الكيميائي مع تراجع طفيف في الورم. الساركوما العضلية المخططة هي ورم يصيب الأطفال الصغار ، ويعتمد العلاج على العلاج الكيميائي والجراحة والعلاج الإشعاعي في بعض الأحيان إذا كان هناك بقايا من الورم أو عند الأطفال المعرضين لخطر متوسط أو المعرضين لخطر تكرار الإصابة.

ANNEXES

Annexe 1 :

1-IDENTITE

- Numéro de l'étude :
- Nom : Prénom :
- Date de prise en charge :
- Sexe : F ☐ M ☐
- Date de naissance : Age au diagnostic :
- Lieu de résidence :
- Payant : Mutualiste : Ramediste : Autre :
- Adresse complète :
- Téléphone :

2- ANTECEDANTS

- Personnels : non / oui :
- Familiaux : non / oui :

3- SIGNES CLINIQUES

- Date des premiers signes :
- Date de la première consultation :
- Signes révélateurs :
 - Signes digestifs : oui ☐ non ☐ NP ☐
 - Signes urinaires : oui ☐ non ☐ NP ☐
 - Signes Parties molles : oui ☐ non ☐ NP ☐
 - Signes oculaires : oui ☐ non ☐ NP ☐
 - Signes génitaux : oui ☐ non ☐ NP ☐
 - Signes ORL : oui ☐ non ☐ NP ☐

- Signes cutanés : oui ☐ non ☐ NP ☐
- Signes neurologiques : oui ☐ non ☐ NP ☐
- Autres symptômes oui ☐ non ☐ Si oui, lesquels.....

3- IMAGERIE

- Echographie : Oui ☐ Non ☐
 - Site..... Mensurations
 - Atteinte ganglionnaire :
- TDM : Oui ☐ Non ☐
 - Site :
 - Extension locorégionale
 - Origine
 - Mensurations
 - Atteinte ganglionnaire :
- IRM : Oui ☐ Non ☐ Résultat :
- Radio du thorax : Normale ☐ Anormale ☐ :
- Scintigraphie osseuse : Oui ☐ Non ☐ Résultat :

4- DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

- Diagnostic histologique : Fait sur : ☐ Pièce opératoire ☐ Biopsie
- Etude anatomopathologique :
- Immunohistochimie :
- Type histologique :
 - Embryonnaire
 - Alvéolaire

5– Classification

- Stade IRS :

IRS I ☐ IRS II ☐ IRS III ☐ IRS IV ☐

- Groupe de risque :

Bas Risque ☐ Risque standard ☐ Haut risque ☐ Très haut risque ☐

6– Bilan d'extension

- Fait ou Non fait
- Radio du thorax : Normale ☐ Anormale ☐
- IRM : Oui ☐ Non ☐ Résultat :
- Scintigraphie osseuse : Oui ☐ Non ☐ Résultat :
- LCR : Non ☐ Oui ☐ Résultat :
- Myélogramme : Non ☐ Oui ☐ Résultat:
- Biopsie ostéo-médullaire : Non ☐ Oui ☐ Résultat :

7– TRAITEMENT

a) Chimiothérapie

Protocole suivi :

Doses Reçues :

Date de début :

Date de fin :

b) Chirurgie

Type de chirurgie :

Résection complète☐ Résection incomplète☐ Biopsie☐

c) Radiothérapie

Technique utilisée :

Territoire irradié :

Dose totale :

Fractionnement :

Nombre de séances :

Etalement :

d) Réponse tumorale

e) Évolution

8 – SUIVI

- Date des dernières nouvelles :
- Rémission complète : Oui ☐ Non ☐
- Rechute: Non ☐ Oui ☐ date :/...../.....
 - Locale : Régionale : Ganglionnaire : A distance :
 - Précoce ☐ Tardive ☐ Au cours du traitement ☐ Après traitement ☐

Traitement de la rechute : Non ☐ Oui ☐ :

- Chirurgie : Chimiothérapie : Radiothérapie :
- Survie globale :
- Survie sans événements :
- Décédé : Non ☐ Oui ☐ date : .../.../... Cause :
- Perdu de vue : Non ☐ Oui ☐ :

Annexe 2 :

Classification des Groupes de risque :

Groupe de risque	Groupe de traitement	Histologie	Stade Post chirurgical (IRS Group)	Site	Ganglions régionaux	Taille et Age
Bas Risque	A	RMS Embry.	I	Tous	N0	< 5 cm et < 10 ans
Risque standard	B	RMS Embry.	I	Tous	N0	> 5 cm ou > 10 ans
	C	RMS Embry.	II, III	Orb, Tête et cou nPM, nBP	N0	Tous
	D	RMS Embry.	II, III	Tête et cou PM, BP, Mbes, autres	N0	> 5 cm ou > 10 ans
Haut risque	E	RMS Embry.	II, III	Tête et cou PM, BP, Mbes, autres	N0	> 5 cm ou > 10 ans
	F	RMS Embry.	II, III	Tous	N1	Tous
	G	RMS Alvéolaire	I,II, III	Tous (sauf T. paratesticulaires)	N0	Tous
Très haut Risque	H	RMS Alvéolaire	I,II, III	Tous	N1	Tous

