

Ministère de l'enseignement
Supérieur et de la Recherche
Scientifique

République du Mali
Un peuple Un But Une Foi

.....
Universités des Sciences Techniques
et de Technologies de Bamako



Année universitaire : 2016 – 2017

N°/....

**FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO
STOMATOLOGIE**

THESE

**ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUE CLINIQUE ET THERAPEUTIQUE DU
RHABDOMYOSARCOME CHEZ L'ENFANT DANS LE DEPARTEMENT DE
PEDIATRIE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GABRIEL TOURE**

*Présentée et soutenue publiquement le 22 /02 / 2018 devant
La Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie*

Par : M. COULIBALY ADAMA D

*Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ÉTAT)*

Jury

PRESIDENT :

Pr : Traoré Cheick Bougadari

MEMBRE :

Pr : Coulibaly Yacaria

CO-DIRECTEUR :

Dr : Traoré Fousseyni

DIRECTEUR :

Pr : Togo Boubacar

DEDICACES

A ALLAH

LE TOUT PUISSANT

LE SAUVEUR DE MON ÂME ET LE SEIGNEUR DE MA VIE

Toute ma reconnaissance et mon action de grâce pour ton secours dans la détresse, tes bontés infinies, ta fidélité et ton amour qui m'ont accompagné tout au long de ce parcours étudiant et qui, je le souhaite, m'accompagneront dans la suite de ce long trajet médical. Honneur, gloire à toi à jamais !

Au prophète Muhammad PSL

Notre prophète bien aimé ! Tu nous as apporté une lumière.

A la mémoire de ma très chère et regretté grande mère

J'aurais bien aimé que tu sois parmi nous pour partager ce bonheur.

Tu t'es tant sacrifier pour moi depuis mon premier jour.

Tu n'avais jamais omis aucun effort dans mon éducation, et pour m'inculquer les principes de la vie que tu défendais et pour me pousser à donner toujours le meilleur de moi-même dans chaque chose où je m'investissais.

Je ne saurais jamais exprimer mon amour pour toi. Tu étais pour moi plus qu'une simple grande mère, tu étais et resteras pour toujours mon bâton d'aveugle.

A mon Père

Abou Dramane Coulibaly

Tu as été pour nous, un exemple de courage, de persévérance et d'honnêteté dans l'accomplissement du travail bien fait. Tu nous as appris le sens de l'honneur, de la dignité et de la justice. Ton souci permanent d'une meilleure éducation de tes enfants et ton amour sans borne pour les études ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Ce travail est le fruit de ta patience et de tes sacrifices, tu incarnes la rigueur et la droiture ; tes conseils, bénédictions et prières m'ont toujours servi puisse ton exemple m'inspirer tout au long de mon existence en témoignage de ma reconnaissance et de mon affection. Merci, Père ! Que Dieu le tout puissant te garde aussi longtemps que possible auprès de nous.

A ma très chère Mère

Bonco Cissé

Je ne pourrais te remercier assez pour tes sacrifices, tes souffrances et tes privations pour nous. Malgré tes multiples préoccupations nous ne t'avons jamais senti éloignée de nous. Ton apport à la réalisation de ce travail est inestimable tant sur le plan financier, matériel que moral.

Aucun geste, ni aucun mot, ne pourra remplacer ce que tu as fait pour nous.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices. A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance. Nous aurons toujours besoin de ton amour, de ta tendresse et de ta générosité et je prie tous les jours que Dieu Le Tout Puissant te donne bonne santé et longue vie.

A ma très chère Tante

Ramata Samake

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Je l'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A MES FRÈRES ET SŒURS

Lassine Coulibaly, Sira Coulibaly, Adja Coulibaly, Siaka Coulibaly, Oumar Coulibaly, Mamadou Coulibaly, Samba Coulibaly, Souleymane Coulibaly, Salimata Coulibaly et Mariam Coulibaly, leurs époux et épouses.

Ce travail est l'aboutissement de tous les efforts que vous avez fourni pour ma formation. Merci infiniment. Nous avons longtemps cheminé ensemble à la fois dans la joie et dans la souffrance. Durant ce travail comme toujours votre soutien ne m'a en aucun cas fait défaut. Ce travail est le gage de mon affection pour vous. Soyons solidaire pour le combat de la vie. Que le puissant renforce nos liens et nous donne la clairvoyance.

A mes Oncles et Tantes

Particulièrement Feux Mamo et Selifo Cissé

Votre humanisme, votre bonté, votre courage et votre sens élevé du travail bien fait font de vous des hommes au-dessus des espérances. Ce travail est le vôtre car vos sages conseils ne sont pas tombés dans l'oreille d'un sourd. Puisse ALLAH vous accorde sa grâce et son pardon.

A mes Cousins et Cousines

Adama, Awa, Fatoumata, Moussa, Mohamed et Ousmane Coulibaly, Fanta Cissé, Aissata et Fousseyni Cissé, Mohamed Sylla

Je ne saurais vous traduire mes sentiments les plus fraternels. En témoignage de l'affection qui nous a toujours unis, trouvez dans ce travail, le fruit des efforts que vous avez consenti à mon égard. Que le Tout Puissant vous prête longue vie, préserve et renforce notre affection fraternelle.

A MON TUTEUR ET SA FAMILLE

Tiemoko Diarra, Fatoumata Traoré, Baba Diarra, Sira Diarra, Alima Diarra, Sékou Diarra, Babou Diarra, Bakary Traoré, Bakary Bamba, Boureima Diarra, Seydou Diarra, Assetou Diarra, Awa Diarra.

Merci pour tous vos soutient et vos inlassables souhaits de réussite.

REMERCIEMENTS

Aux enseignants du fondamental, du secondaire et à tous mes maîtres de la faculté de médecine et d'odontostomatologie pour la qualité des formations données.

➤ **A la direction et à tout le personnel de l'hôpital Gabriel TOURE** pour la qualité de l'encadrement que vous offrez à tous les étudiants stagiaires, internes et DES.

A tout le personnel du service de pédiatrie, d'unité d'hémo-oncologie pédiatrique, votre collaboration franche et sans limite m'a été d'un apport inestimable, merci pour tout, je vous serai reconnaissante.

A MES MAÎTRES ET ENSEIGNANTS DE LA PÉDIATRIE :

Professeur Boubacar TOGO, Dr Fousseyni TRAORE, Dr DOUMBIA Abdoul Karim, Dr Pierre, Professeur Mariam SYLLA, Dr Karamoko SACKO, Dr TOURE Amadou.

Pr Aziz DIAKITE, Dr BELCO, Dr DEMBELE

Professeur TRAORE Fatoumata DICKO, Dr CISSE

Profonde reconnaissance pour vos conseils et votre encadrement hospitalier.

A mes aînés

Dr Toé Adama, Dr Fofana Aboubacar, Dr Traoré Moussa, DR Maiga Idrissa, Dr Cheick Samake, Dr Doumbia, Dr Souleymane Kamissoko, Dr Yacouba dit King, Ibrahim Sylla dit Almo

Les mots me manquent pour vous remercier de vos soutiens infaillibles. Vos présences à mes côtés m'ont aidé dans tout ; Dans mes bons et mauvais moments. Vous m'avez consolé, réconforté, choyé, bercé et guidé....., que Dieu nous tient toujours compagnie et nous accorde sa gratitude.

A mes amis

Mohamed S keita, Abdoulaye Djiguiba, Boubacar Diamouténé, Abdoulaye Bengaly, Mohamed Niambelé, Yaya Daouda Traoré, Yaya Traoré dit Diabos, Fanta Naby Coulibaly (FNC), Moctar Traoré, Soumaila Coulibaly dit SOU, Alassane Traoré dit SENI, Ousmane Coulibaly, Amala Traoré, Abdramane Diamouténé, Yah Koné, Sadio Kouba, Kassoum Ndiaye, Djéneba dit Matogoma Diarra, Oumar Traore dit Abouta, Abdoul Kader Diarra, Mamadou Kouba, Koumba Sangaré

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments de considération et de reconnaissance envers vos soutiens et vos encouragements le long de nos études. Vous étiez toujours là à mes côtés à partager avec moi mes moments de joie et de tristesse en tant que des amis, confidents et grand amour.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail mes sentiments de gratitude, de respect et de profond attachement les plus sincères

A l'ADERS (association des étudiants ressortissants et sympathisants de la 3eme région) et Particulièrement à tous les joueurs :

Dr Joseph Dakouo, Issouf Diallo, Abdoul Fatah Diabaté, Aboubacar Ouattara, Lamine Diarra dit LDO, Cheick

EN SOUVENIR DES MOMENT PASSE ENSEMBLE A LA FACULTE.