Annexe 3 :

Protocole EppSG RMS 2005

Groupe risque bas

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

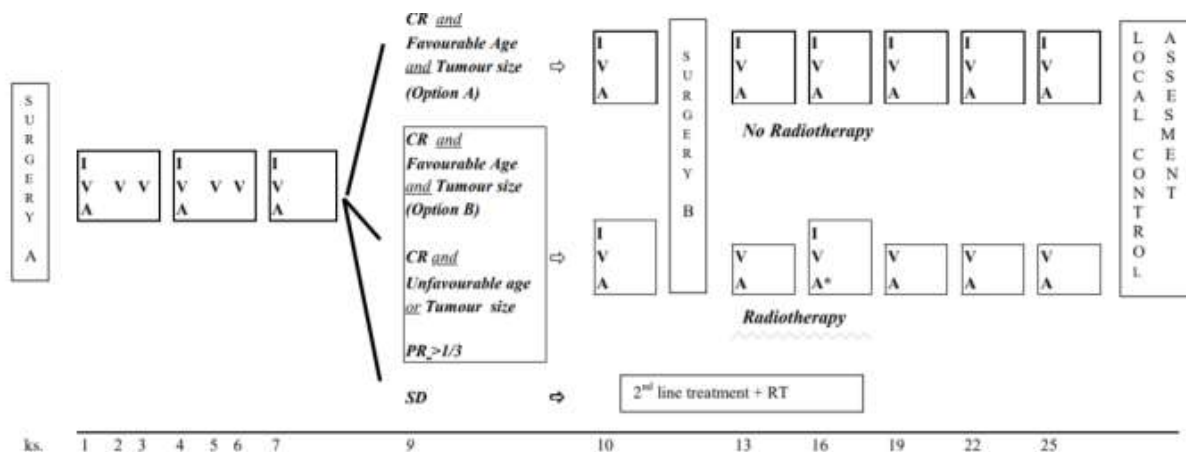
V = Vincristine 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) as a single intravenous injection.

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

Groupe risque standard

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

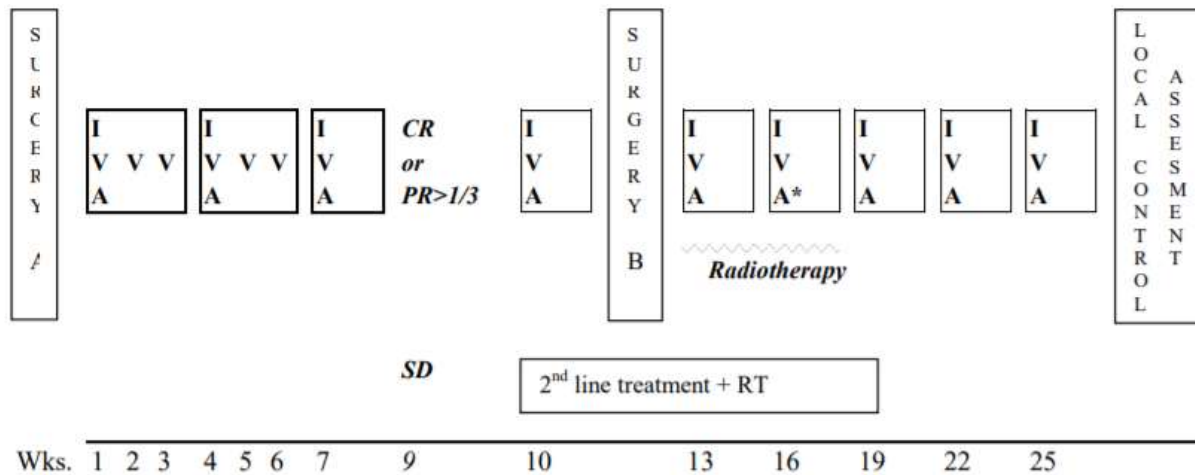
- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly,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



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

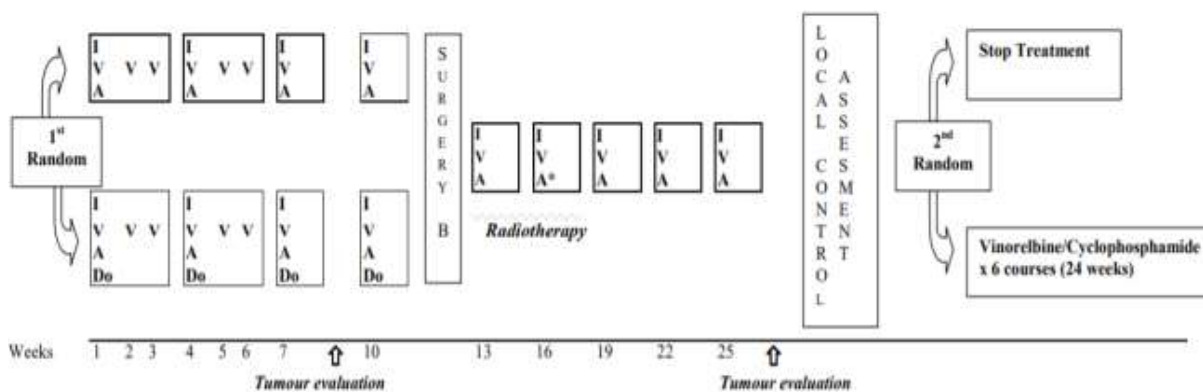
Note: Patients with favourable age (< 10 years) and tumour ≤ 5 cm at diagnosis, who achieve the complete remission after the initial treatment (3 courses of IVA + surgery) have two options:

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



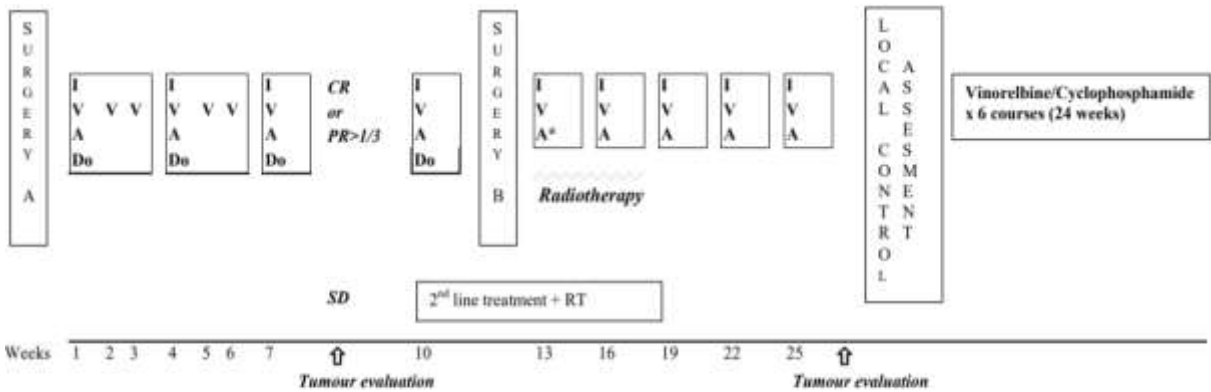
- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour intravenous infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (maximum single dose 2 mg) is given as a single intravenous injection on day 1 of each course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

Groupe risque élevé



- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (max. single dose=2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course and weekly for a total of 7 consecutive doses, from week 1 to 7.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m² (maximum single dose = 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course of treatment.
- * Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.
- Do Doxorubicin 30 mg/m² given as a 4-hour i.v. infusion daily on days 1 & 2 for courses 1-4 of treatment (total dose per course = 60 mg/m²).

Groupe risque très élevé



- I Ifosfamide 3 g/m² is given as a 3 hour i.v. infusion daily, with Mesna (3 g/m²) and hydration, on days 1 & 2 for each course of treatment. (Total IFO dose/course = 6 g/m²).
- V Vincristine 1.5 mg/m² (maximum single dose = 2 mg) is given as a single i.v. injection on day 1 of each course of IVA and weekly for a total of seven consecutive doses, until week 7. Weekly vincristine should be administered irrespective of pancytopenia providing the child is in good condition.
- A Actinomycin D 1.5 mg/m² (maximum single dose = 2 mg) as a single i.v. injection on day 1 of each course of IVA.
- Do Doxorubicin 30 mg/m² given as a 4-hour i.v. infusion daily on days 1 & 2 for courses 1-4 of treatment (total dose per course = 60 mg/m²).
- * Actinomycin may be given at the very beginning of RT (week 13) but is omitted during RT (week 16), see chapter 23.11.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]. RoshniDasgupta, MD, MPH,a David A. Rodeberg, MD^b : Update on Rhabdomyosarcoma, *Seminars in Pediatric Surgery* (2012) 21, 68–78.
- [2]. Zaman, S., Khalid, M., Hussain, M., Akhlaq, M., Rathore, Z., & Nasir, M. (2018). Rhabdomyosarcoma in Pediatric Population; a 5 year experience at Children's Hospital, Lahore. *PAKISTAN JOURNAL OF MEDICAL & HEALTH SCIENCES*, 12(3), 1028–1030.
- [3]. Ruymann, F. B., & Grovas, A. C. (2000). Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. *Cancer investigation*, 18(3), 223–241.
- [4]. Alvarez–Allende, C. R., & Dasgupta, R. (2017). Rhabdomyosarcoma. In *Fundamentals of Pediatric Surgery* (pp. 791–796). Springer, Cham.
- [5]. Wexler, L. H., & en Anglais, É. D. Qu'est–Ce Qu'un Rhabdomyosarcome?.
- [6]. Walterhouse, D., & Watson, A. (2007). Optimal management strategies for rhabdomyosarcoma in children. *Pediatric Drugs*, 9(6), 391–400.
- [7]. AMER, Kamil M., THOMSON, Jennifer E., CONGIUSTA, Dominick, *et al.* Epidemiology, incidence, and survival of Rhabdomyosarcoma subtypes: SEER and ICES database analysis. *Journal of Orthopaedic Research®*, 2019, vol. 37, no 10, p. 2226–2230.
- [8]. CHEN, Eleanor, RICCIOTTI, Robert, FUTRAN, Neal, *et al.* Head and neck rhabdomyosarcoma: clinical and pathologic characterization of seven cases. *Head and neck pathology*, 2017, vol. 11, no 3, p. 321–326.
- [9]. OGNJANOVIC, Simona, LINABERY, Amy M., CHARBONNEAU, Bridget, *et al.* Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2009, vol. 115, no 18, p. 4218–4226.
-