A MES AMIS ET COLLEGUES DE LA PEDIATRIE PARTICULIEREMENT L'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE

DR Arsène Dakono, Aboudou DIARRA, Amadou Bocoum, Ali Bah Mory Coulibaly et Mohamed Keita.

Tantie Mme DIARRA, Tantie Lucienne, Filany, fatim COULIBALY, Adam
En souvenir des moments passés ensemble en onco-pédiatrie. De tout cœur !

A MES DIFFERENTES EQUIPES DE GARDE :

DR Moriba Camara, DR Oumar Coulibaly, Bassidi Samake, Bakary Samake, Youssouf Toure, Gouro Djigande, Abdoulaye Bafing Traoré, Teninba Sangaré, Dramane Coulibaly, Mamourou Dembélé, Abdoulaye Diakité, Aliou Hamadou, Sira Coulibaly

Que de souvenirs ! Merci pour tout.

A MES CADETS :

Abdoul Fatah Diabaté, Lamine Diarra, Bacoroba Diarra, Cheick Samake, Aboubacar Ouattara, André Kamaté, Souleymane Sk Traoré, Djefla Diallo, Youssouf Diallo, Modibo et Mohamed Sininta, Adama Ouattara, Harouna Diabaté, Souleymane Kamissoko, Oumar Sangaré, Abdoulaye Traoré

Auxquels je souhaite beaucoup de courage.

A L'ASSOCIATION MALIENNE DE LUTTE CONTRE LES CANCERS

Pour la lutte qu'elle mène pour les cancéreux.

A TOUTS LES ENFANTS SOUFFRANT DE RHABDOMYOSARCOME :

En souci de votre vie pénible et en mémoire des moments de larmes que nous avons passés ensemble.

AUX PARENTS DE TOUS LES ENFANTS CANCEREUX :

Pour votre collaboration et votre disponibilité durant les recueils des données mais aussi et surtout votre courage pour élever les enfants cancéreux. Toute notre reconnaissance.

A tous ceux que j'ai malheureusement oublié ; exercice difficile que doit remercier tout le monde sans omettre une personne ! Ne m'en porte point rigueur, je vous porte tous dans mon cœur.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

✓ **Notre maître et président du jury :**

Professeur Cheick Bougadari TRAORE

- ❖ Professeur Titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques A LA FMOS
- ❖ Chef du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques AU CHU-PG
- ❖ Chef du D.E.R à la FMOS
- ❖ Chercheur et praticien hospitalier
- ❖ Collaborateur du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus et du registre national des cancers au Mali.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu témoigner. Nous avons eu de la chance de compter parmi vos étudiants et de profiter de l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre profonde gratitude. Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande estime et notre profonde reconnaissance.

✓ **Notre maître et Juge**

Professeur Yacaria COULIBALY

- ❖ Spécialiste en chirurgie pédiatrique

- ❖ Maître de conférences Agrégé en chirurgie pédiatrique à la FMOS

- ❖ Praticien hospitalier au CHU Gabriel Touré

- ❖ Membre de la Société Africaine des Chirurgiens Pédiatres.

- ❖ Membre de la Société de Chirurgie du Mali

- ❖ Membre de l'Association Malienne de pédiatrie

- ❖ Chevalier de l'ordre de mérite en santé

Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail. Nous sommes honorés de pouvoir bénéficier de votre apport de qualité pour l'amélioration de ce travail. Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde admiration et de notre reconnaissance.

A notre maître et co-directeur :

Docteur TRAORE FOUSSEYNI

- ❖ Pédiatre oncologue
- ❖ Maître-Assistant en pédiatrie à la FMOS
- ❖ Praticien hospitalier au CHU-GT

Cher Maître, votre gentillesse, votre pédagogie, votre compréhension et votre compétence ont constitué les facteurs cruciaux de la réussite de ce modeste travail. Vous étiez toujours accueillant et animé de vivacité, de bonté, d'altruisme et de générosité. Vous nous aviez toujours reçu avec grand plaisir. Vos conseils salutaires ont éclairé notre chemin et alimenté efficacement notre travail. Grâce à vos conseils, à votre abnégation, à votre honnêteté, à votre conscience professionnelle et votre savoir-faire, nous avons préparé notre thèse à bon escient et à l'aise. Permettez-nous donc de vous formuler ma gratitude indéniable en vous remerciant infiniment.

Notre maître et DIRECTEUR DE THESE :

PROFESSEUR TOGO BOUBACAR

- ❖ Professeur titulaire en Pédiatrie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie
- ❖ Pédiatre oncologue
- ❖ Chef du département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.
- ❖ Chef de l'unité d'oncologie pédiatrique.
- ❖ Membre du GFAOP.

Cher Maître,

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous nous avez reçu dans votre service et avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Tout en espérant continuer à apprendre à votre école, recevez cher maître, l'expression de notre profonde gratitude, et de notre reconnaissance inoubliable

LISTE DES ABREVIATIONS

ACCIS : Automated childhood cancer information system

ADN : acide désoxyribonucléique

AFP : Alfa Fœto-Protéine

ASR : âge ajusté par standard mondial

β-hCG : Hormone chorionique gonadotrope

CHU-GT : Centre hospitalier universitaire de Gabriel Touré

CHU-PG : Centre hospitalier universitaire de point G

DER : Département d'enseignement et de la recherche scientifique

EPSSG: European pediatric soft tissue sarcoma group

FKHR : Facteur de transcription ubiquitaire

FMOS : Faculté de médecine et d'odontostomatologie

GCSTSS: German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study

GFAOP : Groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique

IGF: insulin-like growth factor

IGFBP: insulin-like growth factor binding protein

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRS : Intergroup rhabdomyosarcome study

IVA : Ifosfamide, Vincristine, Actinomycine D

LCR : liquide céphalorachidien

MSA : Actine musculaire spécifique

NCI : National cancer institut

ORL : Oto-rhino-laryngologie

PCR : polymérase Chain réaction

RMS : Rhabdomyosarcome

RMSA : Rhabdomyosarcome alvéolaire

RMSE : Rhabdomyosarcome embryonnaire

SIOP : Société internationale d'oncologie pédiatrique

SLF : syndrome de Li-Fraumeni

TDM : Tomodensitométrie

TNM : tumeur, ganglion, métastase

TMM : Tumeur mésoenchymateuse maligne

UICC: Universal integrated circuit card

UKCCSG: United kingdom children's cancer study group

VA : Vincristine, Actinomycine D

VAC : Vincristine, Actinomycine D, cyclophosphamide

VACAdr : Vincristine, Actinomycine D, cyclophosphamide, adriamycine

LISTE DES FIGURES

Figure 1: RMS maxillaire droite	12
Figure 2 RMS cervical gauche	12
Figure 3 : RMS vésico-prostatique.....	13
Figure 4 RMS du vagin : forme botryoïde	136
Figure 5: RMS du dos de la main.....	136
Figure 6: RMS de la plante du pied.....	14
Figure 7: RMS de la pomme de la main	14
Figure 8 : Prise en charge thérapeutique des enfants atteints d'un RMS : étape du traitement.....	25
Figure 9 : Répartition des patients selon l'année	35
Figure 10 : Répartition selon l'origine géographique	36
Figure 11 : Nombre de patient en fonction du délai diagnostic	38