-
- [10]. PASTORE, Guido, PERIS-BONET, Rafael, CARLI, Modesto, *et al.* Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, 2006, vol. 42, no 13, p. 2136–2149.
- [11]. PEREZ, E. A., ZHUGE, Y., CHEUNG, M. C., *et al.* Rhabdomyosarcoma in Children: A Seer Population Based Study. *Journal of Surgical Research*, 2010, vol. 158, no 2, p. 367.
- [12]. NAKADA, Kohnosuke. The clinical features and prognosis of rhabdomyosarcoma: Follow-up studies on pediatric tumors from the Japanese Pediatric Tumor Registry 1971–1980. Part II. *The Japanese journal of surgery*, 1990, vol. 20, no 5, p. 503–509.
- [13]. SOMMELET, D., PINKERTON, R., BRUNAT-MENTIGNY, M., *et al.* Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of rhabdomyosarcoma (RMS) and other soft tissue sarcoma in children. Federation of the French Cancer Centers. French Society of Pediatric Oncology. *Bulletin du Cancer*, 1998, vol. 85, no 12, p. 1015–1042.
- [14]. SUNG, Lillian, ANDERSON, James R., ARNDT, Carola, *et al.* Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study IV. *The Journal of pediatrics*, 2004, vol. 144, no 5, p. 666–668.
- [15]. SMITH, Adam C., SQUIRE, Jeremy A., THORNER, Paul, *et al.* Association of alveolar rhabdomyosarcoma with the Beckwith–Wiedemann syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2001, vol. 4, no 6, p. 550–558.
- [16]. GRIPP, Karen W., SCOTT JR, Charles I., NICHOLSON, Linda, *et al.* Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor
-

- screening protocol. *American journal of medical genetics*, 2002, vol. 108, no 1, p. 80–87.
- [17]. GRUFFERMAN, Seymour, SCHWARTZ, Ann Grossbart, RUYMANN, Frederick B., *et al.* Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes & Control*, 1993, vol. 4, no 3, p. 217–224.
- [18]. HESSISSEN, Laila, KANOUNI, Lamy, KILI, Amina, *et al.* Pediatric rhabdomyosarcoma in Morocco. *Pediatric blood & cancer*, 2010, vol. 54, no 1, p. 25–28.
- [19]. M. OULAD SIAD, J. EL HOUDZI, H. RAIS, K. FOURAIJI, A. EL OMRANI Thèse de Mlle. Leila HABIBI : Etude du rhabdomyosarcome chez l'enfant dans le service d'oncologie et hématologie pédiatrique de Marrakech SOUTENUE LE 20/06/2017
- [20]. MCDOWELL, H. P. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Archives of disease in childhood*, 2003, vol. 88, no 4, p. 354–357.
- [21]. LEAPHART, Cynthia et RODEBERG, David. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Surgical oncology*, 2007, vol. 16, no 3, p. 173–185.
- [22]. RAJE, Noopur S., RAO, Suchitra R., VAIDYA, Sucheta J., *et al.* Response with combined modality treatment in childhood rhabdomyosarcoma. *Journal of surgical oncology*, 1993, vol. 54, no 4, p. 243–245.

-
- [23]. PHILIPPE-CHOMETTE, P., ORBACH, D., BRISSE, H., *et al.* Rhabdomyosarcomes du sinus urogénital de l'enfant. In : *Annales d'urologie*. Elsevier Masson, 2006. p. 280–296.
- [24]. MOROTTI, Raffaella A., NICOL, Kathleen K., PARHAM, David M., *et al.* An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience. *The American journal of surgical pathology*, 2006, vol. 30, no 8, p. 962–968.
- [25]. KALIFA, C., OBERLIN, O., PEIN, F., *et al.* Pédiatrie–5e édition A. Bourillon France, Elsevier–Masson, Issy–les–Moulineaux, 2008, 832 pages ISBN: 978–2–294–70240–2. *Archives de Pédiatrie*, 2008, vol. 15, p. 1819–1820.
- [26]. TSOKOS, M., WEBBER, B. L., PARHAM, D. M., *et al.* Rhabdomyosarcoma. A new classification scheme related to prognosis. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 1992, vol. 116, no 8, p. 847–855.
- [27]. RUDZINSKI, Erin R., ANDERSON, James R., HAWKINS, Douglas S., *et al.* The World Health Organization classification of skeletal muscle tumors in pediatric rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2015, vol. 139, no 10, p. 1281–1287.
- [28]. VILANOVA, Joan C. WHO classification of soft tissue tumors. In : *Imaging of soft tissue tumors*. Springer, Cham, 2017. p. 187–196.
- [29]. SKAPEK, Stephen X., FERRARI, Andrea, GUPTA, Abha A., *et al.* Rhabdomyosarcoma (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*, 2019.
- [30]. ABD EL-AAL, HISHAM H., HABIB, EMMAD E., *et* MISHRIF, MOHAMED M. Rhabdomyosarcoma: the experience of the pediatric unit of Kasr El-Aini Center of Radiation Oncology and Nuclear Medicine (NEMROCK) (from January 1992 to January 2001). *J Egypt Natl Canc Inst*, 2006, vol. 18, no 1, p. 51–60.
-