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: classification histopathologique internationale des RMS.....	9
Tableau II: Fréquence des RMS par localisations.....	15
Tableau III : Classification de l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) selon l'extension locale, l'atteinte ganglionnaire et l'opérabilité au diagnostic .	16
Tableau IV : système de classification SIOP-UICC-TNM.....	17
Tableau V : Survie en fonction du stade de la tumeur	19
Tableau VI : Répartition des malades en fonction de l'âge	35
Tableau VII : Répartition des malades en fonction de sexe	36
Tableau VIII : <i>Répartition selon le niveau socio-économique</i>	37
Tableau IX : Répartition en fonction du niveau scolaire du père	37
Tableau X : Répartition en fonction du niveau scolaire de la mère.....	37
Tableau XI : Répartition selon les signes cliniques révélateurs	39
Tableau XII : Répartition des patients selon le score de lansky	39
Tableau XIII: Répartition des patients en fonction de la trophicité.....	40
Tableau XIV: Répartition selon le type d'imagerie.....	40
Tableau XV: Répartition selon la taille de la masse	40
Tableau XVI: Répartition selon le type histologique.....	41
Tableau XVII: Répartition en fonction du résultat de l'immunohistochimie.....	41
Tableau XVIII: Répartition en fonction de la localisation.....	42
Tableau XIX : Répartition des patients en fonction des stades de l'IRSS.....	42
Tableau XX: Répartition des patients en fonction de classification TNM.....	43
Tableau XXI: répartition en fonction de groupe de risque histologique	43
Tableau XXII: répartition des patients en fonction des types de cure	44
Tableau XXIII: répartition des patients en fonction de grade de toxicité liée à la chimiothérapie	45
Tableau XXIV: répartition des patients en fonction de leur devenir	45
Tableau XXV: Comparaison des résultats épidémiologiques de notre étude avec	48

Tableau XXVI: Résultats épidémiologiques de l'étude européenne (ACCIS)... 50
Tableau I: Répartition des Rhabdomyosarcomes par site primitif dans les
grandes séries de la littérature par rapport à notre étude.....59

SOMMAIRE

I. Introduction :	1
II. LES OBJECTIFS :	4
Objectif général :	5
Objectifs spécifiques :	5
III. Généralités :	6
1. Définition et épidémiologie :	7
2. Etiologie :	7
3. Histopathologie :	7
3.1. Les RMS embryonnaires :	8
3.2. Les RMS alvéolaires :	8
4. Biologie :	9
5. Présentation clinique et diagnostic :	10
6. Classification des RMS et facteurs pronostiques :	15
7. Traitement :	20
7.1. La chirurgie :	20
7.2. La chimiothérapie :	21
7.3. La radiothérapie :	23
7.4. Stratégies thérapeutiques :	26
7.5 Surveillance :	28
IV. METHODOLOGIE	30
1. Cadre d'étude et lieu :	31
2. Type d'étude :	31
3. Période d'étude :	31

4. Population d'étude :	31
5. Critères d'inclusion :	31
6. Critères de non inclusion :	31
7. Echantillonnage :	32
8. Variables étudiées :	32
9. Considérations Ethique :	33
10. Analyse des données :	33
V.RESULTAT :	34
A. Données épidémiologiques :	35
B. Antécédents :	38
C. Clinique :	38
1. Le délai diagnostic :	38
2. Symptômes révélateurs :	39
D. Bilan para clinique :	40
E. La localisation de la tumeur :	42
F. La stadification :	42
G. Traitement :	44
Chimiothérapie :	44
H. Toxicité :	45
I. Devenir :	45
VI. Commentaires et discussions :	46
A. Epidémiologie générale :	47
1. Répartition selon l'âge et le sexe :	47
B- Anatomopathologie :	48

1- Le rhabdomyosarcome embryonnaire :	48
2- Le rhabdomyosarcome alvéolaire :	48
3-Place de l'immunohistochimie :	49
C- Les localisations du rhabdomyosarcome :	49
1- les RMS de la tête et du cou :	51
a. La localisation tête et cou non orbite :	51
b. La localisation orbitaire :	51
2-La localisation génito-urinaire :	52
a. La forme vésico-prostatique :	52
b. La forme para testiculaire :	52
c. La forme utérovaginale :	52
3-La localisation au niveau des membres :	52
4- Les autres localisations :	53
D- Le traitement- évolution et pronostic des RMS :	53
1-les moyens thérapeutiques utilisés :	53
a. La chirurgie :	53
b. La chimiothérapie :	54
c. La radiothérapie :	55
VII. CONCLUSION :	56
VIII. RECOMMANDATIONS	58
IX. Référence.....	60
X. Annexes	74
1. Fiche d'exploitation	75
2.Abstract	79
3. Serment d'Hippocrate	81

I. INTRODUCTION :

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

Le rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente chez les enfants et les adolescents (60 à 70%). C'est une tumeur à différenciation musculaire striée. Il peut se localiser partout dans l'organisme. L'incidence annuelle du RMS chez l'enfant est de 4,3 cas pour 1 million d'enfants. Parmi les tumeurs solides extra crânielles de l'enfant, le RMS est la troisième tumeur après le neuroblastome et la tumeur de Wilms. Deux tiers du RMS sont diagnostiqués chez des enfants de moins de 6 ans avec un autre pic constaté vers l'adolescence [2].

Sur le plan anatomopathologique les autres tumeurs sont proches de celles de l'adulte, comme les synovialo-sarcomes, les neurosarcomes et les sarcomes alvéolaires. L'étiologie est inconnue mais des données épidémiologiques semblent indiquer que des facteurs génétiques jouent un rôle important. Le RMS est associé à une incidence accrue de certaines anomalies congénitales touchant essentiellement l'arbre génito-urinaire ou le système nerveux centrale [3].

Actuellement, la cytogénétique et l'immunohistochimie permettent de faire le diagnostic avec plus de précision. La prise en charge de ces tumeurs a connue des progrès considérables grâce à une meilleure stadification des malades et à une collaboration multidisciplinaire associant radiologue, chirurgien pédiatre, pathologiste, chimiothérapeute et radiothérapeute. Le pronostic de ces tumeurs est lié à l'histologie, à l'absence de métastase au diagnostic, à l'âge de l'enfant, à la localisation, au volume et à l'opérabilité de la tumeur [4].

Au Mali très peu d'étude ont été faite sur le rhabdomyosarcome qui occupait la dixième place des cancers de l'enfant entre 2005 à 2010 au CHU Gabriel Touré de Bamako avec 0,9% de cas par rapport aux autres cancers pédiatriques [5]. La prise en charge se fait à l'unité d'oncologie pédiatrique du centre hospitalier universitaire Gabriel Touré de Bamako grâce à la disponibilité de la chimiothérapie en collaboration avec le GFAOP.

C'est dans le souci de confronter nos résultats à celles des enquêtes menées dans notre pays et hors pays que nous nous proposons de faire ce travail.

II. LES OBJECTIFS :

Objectif général :

Etudier les aspects épidémiocliniques et thérapeutiques du RMS chez l'enfant dans le département de pédiatrie du CHU-Gabriel TOURE.

Objectifs spécifiques :

✓ Déterminer les caractéristiques épidémiologiques des enfants

Traités pour RMS.

✓ Déterminer les aspects histologiques et cliniques des enfants traités

Pour RMS.

✓ Déterminer les traitements et le devenir des patients traités pour

RMS.

III. GENERALITES :

1.Définition et épidémiologie :

Etymologiquement, le rhabdomyosarcome vient du mot grec. **Rhabdo** signifie un aspect en baguette et en l'occurrence fibre musculaire ; **Sarkoma=sarcome** signifie littéralement une excroissance de chair. Ils représentent 60 à 70% des tumeurs mésenchymateuses malignes de l'enfant et de l'adolescent, et environ 5% de l'ensemble des tumeurs solides à cet âge. Il y'a deux pics d'incidence, le premier, le plus important, chez les enfants de moins de 5 ans, le deuxième chez les adolescents. Ces tumeurs sont exceptionnelles chez l'adulte. Une légère prédominance masculine (1,4-1,7 :1) est habituellement rapportée [6].

Ils peuvent survenir n'importe où dans le corps, y compris dans des sites où il n'existe pas normalement de tissu musculaire strié.

2.Etiologie :

L'étiologie de ces tumeurs est inconnue mais des données épidémiologiques semblent indiquer que des facteurs génétiques jouent un rôle important dans l'étiologie d'au moins quelques-uns de ces sarcomes. Les RMS sont associés à une incidence accrue de certaines anomalies congénitales touchant l'arbre génito-urinaire ou le système nerveux central [3]. Ils peuvent être associés à plusieurs syndromes génétiques particuliers comme la neurofibromatose de type I. De plus, ces tumeurs font parties de celles observées dans le cadre du syndrome familial de Li-Fraumeni dans lequel la transmission autosomique dominante d'une mutation du gène de la protéine p53 prédispose à développer des tumeurs malignes [7 ; 8].

3.Histopathologie :

Le RMS est divisé en deux formes principales : le RMS embryonnaire (qui représente environ 80%) et alvéolaire (15 à 20%). La classification en deux classes a été secondairement complétée par l'identification de sous-types à

l'intérieur des grands groupes. Le RMS botryoïde et à cellules fusiformes sont des variantes de la forme embryonnaire.

3.1. Les RMS embryonnaires :

Ils sont caractérisés par des cellules rondes ou allongées, comportant des signes de différenciation musculaire. Ces cellules peuvent être dispersées dans un stroma abondant et myxoïde (forme lâche) ou dans un stroma peu abondant (forme dense). La variété botryoïde se rencontre typiquement dans les localisations vésicales ou vaginales ou la tumeur se développe sous forme polypoïde dans une cavité. Le RMS à cellules fusiformes, d'aspect pseudo-leiomyosarcomateux, de localisation paratesticulaire dans 70% des cas est de bon pronostic [9].

3.2. Les RMS alvéolaires :

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

L'immunohistochimie, actuellement réalisée en routine, recherche la présence de desmine et de myogénine afin d'étayer l'origine musculaire striée des cellules tumorales. C'est une technique assez fiable, tributaire cependant de la qualité de la fixation tissulaire. Les tumeurs alvéolaires montrent une positivité pour la myogénine souvent plus marquée que les tumeurs embryonnaires.

Les pathologistes des groupes coopérateurs sur les TMM ont publié un consensus sur une classification internationale du RMS dont la signification pronostique a été validée par des analyses multivariées (tableau 1). Il persiste cependant quelques difficultés et incertitude dans la classification des tumeurs sans différenciation musculaire (sarcome indifférencié) [10].

Tableau II: classification histopathologique internationale des RMS

PRONOSTIC FAVORABLE

RMS BOTRYOIDE

RMS à CELLULES FUSIFORMES

PRONOSTIC INTERMEDIAIRE

RMS ENBRYONNAIRE

PRONOSTIC DEFAVORABLE

RMS ALVEOLAIRE

SARCOMES INDIFFERENCIÉS

4. Biologie :

Les 2 sous-types histologiques possèdent des altérations génétiques différentes qui peuvent jouer un rôle dans le développement de ces tumeurs.

Dans les RMS de sous-types alvéolaire, une translocation réciproque récurrente $t(2;13)(q35;q14)$ a été mise en évidence. Elle implique le gène PAX3 sur le chromosome 2 et le gène FKHR sur le chromosome 13 qui sont des gènes de régulation de la transcription. Cela fait émettre l'hypothèse que le transcrit résultant de cette fusion active de façon inappropriée la transcription de gènes qui transforme le phénotype de la cellule musculaire.

La translocation variante a aussi été observée $t(1;13)$ et implique le gène PAX7 sur le chromosome 1 et le gène FKHR. Plusieurs études ont montré l'impact péjoratif du transcrit FKHR/PAX aussi bien dans la présentation clinique que dans l'évolution [11]. Les techniques de PCR permettent la confirmation du caractère alvéolaire d'une tumeur en montrant la présence de transcrit de fusion.

Dans les RMSE, l'observation récurrente d'une perte de l'hétérozygotie au niveau du locus 11p15 où est localisé le gène de l'IGFII confirme le rôle de ce

facteur de croissance dont il a été montré qu'il stimule la croissance des cellules de rhabdomyoblastes [12]. De plus, l'inhibition de la croissance des rhabdomyoblastes par blocage du récepteur l'IGFII par un anticorps monoclonal montre le rôle important joué par ce facteur de croissance dans le développement de ces tumeurs [13].

Des gains de matériel chromosomique sur les chromosomes 2, 8, 12 ou 13 suggère l'existence à ce niveau de gènes impliqués dans la transformation maligne [14]. Ce changement dans le contenu en ADN des cellules entraîne la diploïdie à l'hyper diploïdie (1.1 à 1.8 fois le contenu normal en ADN).

Plusieurs groupes réalisent maintenant l'étude génomique de ces tumeurs. Ces études ont permis d'identifier une nouvelle translocation dans un RMSA t (2 ;2) impliquant le gène Pax3 et le gène NCOA1. Elles ont aussi identifié des gènes d'expression différente en fonction des sous-types histologiques, gènes incluant des récepteurs de tyrosine kinase qui pourraient être des cibles thérapeutiques [15].

La détection par biologie moléculaire des anomalies cytogénétiques citées plus haut peut apporter une aide importante au diagnostic de RMS et l'identification de son sous-type : perte de matériel en 11p des RMSE, translocation t (2 ;13) ou t (1 ;13) des RMSA. Ces techniques sont réalisées de façon fiable sur le matériel frais ou congelé mais deviennent possible dans un certain nombre de cas à partir de bloc de paraffine.

5. Présentation clinique et diagnostic :

Les RMS se rencontrent dans pratiquement tous les sites anatomiques, mais la région de la tête et du cou et la sphère génito-urinaires sont les sites les plus fréquemment atteints. Le tableau 2 donne la fréquence des tumeurs par localisations, regroupées selon une nomenclature internationale. La présentation clinique dépend du point de départ de la tumeur et de son extension. Les

tumeurs intra orbitaires sont diagnostiquées précocement sur un déplacement d'un globe oculaire, et elles sont rarement associées à une atteinte ganglionnaire régionale ou des métastases. Les tumeurs naso-pharyngées sont souvent reconnues après une longue période d'obstruction nasale et elles sont souvent associées à une atteinte osseuse de la base du crâne ou de la partie postérieure de l'orbite ; elles peuvent alors être révélées par une paralysie des nerfs crâniens ou une diminution de la vision. Parmi les tumeurs de la tête et du cou, certaines, proches des espaces méningées sont dites « para méningées » comportant un risque d'extension intracrânienne et parfois d'envahissement du LCR. Les tumeurs du tractus urogénital vésicales ou prostatiques peuvent se révéler par une rétention urinaire. Dans les autres localisations, les tumeurs se présentent comme des masses isolées, se développant chez un enfant en bon état général, sauf pour les tumeurs métastatiques d'emblée. Certaines formes se présentent de façon d'emblée diffuse avec un tableau clinique particulier associant une altération de l'état général, fièvre, anémie, troubles de l'hémostase et douleurs osseuses qui peuvent faire penser à une leucémie. Il arrive que la tumeur primitive soit petite ou ne soit pas retrouvée. Dans ces formes, le diagnostic est fait sur la cytologie d'un envahissement médullaire.

Le RMS est une tumeur qui s'étend très rapidement de proche en proche, envahissant les organes voisins et détruisant l'os par contiguïté (particulièrement au niveau de la tête et du cou). L'extension par voie lymphatique est surtout fréquente dans les tumeurs des membres. L'extension à distance par voie hémotogène se fait avant tout aux poumons mais aussi aux os, à la moelle osseuse ou aux tissus sous cutanés.



Figure 1: RMS maxillaire droite

Le bilan d'extension doit comporter une imagerie adéquate de la tumeur primitive et une évaluation des sites potentiels de métastases (poumons, os, et moelle osseuse). Le LCR doit être examiné dans les tumeurs para méningées. L'atteinte ganglionnaire doit être recherchée systématiquement cliniquement et par imagerie. Il existe une controverse sur la nécessité de faire une exploration chirurgicale des ganglions lombo-aortiques en cas de tumeur para testiculaire mais l'amélioration des techniques d'imagerie ont fait abandonner cette exploration.