-
- [31]. LA QUAGLIA, Michael P., HELLER, Glenn, GHAVIMI, Fereshteh, *et al.* The effect of age at diagnosis on outcome in rhabdomyosarcoma. *Cancer*, 1994, vol. 73, no 1, p. 109–117.
- [32]. MA, Xiaoli, HUANG, Dongsheng, ZHAO, Weihong, *et al.* Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a ten-year retrospective multicenter study. *International journal of clinical and experimental medicine*, 2015, vol. 8, no 10, p. 17196.
- [33]. GALMICHE, Louise. Prise en charge anatomo-pathologique des tumeurs pédiatriques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2017, vol. 2017, no 488, p. 49–58.
- [34]. MOLENAAR, W. M., OOSTERHUIS, J. W., OOSTERHUIS, A. M., *et al.* Mesenchymal and muscle-specific intermediate filaments (vimentin and desmin) in relation to differentiation in childhood rhabdomyosarcomas. *Human pathology*, 1985, vol. 16, no 8, p. 838–843.
- [35]. KUMAR, S., PERLMAN, E., HARRIS, C. A., *et al.* Myogenin is a specific marker for rhabdomyosarcoma: an immunohistochemical study in paraffin-embedded tissues. *Modern Pathology*, 2000, vol. 13, no 9, p. 988–993.
- [36]. SHOUMAN, Tarek, EL-KEST, Ihab, ZAZA, Khalid, *et al.* Rhabdomyosarcoma in childhood: a retrospective analysis of 190 patients treated at a single institution. *J Egypt Natl Cancl Inst*, 2005, vol. 17, no 2, p. 67–75.
- [37]. KALIFA, C., OBERLIN, O., PEIN, F., *et al.* Pédiatrie–5e édition A. Bourillon France, Elsevier–Masson, Issy–les–Moulineaux, 2008, 832 pages ISBN: 978–2–294–70240–2. *Archives de Pédiatrie*, 2008, vol. 15, p. 1819–1820.
- [38]. BERGERON, Christophe, RANCHERE–VINCE, Dominique, et BERARD–MAREC, Perrine. Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant. *Bulletin du cancer*,
-

2002, vol. 89, no 1, p. 108–12.

- [39]. PEDRAM, Mohammad, REZAEI, Nazila, *et al.* Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute. *Acta Medica Iranica*, 2011, p. 219–224.
- [40]. KOSCIELNIAK, Ewa, HARMS, Dieter, HENZE, Günter, *et al.* Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *Journal of Clinical Oncology*, 1999, vol. 17, no 12, p. 3706–3719.
- [41]. BRADLEY, Julie A., KAYTON, Mark L., CHI, Yueh-Yun, *et al.* Treatment approach and outcomes in infants with localized rhabdomyosarcoma: a report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2019, vol. 103, no 1, p. 19–27.
- [42]. MEZA, Jane L., ANDERSON, James, PAPPO, Alberto S., *et al.* Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2006, vol. 24, no 24, p. 3844–51.
- [43]. NEVILLE, Holly L., ANDRASSY, Richard J., LOBE, Thom E., *et al.* Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991–1997). *Journal of pediatric surgery*, 2000, vol. 35, no 2, p. 317–321.
- [44]. LOEB, David M., THORNTON, Katherine, et SHOKEK, Ori. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surgical Clinics of North America*, 2008, vol. 88, no 3, p. 615–627.

-
- [45]. DANTONELLO, Tobias M., INT-VEEN, Christoph, SCHUCK, Andreas, *et al.* Survival following disease recurrence of primary localized alveolar rhabdomyosarcoma. *Pediatric blood & cancer*, 2013, vol. 60, no 8, p. 1267–1273.
- [46]. MALEMPATI, Suman et HAWKINS, Douglas S. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatric blood & cancer*, 2012, vol. 59, no 1, p. 5–10.
- [47]. CECCHETTO, Giovanni, BISOGNO, Gianni, DE CORTI, Federica, *et al.* Biopsy or debulking surgery as initial surgery for locally advanced rhabdomyosarcomas in children? The experience of the Italian Cooperative Group studies. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2007, vol. 110, no 11, p. 2561–2567.
- [48]. EPSSG, RMS. A Protocol for Non Metastatic Rhabdomyosarcoma.(2008). 2005.
- [49]. Mohamed El Harif, cancer de l'enfant, Juillet 2012.
- [50]. SHERR, Charles J. Cancer cell cycles. *Science*, 1996, vol. 274, no 5293, p. 1672–1677.
- [51]. American Cancer Society: "How is rhabdomyosarcoma staged?" in http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_rhabdomyosarcoma_staged_53.asp
- [52]. CHEN, Celine, DORADO GARCIA, Heathcliff, SCHEER, Monika, *et al.* Current and future treatment strategies for Rhabdomyosarcoma. *Frontiers in oncology*, 2019, vol. 9, p. 1458.