Figure 2 : RMS cervical gauche



Figure 3 : RMS vésico-prostatique



Figure 4 : RMS du vagin forme botryoïde

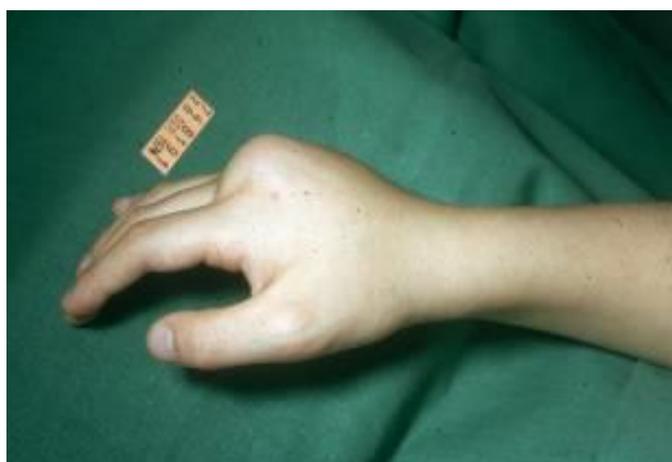


Figure 5 : RMS du dos de la main

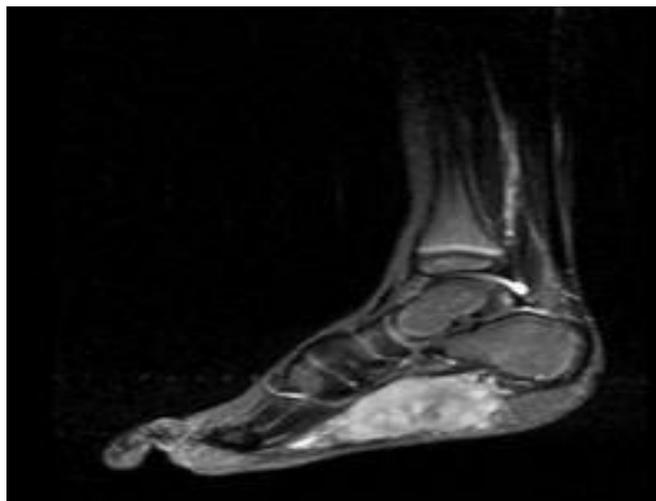


Figure 6 : RMS de la plante du pied



Figure 7 : RMS de la pomme de la main

Le diagnostic doit toujours être confirmé histologiquement. La ponction à l'aiguille est souvent facile mais elle a pour inconvénient de limiter le tissu tumoral disponible pour l'examen histologique et immunohistochimique. Lors de la biopsie chirurgicale, le fragment doit être de taille suffisante pour permettre des études cytogénétiques ou de biologie moléculaire.

Tableau III: Fréquence des RMS par localisations

(625 malades-Etude de la société internationale d'oncologie pédiatrique 1989-1995)

Tête et cou	Orbite	8%
Tête et cou	T. Non para méningées	9%
Tête et cou	T. Para méningées	24%
Tractus génito-urinaire	Vessie-prostate	11%
	Garçons : région para testiculaire	12%
« non vessie-prostate »	Filles : vagin, utérus	4%
Membres (incluant les ceintures)		15%
Autres		17%

6. Classification des RMS et facteurs pronostiques :

Le but des classifications est de répartir les tumeurs en catégories qui partagent le même pronostic et devraient faire l'objet d'un traitement identique. C'est aussi le moyen de comparer les stratégies thérapeutiques de différentes équipes sur les groupes de patients caractérisés sans ambiguïté. Deux principaux systèmes de classification sont utilisés. Le système américain « IRS » (intergroup RMS study, USA) qui tient compte de l'opérabilité de la tumeur (tableau III). Le système « TNM » (tumeur, ganglion, métastase) international qui est basé d'une part sur la description de la tumeur avant tout traitement

(stades cliniques) et d'autre part sur la faisabilité et la qualité de l'exérèse de la tumeur (stades post-chirurgicaux, tableau IV).

Tableau IV : Classification de l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) selon l'extension locale, l'atteinte ganglionnaire et l'opérabilité au diagnostic

GROUPE I : Maladie localisée, résection microscopique Complète, confinée au muscle ou à l'organe D'origine, sans envahissement ganglionnaire
GROUPE II : Résection macroscopique totale mais résidu microscopique Maladie régionale (dépassant le muscle ou organe d'origine) Complètement réséquée Ou avec atteinte ganglionnaire complètement réséquée Maladie régionale avec atteinte ganglionnaire, réséquée avec résidu microscopique
GROUPE III : Résection incomplète avec résidu macroscopique ou simple biopsie
Groupe IV : Métastases à distance lors du diagnostic

Tableau V : système de classification SIOP-UICC-TNM

Selon l'extension locale, l'atteinte ganglionnaire

T= Tumeur primitive	
T0	Pas de tumeur
T1	Tumeur confinée à l'organe d'origine
T2	Tumeur intéressant un ou plus d'un organe ou tissu contigu à la tumeur d'origine, ou intéressant plusieurs sites du même organe
Tx	Les données sur la tumeur primitive ne sont pas disponibles
N : Ganglions locorégionaux	
N0	Absence de ganglions locorégionaux
N1	Existence de ganglions locorégionaux
Nx	Pas de données sur les ganglions locorégionaux
M : Métastases à distance	
M0	Absence de métastases
M1	Existence de métastases
Mx	Pas de données sur les métastases

STADES « TNM »

Stade I	T1	N0, Nx	M0
Stade II	T2	N0, Nx	M0
Stade III	T1 ou T2	N1	M0
Stade IV	T1 ou T2	N0 ou N1	M1

L'analyse des facteurs pronostiques des tumeurs localisées montre que la localisation est le facteur pronostique essentiel ; il est retrouvé dans toutes les études dans un ordre qui peut différer légèrement. Dans l'étude internationale de la société française d'oncologie pédiatrique, la survie à 5 ans des enfants ayant une tumeur de l'orbite était de 85%, celles des enfants ayant une tumeur de la tête et du cou autre qu'orbitaire était de 64%. Les enfants ayant une tumeur para testiculaire ou du vagin avaient une survie de 94%, ceux ayant une tumeur vésico-prostatique avaient une survie de 62%. Les enfants ayant une tumeur des membres avaient une survie nettement inférieure (51%) [16]. Même l'ordre varie d'une publication à l'autre, les tumeurs de l'orbite et les tumeurs de la sphère uro-génitale sont constamment reconnues comme de bon pronostic, avec des taux de survie nettement supérieurs à ceux des tumeurs des membres ou des sites para méningés.

En analyse univariée le stade TNM ou groupe IRS a une influence sur le pronostic (tableau 5) [17 ; 18]. En analyse multivariée, l'atteinte ganglionnaire n'a plus d'influence, seule l'extension locale de la tumeur et la localisation gardent leur signification [19 ; 16].

Tableau VI : Survie en fonction du stade de la tumeur

Groupes IRS	Survie à 5 ans		Survie à 5 ans
	Etude IRS III [1]	Stades TNM	Etude SIOP MMT89 (non publiés)
I	84%	I	78%
II	74%	II	65%
III	66%	III	57%
IV	28%	IV	26%

Le type histologique a aussi un impact sur le pronostic. Au cours d'un travail coopérateur international pour évaluer la meilleure classification histologique ayant un impact sur le pronostic, des corrélations histopronostiques ont été réalisées sur 800 patients. Il est apparu clairement qu'il existait 3 groupes de pronostic différent. Le groupe favorable était composé des tumeurs botryoïdes ; leur survie à 5 ans était de 95%. Le groupe défavorable comprenait non seulement des tumeurs alvéolaires mais aussi des sarcomes indifférenciés ; leur survie était de 54 et 47%. Les RMS embryonnaires avaient une survie intermédiaire de 67% [20]

L'âge est corrélé à la localisation de la tumeur. Ainsi, dans l'étude MMT89, l'âge moyen des enfants porteurs d'un RMS vésico-prostatique est de 2,5 ans alors que des enfants porteurs d'un RMS des membres non métastatiques est de 6 ans et celui des enfants porteurs d'une tumeur métastatique des membres est

de 9,6 ans. Cela peut en partie expliquer l'impact défavorable de l'âge sur la survie, cependant l'âge semble être un facteur pronostique indépendamment de la localisation [21 ;22]

L'influence de la biologie sur le pronostic est encore controversée. Primitivement, les tumeurs ayant un contenu en ADN hyper diploïde apparaissaient avoir un meilleur pronostic que les autres, et en particulier que les tumeurs diploïdes ou tétraploïdes [23 ;24]. Des résultats contradictoires sur les séries plus importantes ont par la suite été publiés [25 ; 26 ; 27]. La valeur pronostique d'autres marqueurs biologiques comme les mutations du gène de la protéine p53.

En pratique, les facteurs qui apparaissent comme associés à un pronostic favorable dans les RMS sont l'absence de métastase au diagnostic, la localisation de la tumeur au niveau orbitaire ou génito-urinaire, l'histologie embryonnaire ou botryoïde, la taille de la tumeur inférieure à 5 cm, le caractère réséquable de la tumeur et l'âge inférieur à 10 ans au diagnostic.

7. Traitement :

7.1. La chirurgie :

Au diagnostic, l'abord chirurgical permet de réaliser une biopsie nécessaire au diagnostic. Actuellement, une résection première de la tumeur ne doit être envisagée que si elle peut être carcinologiquement satisfaisante, et par ailleurs sans conséquence fonctionnelle ou cosmétique. C'est le cas de certaines tumeurs de petit volume et facilement accessibles, comme les tumeurs para testiculaires ou certaines tumeurs des membres, rarement des tumeurs des parois ou ORL. La qualité de la résection est évaluée par un examen histologique des limites de la pièce opératoire pour définir le stade post-chirurgical qui détermine, en partie, le traitement secondaire. Une réintervention avant la mise en route de la chimiothérapie est justifiée dans de rares cas.

L'évaluation chirurgicale d'une extension ganglionnaire en particulier les ganglions lombo-aortiques chez un garçon porteur d'une tumeur para testiculaire est difficile. Le curage ganglionnaire n'est pas dépourvu de risque (lymphœdème, hydrocèle, occlusion intestinale, troubles de l'éjaculation [28]. L'imagerie abdominale a fait des progrès tels qu'il apparait que l'abord chirurgical des ganglions est rarement justifié sauf en cas d'images radiologiques ou échographiques douteuses.

La chirurgie secondaire après chimiothérapie peut être indiquée pour traiter localement les tumeurs qui n'ont pas bien réagi au traitement ; ses indications dépendent de la localisation. Elle doit être aussi conservatrice que possible, quel que soit le site mais elle doit être mise en balance avec les séquelles possibles d'une irradiation. Par exemple, dans les tumeurs vésico-prostatiques, elle doit être préférée à la radiothérapie externe chez les enfants très jeunes pour lesquels la radiothérapie externe aura des conséquences majeures non seulement au niveau urinaire mais aussi au niveau digestif et sur la croissance du bassin. Chez les grands enfants, en revanche, la radiothérapie peut avoir moins de conséquences qu'une cystectomie totale. Dans certaines localisations (vessie, prostate, membres), la chirurgie peut aussi être associée à la radiothérapie donnée sous forme de curiethérapie.

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

7.2. La chimiothérapie :

C'est une arme essentielle dans le traitement des RMS et beaucoup de médicament ont montré leur efficacité, seuls puis en combinaison. Les taux de

réponse ont été de 59% pour la vincristine (V) à 54% pour le cyclophosphamide (C), de 24% pour l'actinomycine (A), 31% pour l'adriamycine (Adr). Ces agents ont ensuite été utilisés sous forme de combinaisons variables (VA ; VAC ; VACAdr). La première étude européenne a montré que, chez les patients inopérables, le VAC [vincristine ; actinomycine ; cyclophosphamide] permettait de diminuer l'étendue de la chirurgie secondaire ou de la radiothérapie et réduisaient leurs conséquences à long terme. Le rôle de l'adriamycine est controversé. C'est un agent actif donné seul mais l'efficacité de son association au VAC n'est pas établie. L'ifosfamide donné seul est apparu comme un agent très efficace dans les RMS non traités avec un taux de 86% après 2 cures [29]. Des résultats encourageants ont aussi été observés avec du VP16 pour les RMS en rechute [30]. D'autres combinaisons de chimiothérapie ont associés le cisplatine à l'étoposide ou à l'adriamycine avec des taux de réponse respectivement de 33% de 40% [31 ;32]. Dans le but de limiter la toxicité de la chimiothérapie, des médicaments de seconde génération, comme la carboplatine et l'épiadriamycine ont aussi été utilisés en association [33].

Afin d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie, une étude européenne sur les tumeurs métastatiques a utilisé des alternances de combinaisons basées sur 6 médicaments différents (vincristine, carboplatine, épiadriamycine, ifosfamide, actinomycine et étoposide). Cette chimiothérapie a aussi été utilisée par la SIOP dans le protocole MMT89 pour les tumeurs avec atteintes ganglionnaires. La survie de ces patients apparaît supérieure à celle des patients identiques traités dans le protocole antérieur (64% versus 42%) [16]. Cette comparaison historique a servi de base pour l'étude randomisée MMT95 dont les premiers résultats ne montrent pas de bénéfice tiré de l'intensification chimiothérapique [34]. Le rôle de l'adriamycine dans le traitement des RMS est controversé et l'étude européenne actuellement en cours de l'EpSSG (European pediatric Soft Tissue Sarcoma Group) évalué dans une étude randomisée l'efficacité de

l'addition de l'adriamycine à l'association IVA (ifosfamide, vincristine et actinomycine). Des nouveaux médicaments de la famille des inhibiteurs de topoisomérase (irinotecan, topotecan) qui ont fait preuve de leur efficacité en phase II chez des patients métastatiques en première ligne [35 ;36] sont actuellement en cours d'évaluation en phase III dans les études américaines.

La place de chimiothérapies à hautes doses nécessitant une greffe de cellules souches hématopoïétiques restent difficile à préciser. Des expériences ont été menées sur des petits groupes de patients en utilisant dans des indications variées, des conditionnements divers, associés ou non à une irradiation corporelle totale. Les résultats sont décevants avec des taux de survie de l'ordre de 25% mais l'hétérogénéité de ces études ne permet pas de conclusions [37 ;38]. Seules des études prospectives comparant une chimiothérapie conventionnelle et un conditionnement à haute dose utilisé dans les indications homogènes pourront préciser la place de ce type d'approche.