-
- [53]. MAURER, Harold M., GEHAN, Edmund A., BELTANGADY, Mohan, *et al.* The intergroup rhabdomyosarcoma study-II. *Cancer*, 1993, vol. 71, no 5, p. 1904–1922.
- [54]. CRIST, William M., ANDERSON, James R., MEZA, Jane L., *et al.* Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *Journal of Clinical Oncology*, 2001, vol. 19, no 12, p. 3091–3102.
- [55]. BISOGNO, Gianni, DE SALVO, Gian Luca, BERGERON, Christophe, *et al.* Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2019, vol. 20, no 11, p. 1566–1575.
- [56]. BISOGNO, Gianni, JENNEY, Meriel, BERGERON, Christophe, *et al.* Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2018, vol. 19, no 8, p. 1061–1071.
- [57]. CONSTINE, Louis S., TARBELL, Nancy J., *et* HALPERIN, Edward C. *Pediatric radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2016.
- [58]. OLCH, Arthur J. *Pediatric radiotherapy planning and treatment*. CRC Press, 2013.
- [59]. POPOVIĆ-VUKOVIĆ, Marija, NIDŽOVIĆ, Borko, *et* NIKITOVIĆ, Marina. Modern radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *Medicinski podmladak*, 2020, vol. 71, no 1, p. 1–6.

-
- [60]. Haie-Meder C, Martelli H, Chargari C, Dumas I, Minard-Colin V. The role of brachytherapy in the management of paediatric tumors. *Radiotherapy and Oncol.* 2016 Apr; 119(1):S2.
- [61]. BEYZADEOGLU, Murat, OZYIGIT, Gokhan, et EBRULI, Cüneyt. *Basic radiation oncology*. Springer Science & Business Media, 2010.
- [62]. OLCH, Arthur J. *Pediatric radiotherapy planning and treatment*. CRC Press, 2013.
- [63]. CHEN, Changhu, SHU, Hui-Kuo G., GOLDWEIN, Joel W., et al. Volumetric considerations in radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2003, vol. 55, no 5, p. 1294–1299.
- [64]. HUA, Chiaho, GRAY, Jonathan M., MERCHANT, Thomas E., et al. Treatment planning and delivery of external beam radiotherapy for pediatric sarcoma: The St. Jude Children's Research Hospital experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008, vol. 70, no 5, p. 1598–1606.
- [65]. WOLDEN, Suzanne L. Radiation therapy for non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in adolescents and young adults. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2005, vol. 27, no 4, p. 212–214.
- [66]. MCDONALD, Mark W., ESIASHVILI, Natia, GEORGE, Bradley A., et al. Intensity-modulated radiotherapy with use of cone-down boost for pediatric head-and-neck rhabdomyosarcoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008, vol. 72, no 3, p. 884–891.

-
- [67]. MICHALSKI, Jeff M., MEZA, Jane, BRENEMAN, John C., *et al.* Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized paraneural rhabdomyosarcoma in Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group trials II through IV. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2004, vol. 59, no 4, p. 1027–1038.
- [68]. DUBRAY, B., GIRAUD, P., et BEAUDRÉ, A. Glossaire de la radiothérapie conformationnelle. *Cancer/Radiothérapie*, 1999, vol. 3, no 5, p. 360–366.
- [69]. GINESTET, C., MALET, C., LAFAY, F., *et al.* Mise en œuvre d'une radiothérapie conformationnelle avec collimateur multilames: un an d'expérience au centre Léon-Bérard. *Cancer/Radiothérapie*, 1997, vol. 1, no 4, p. 328–340
- [70]. ROSENWALD, J. C., GABORIAUD, G., et PONTVERT, D. La radiothérapie conformationnelle: principes et classification. *Cancer/Radiothérapie*, 1999, vol. 3, no 5, p. 367–377.
- [71]. WOLDEN, Suzanne L., ANDERSON, James R., CRIST, William M., *et al.* Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *Journal of clinical oncology*, 1999, vol. 17, no 11, p. 3468–3475.
- [72]. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 13:610–630, 1995
- [73]. BRENEMAN, John C., LYDEN, Elizabeth, PAPPO, Alberto S., *et al.* Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma—a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *Journal of clinical oncology*, 2003, vol. 21, no 1, p. 78–84.
-

-
- [74]. JoernTreuner et al, EpSSG RMS2005 Protocol(2008)
- [75]. ANAES—SERVICE ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE/SERVICE ÉVALUATION ÉCONOMIQUE, 2, AVENUE DU STADE DE FRANCE, F-93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX, FRANCE—E-MAIL: WWW. ANAES. FR. Évaluation de la radiothérapie conformationnelle 3D: Rapport d'étape—Mai 2003. *Oncologie*, 2004, vol. 6, p. 378–381.
- [76]. COSTA, André et GERARD, Jean-Pierre. GUIDE DES PROCÉDURES DE RADIOTHÉRAPIE EXTERNE 2007. *Cancer radiothérapie*, 2008, vol. 12, no 3–4, p. 143–313.
- [77]. HAIE-MEDER, C., MAZERON, R., MARTELLI, H., *et al.* Place de la curiethérapie dans les rhabdomyosarcomes pédiatriques. *Cancer/Radiothérapie*, 2013, vol. 17, no 2, p. 155–158.
- [78]. EUROPEAN PAEDIATRIC SOFT TISSUE SARCOMA STUDY GROUP, *et al.* RMS 2005: a protocol for non-metastatic rhabdomyosarcoma. *European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Group*, 2005.
- [79]. MAURER, Harold M., MOON, Thomas, DONALDSON, Milton, *et al.* The intergrouprhabdomyosarcomastudy. A preliminary report. *Cancer*, 1977, vol. 40, no 5, p. 2015–2026.
- [80]. Maurer HM, Beltangardy M, Gehan EA *et al* . The intergrouprhabdomyosarcomastudy –I : a final report . *Cancer* 1988 ; 61 : 209–20.

-
- [81]. WIENER, Eugene S., ANDERSON, James R., OJIMBA, Jacqueline I., *et al.* Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma?. In : *Seminars in pediatric surgery*. WB Saunders, 2001. p. 146–152.
- [82]. BAKER, K. Scott, ANDERSON, James R., LINK, Michael P., *et al.* Benefit of intensified therapy for patients with local or regional embryonal rhabdomyosarcoma: results from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *Journal of clinical oncology*, 2000, vol. 18, no 12, p. 2427–2434.
- [83]. SPUNT, Sheri L., SMITH, Lynette M., RUYMANN, Frederick B., *et al.* Cyclophosphamide dose intensification during induction therapy for intermediate-risk pediatric rhabdomyosarcoma is feasible but does not improve outcome: a report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *Clinical cancer research*, 2004, vol. 10, no 18, p. 6072–6079.
- [84]. STILLER, C. A. et PARKINT, D. M. International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 1994, vol. 8, no 1, p. 107–119.
- [85]. STEFAN, Cristina, BRAY, Freddie, FERLAY, Jacques, *et al.* Cancer of childhood in sub-Saharan Africa. *ecancer medical science*, 2017, vol. 11.
- [86]. Thèse de Chagdali A. les tumeurs mésenchymateuses malignes de l'enfant. A propos de 34 cas : expérience du service d'Hémo-oncologie pédiatrique de l'Hôpital d'enfant de rabat. Soutenue le 28/1/1993.
-

-
- [87]. RANEY, R. Beverly, ANDERSON, James R., BARR, Frederic G., *et al.* Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2001, vol. 23, no 4, p. 215–220.
- [88]. MATTKE, Adrian C., BAILEY, Emily J., SCHUCK, Andreas, *et al.* Does the time-point of relapse influence outcome in pediatric rhabdomyosarcomas?. *Pediatric blood & cancer*, 2009, vol. 52, no 7, p. 772–776.
- [89]. FERRARI, Andrea, MICELI, Rosalba, MEAZZA, Cristina, *et al.* Soft tissue sarcomas of childhood and adolescence: the prognostic role of tumor size in relation to patient body size. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, no 3, p. 371–376.
- [90]. SMITH, Lynn M., ANDERSON, James R., QUALMAN, Stephen J., *et al.* Which patients with microscopic disease and rhabdomyosarcoma experience relapse after therapy? A report from the soft tissue sarcoma committee of the children's oncology group. *Journal of clinical oncology*, 2001, vol. 19, no 20, p. 4058–4064.
- [91]. WHARAM, Moody D., MEZA, Jane, ANDERSON, James, *et al.* Failure pattern and factors predictive of local failure in rhabdomyosarcoma: a report of group III patients on the third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Journal of clinical oncology*, 2004, vol. 22, no 10, p. 1902–1908.
- [92]. HOSOI, Hajime, TERAMUKAI, Satoshi, MATSUMOTO, Yoshifumi, *et al.* A review of 331 rhabdomyosarcoma cases in patients treated between 1991 and 2002 in Japan. *International journal of clinical oncology*, 2007, vol. 12, no 2, p. 137–145.
- [93]. MALEMPATI, Suman, RODEBERG, David A., DONALDSON, Sarah S., *et al.* Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the

- Children's Oncology Group. *Cancer*, 2011, vol. 117, no 15, p. 3493–3501.
- [94]. HALPERIN, Edward C., CONSTINE, Louis S., TARBELL, Nancy J., *et al.* *Pediatric radiation oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- [95]. MIWA, Shinji, YAMAMOTO, Norio, HAYASHI, Katsuhiko, *et al.* Recent Advances and Challenges in the Treatment of Rhabdomyosarcoma. *Cancers*, 2020, vol. 12, no 7, p. 1758.
- [96]. MÜNTER, Marc W., KARGER, Christian P., HOFFNER, Simone G., *et al.* Evaluation of salivary gland function after treatment of head-and-neck tumors with intensity-modulated radiotherapy by quantitative pertechnetate scintigraphy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2004, vol. 58, no 1, p. 175–184.
- [97]. WOLDEN, Suzanne L., WEXLER, Leonard H., KRAUS, Dennis H., *et al.* Intensity-modulated radiotherapy for head-and-neck rhabdomyosarcoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2005, vol. 61, no 5, p. 1432–1438.
- [98]. LIN, Chi, DONALDSON, Sarah S., MEZA, Jane L., *et al.* Effect of radiotherapy techniques (IMRT vs. 3D-CRT) on outcome in patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma enrolled in COG D9803—a report from the Children's Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2012, vol. 82, no 5, p. 1764–1770.
- [99]. TEREZAKIS, Stephanie A. et WHARAM, M. D. Radiotherapy for rhabdomyosarcoma: indications and outcome. *Clinical Oncology*, 2013, vol. 25, no 1, p. 27–35.
- [100]. FERRARI, Andrea, CASANOVA, Michela, BISOGNO, Gianni, *et al.* Rhabdomyosarcoma in infants younger than one year old: a report from the Italian Cooperative Group. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 2003, vol. 97, no 10, p. 2597–2604.