7.3. La radiothérapie :

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

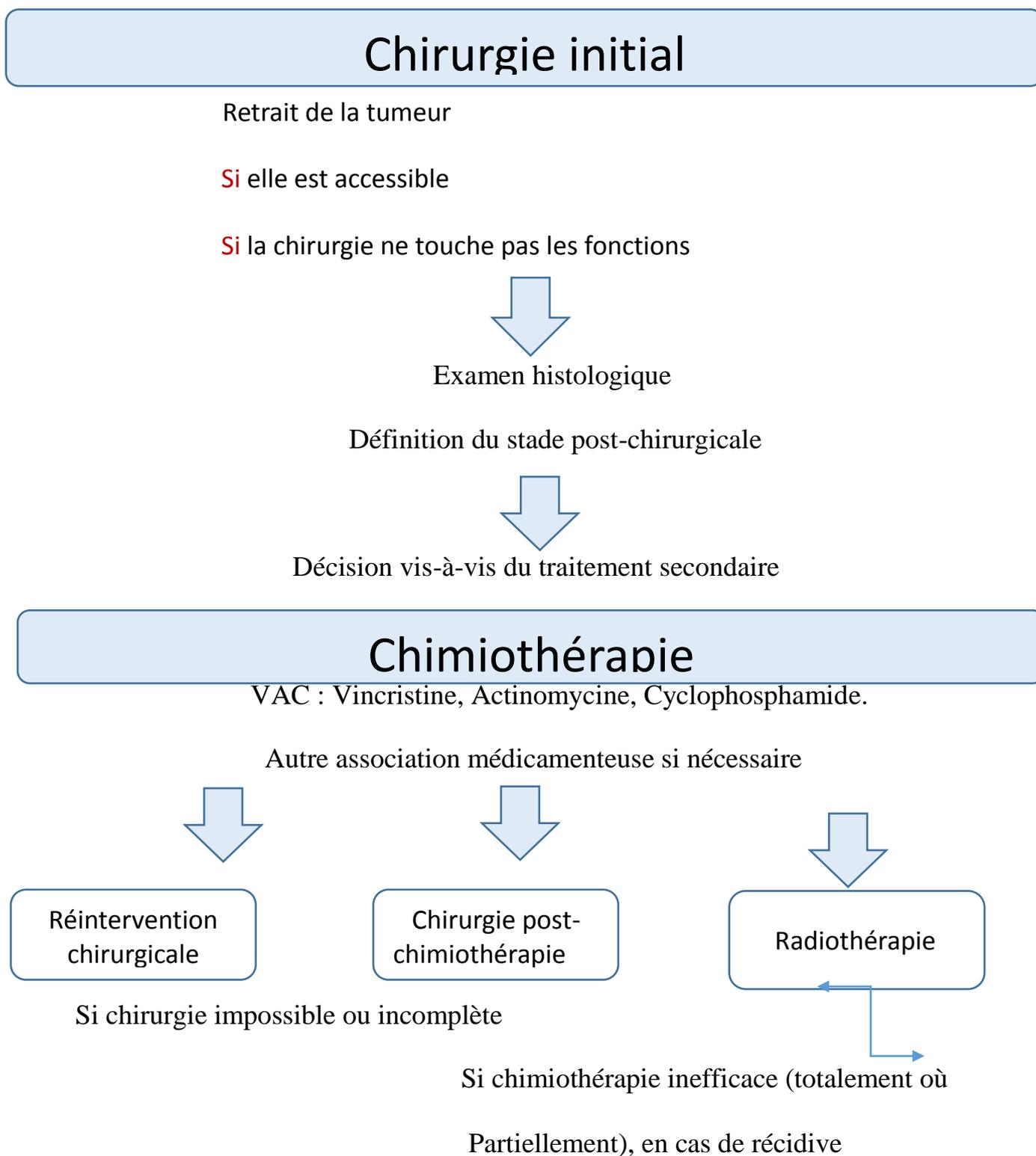
Il existe un consensus sur le fait que les tumeurs d'histologie standard complètement réséquées n'ont pas d'indication d'irradiation [39].

Pour les tumeurs incomplètement opérées ou seulement biopsiées au diagnostic, les stratégies divergent selon les groupes. Pour certains, l'irradiation est indiquée quel que soit réponse à la chimiothérapie. Dans le groupe SIOP, la radiothérapie n'est pas utilisée si la réponse à la chimiothérapie est complète en dehors des

tumeurs paraméningées survenant chez les enfants de plus de 3 ans. Cette façon de faire implique l'acceptation d'un risque de récurrence locale. On sait en effet que la guérison des patients même après rechute reste possible en utilisant la radiothérapie pour le traitement de cette rechute locale. Une étude compilant les résultats des différents groupes coopérateurs pour les RMS de l'orbite a montré que les différences dans les stratégies d'irradiation n'avaient pas de conséquences sur la survie globale. La stratégie d'irradiation sélective des seuls patients non mis en rémission complète par la chimiothérapie ou en rechute permet d'éviter la radiothérapie et ses conséquences à long terme pour 40% des patients ce qui constitue un avantage considérable à long terme [40].

Pour les tumeurs de localisation paraméningées, la radiothérapie est apparue indispensable pour éviter l'extension de la tumeur dans les espaces méningés et cela quelle que soit la réponse à la chimiothérapie initiale [41]. En effet, le pronostic de ces tumeurs a été amélioré de façon significative en utilisant la radiothérapie précocement, sur des champs larges, à des doses importantes [42]. Les cas des enfants de moins de 3 ans est particulièrement difficile du fait de la gravité des séquelles attendues après une irradiation de la face et du crâne à cet âge de la vie. Pour des enfants aussi jeunes, le groupe SIOP conserve l'attitude de la radiothérapie donnée en fonction de la réponse à la chimiothérapie.

Figure 8 : Prise en charge thérapeutique des enfants atteints d'un RMS : étapes du traitement



La curiethérapie est une technique intéressante pour les tumeurs accessibles et de petit volume du fait du risque réduit de séquelles à long terme. La curiethérapie peut se faire par implantation de fils d'iridium dans le lit tumoral (curiethérapie interstitielle) ou par l'application de moules radioactifs endocavitaires. Elle est utilisée pour des tumeurs de petit volume (< 5cm) et dans certaines localisations (vagin, vessie, prostate, membres, parois) [43]. Elle requiert la collaboration étroite des chirurgiens, oncologues et curie thérapeutes familiers ce type de technique. Peu d'équipes ont une expérience des enfants qui doivent donc être adressés pour ce traitement, à des centres de référence.

7.4. Stratégies thérapeutiques :

Le but essentiel du traitement est l'obtention du contrôle local. En effet, l'évolution de ces tumeurs, lorsqu'elles ne sont pas métastatiques au diagnostic est conditionné par le risque de récurrence locale bien plus que par celui des métastases.

Le traitement initial classique repose sur l'association à la chimiothérapie d'une irradiation systématique après la chirurgie si celle-ci n'est pas complète. Plusieurs approches thérapeutiques ont été utilisées par les différents groupes coopérateurs avec des philosophies différentes entre le groupe européen de la SIOP et le groupe nord-américain de l'IRS, et pour une moindre mesure les groupes coopérateurs allemands et italiens.

Contrairement à l'irradiation systématique de toute tumeur inopérable ou opérée incomplètement, la stratégie thérapeutique suivie par la SIOP, on l'a vu, était d'irradier seulement les tumeurs qui n'ont pas complètement répondu à la chimiothérapie en acceptant un risque de rechutes locales avec une probabilité de guérison secondaire d'autant plus grande que les patients n'auront pas reçu de radiothérapie lors du traitement initial [16]. Compte tenu de ces approches différentes, la base de la comparaison des résultats doit être d'une part la survie

globale et non la survie sans rechute, d'autre part l'importance des traitements reçus incluant le traitement initial et le traitement d'une éventuelle rechute. Le poids des traitements inclut les conséquences à long terme non seulement de la radiothérapie mais aussi de la chimiothérapie.

Les conséquences de la radiothérapie sont d'apparition retardée et progressive. Elles dépendent de la dose délivrée et de la région irradiée mais elles sont surtout très dépendantes de l'âge auquel l'enfant est traité. L'irradiation d'une tumeur de l'orbite est associée à un risque important de séquelle cosmétique, de diminution de l'acuité visuelle et de cataracte. L'irradiation de la base du crâne et du cerveau adjacent peut être responsable de troubles cognitifs et d'un ralentissement des acquisitions scolaires. Les conséquences de la radiothérapie externe sur le petit bassin peuvent aboutir à une vessie non fonctionnelle ou à une sténose urétérale, à des séquelles digestives. Les conséquences tardives de la chimiothérapie ne sont pas dépendantes de l'âge au traitement mais seulement des doses cumulatives reçues. Le risque du cyclophosphamide est essentiellement celui de la stérilité masculine, celui des anthracyclines (adriamycine, épiadriamycine) est cardiaque, celui de l'ifosfamide est le risque d'une tubulopathie. Tous ces effets tardifs des traitements sont à considérer avec d'autant plus d'attention que les taux de guérison sont élevés.

La chimiothérapie qui suit le traitement initial à visée locale est dirigée avant tout contre une éventuelle diffusion métastatique non décelée au diagnostic. Sa durée et ses modalités sont très variables. L'étude européenne actuellement en cours de l'EpSSG évalue dans l'étude randomisée citée auparavant l'efficacité d'une chimiothérapie d'entretien par vinorelbine et cyclophosphamide donnée pour 6 mois.