-
- [101].PURI, Dev R., WEXLER, Leonard H., MEYERS, Paul A., *et al.* The challenging role of radiation therapy for very young children with rhabdomyosarcoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2006, vol. 65, no 4, p. 1177–1184.
- [102].DEFACHELLES, Anne–Sophie, REY, Annie, OBERLIN, Odile, *et al.* Treatment of nonmetastatic cranial parameningeal rhabdomyosarcoma in children younger than 3 years old: results from international society of pediatric oncology studies MMT 89 and 95. *Journal of clinical oncology*, 2009, vol. 27, no 8, p. 1310–1315.
- [103].MILLION, Lynn, ANDERSON, James, BRENNAN, John, *et al.* Influence of noncompliance with radiation therapy protocol guidelines and operative bed recurrences for children with rhabdomyosarcoma and microscopic residual disease: a report from the Children's Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2011, vol. 80, no 2, p. 333–338.
- [104].SKEEL, Roland T. et KHLEIF, Samir N. (ed.). *Handbook of cancer chemotherapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- [105].WEISS, Howard D., WALKER, Michael D., et WIERNIK, Peter H. Neurotoxicity of commonly used antineoplastic agents. *New England Journal of Medicine*, 1974, vol. 291, no 3, p. 127–133.
- [106].ROSENTHAL, S. Kaufman S. Vincristine neurotoxicity. *Ann Intern Med*, 1974, vol. 80, p. 733–737.
- [107].ENSERGUEIX, Gaël et KARRAS, Alexandre. Néphrotoxicité de l'ifosfamide. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2018, vol. 14, p. S125–S131.
- [108].WOLFF, J. A., KRIVIT, W., NEWTON JR, W. A., *et al.* Single versus multiple dose dactinomycin therapy of Wilms's tumor. *New England Journal of Medicine*, 1968,
-

vol. 279, no 6, p. 290–294.

- [109].ACHTERRATH, W., NIEDERLE, N., RAETTIG, R., *et al.* Etoposide—chemistry, preclinical and clinical pharmacology. *Cancer treatment reviews*, 1982, vol. 9, p. 3–13.
- [110].FLAMANT, F., RODARY, C., REY, A., *et al.* Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcomas in childhood and adolescence. Results of the second study of the International Society of Paediatric Oncology: MMT84. *European journal of cancer*, 1998, vol. 34, no 7, p. 1050–1062.
- [111].STEVENS, Michael CG, REY, Annie, BOUVET, Nathalie, *et al.* Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology—SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *Journal of clinical oncology*, 2005, vol. 23, no 12, p. 2618–2628.
- [112].OBERLIN, Odile, REY, Annie, SANCHEZ DE TOLEDO, Jose, *et al.* Randomized comparison of intensified six-drug versus standard three-drug chemotherapy for high-risk nonmetastatic rhabdomyosarcoma and other chemotherapy-sensitive childhood soft tissue sarcomas: long-term results from the International Society of Pediatric Oncology MMT95 study. *Journal of clinical oncology*, 2012, vol. 30, no 20, p. 2457–2465.

- [113].CHISHOLM, Julia C., MARANDET, Julien, REY, Annie, *et al.* Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, vol. 29, no 10, p. 1319–1325.
- [114].WEISS, Sharon W., GOLDBLUM, John R., et FOLPE, Andrew L. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. Elsevier Health Sciences, 2007.

السركومة العظلية المخططة عند الأطفال
تجربة مصلحة العلاج الإشعاعي بالمركز المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس
(بصدد 08 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/10/15
من طرف

السيد محمد حمزة بريشة
المزداد في 05 غشت 1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب
الكلمات المفتاحية

السركومة العظلية المخططة - طفل - علاج كيميائي - علاج إشعاعي

اللجنة

الرئيس	السيدة بنميلود سارة..... أستاذة مبرزة في علم أمراض الأطفال
المشرف	السيدة ثريا بوحافة..... أستاذة مبرزة في علم المعالجة بالأشعة
أعضاء	السيدة نوال حماس..... أستاذة مبرزة في علم التشريح الدقيق
	السيدة ليلى بوكروش..... أستاذة مبرزة في علم الوراثة
عضو مشارك	السيدة فاطمة الزهراء فرحان..... أستاذة مساعدة في علم المعالجة بالأشعة