7.5 Surveillance :

Les taux de guérison des RMS non métastatiques sont voisins de 70% dans les grandes séries [44 ;16]. Celui des formes métastatiques est inférieur à 40% [45 ;46 ;47]. La surveillance a pour but de détecter à temps une récurrence, de dépister les effets indésirables des traitements, en particuliers les secondes tumeurs qui sont la complication la plus redoutée. Les récurrences sont locales ou locorégionales dans 70% à 80% des cas, métastatiques seulement dans 10 à 15%. Le risque de récurrence diminue beaucoup au-delà des trois premières années et devient très faible après 6 ans. Le rythme des consultations de surveillance dépend en partie du traitement initial réalisé. La surveillance est d'autant plus rapprochée que les patients que les patients avaient une tumeur peu chimio sensible ou qu'ils étaient traités par chimiothérapie seule. En effet, il est essentiel de détecter précocement une récurrence locale quand il existe encore des possibilités de la guérir par un traitement local comprenant une irradiation ou une chirurgie complète. Chez les enfants traités par chimiothérapie seule durant le traitement initial, la surveillance doit être réalisée de façon rapprochée, tous les 2 mois pendant les deux premières années, puis tous les 3 mois les deux années suivantes, en espaçant les contrôles à un rythme semestriel pendant les deux années suivantes puis à un rythme annuel.

La surveillance est réalisée par imagerie en connaissant les difficultés d'interprétation d'une masse résiduelle. Toute masse suspecte doit être explorée pour en préciser la nature. La surveillance des séquelles de la chimiothérapie dépend des médicaments utilisés. Celle des enfants ayant reçu de la radiothérapie dépend des organes sains inclus dans le champ.

La possibilité de survenue d'une seconde tumeur maligne après un traitement pour le RMS doit toujours être conservée à l'esprit. Dans une étude portant sur 1770 patients, il a été mis en évidence que la probabilité à 10 ans de développer une tumeur secondaire était de 1,7%, plus élevée que le groupe des enfants traités

par alkylants et radiothérapie que pour celui traités par vincristine et actinomycine et sans radiothérapie. Il existait, chez la majorité des patients, un contexte génétique particulier (syndrome de Li-Fraumeni ou neurofibromatose) [48].

IV.METHODOLOGIE

1. Cadre d'étude et lieu :

Notre étude a été réalisée à l'unité d'oncologie pédiatrique du département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.

2. Type d'étude :

IL s'agissait d'une étude rétro prospective.

3. Période d'étude :

Notre étude s'est déroulée sur onze ans (11) allant du 1^{er} janvier 2006 au 31 décembre 2016.

4. Population d'étude :

Tous les enfants âgés de [0-15] ans admis à l'unité d'oncologie pédiatrique pour RMS histologiquement prouvée.

5. Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans cette étude :

Age 0-15 ans

- RMS confirmé à l'histologie
- Non antérieurement traité par chimio. /chirurgie
- Etat général compatible avec le traitement
- Consentement des parents

6. Critères de non inclusion :

Les cas suivants ont été exclus de l'étude :

Age > 15 ans

- Les TMM non RMS
 - Les patients préalablement traités par chimiothérapie.
 - Les dossiers incomplets ou inexploitable.
-

7. Echantillonnage :

Nous avons colligé 10 dossiers médicaux durant la période de notre étude.

8. Variables étudiées :

Cette étude a été réalisée en s'aidant de la fiche d'exploitation (voir annexe). Cette dernière comporte les données anamnestiques, les antécédents, la clinique, les résultats du bilan para clinique, le bilan d'extension, la stratégie thérapeutique, et un dernier volet sur l'évolution des patients.

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

Concernant **les antécédents** nous avons précisé surtout la notion de cancer dans la famille, de syndromes génétiques familiaux et l'existence d'une consanguinité des parents.

Sur le plan **clinique**, nous avons analysé le délai de diagnostic c'est à dire le délai entre le début de la symptomatologie et la consultation au service. Nous avons analysé aussi les symptômes révélateurs c'est-à-dire les premiers symptômes qui ont menés le patient à consulter. En ce qui concerne l'examen clinique, nous avons relevé l'état général du patient, les données de l'examen de l'appareil concerné par la tumeur, les mensurations de la tumeur, son retentissement sur les fonctions des organes de voisinage et la présence de ganglions (leurs sites, leurs nombres, leurs mensurations, l'état inflammatoire).

Le **bilan para clinique** a compris en fonction du site de la tumeur, une échographie et/ou une tomodensitométrie de l'organe atteint ainsi qu'une biopsie de la tumeur avec une étude anatomopathologique, une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale.

La localisation exacte de la tumeur a été précisée, pour ainsi arriver à **stadifier** les tumeurs selon la classification TNM et selon l'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IRSS qui est la classification la plus utilisée (Tableau III et IV).

En ce qui concerne **le traitement**, nous avons précisé le volet suivant :

Chimiothérapie : la date de début du traitement ainsi que le type de cure.

Nous avons décrit dans le chapitre **évolution**, la survenue ou non d'un événement en précisant sa date et son type (rechute locale ou métastatique, résistance ou décès). Nous avons également noté les abandons de traitement, leur nombre et la phase de traitement. L'état à la date des dernières nouvelles des patients a été précisé en précisant si le patient était vivant ou décédé.

9. Considérations Ethique :

Les informations recueillies à partir des dossiers sont restées confidentielles.

10. Analyse des données :

Les données ont été saisies et analysées par la version 16 du logiciel SPSS, par Word 2016 et Excel 2016.

Les variables quantitatives ont été analysées en s'aidant des médianes et des extrêmes. Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et en pourcentage.

V.RESULTATS :

Nous avons exploité 10 dossiers sur une période de 10 ans allant de 2006 à 2016

A. Données épidémiologiques :

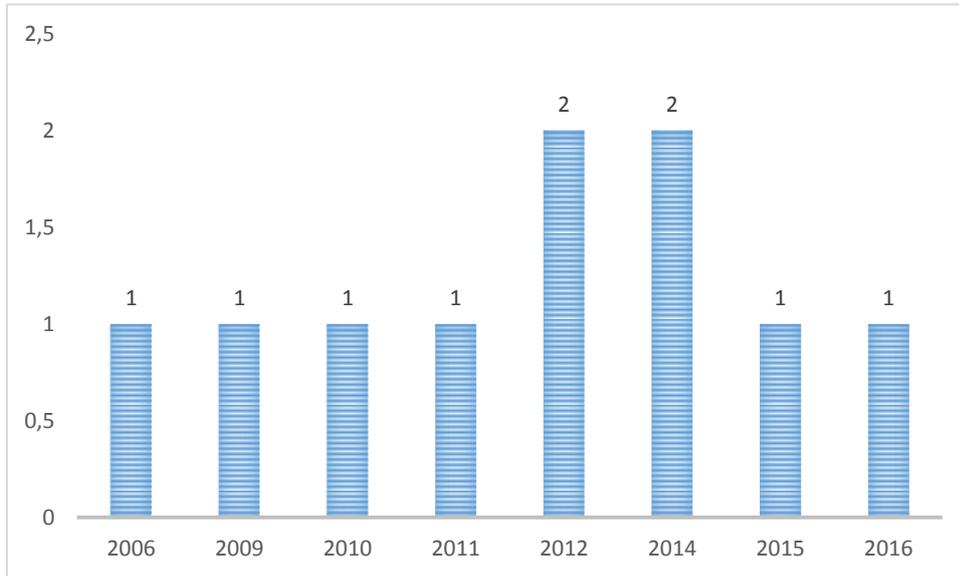


Figure 9 : Répartition des patients selon l'année

En 2012 et en 2014 on avait enregistré le plus grand nombre de patient qui était soit **20%**

Tableau VII : Répartition des malades en fonction de l'âge

Age (année)	Effectifs	Pourcentage (en %)
1	2	20%
2	1	10%
3	4	40%
4	1	10%
5	1	10%
10	1	10%
Total	10	100%

L'âge médian de nos patients était de **3 ans** avec un écart type de **2,9** et des extrêmes : minimum **1 an** et maximum **10 ans**

Tableau VIII : Répartition des malades en fonction de sexe

Sexe	Effectifs	Proportion (en %)
Masculin	7	70
Féminin	3	30
Total	10	100

La prédominance masculine est bien nette avec **70%** et féminine de **30%** avec un sex-ratio : **2,3**

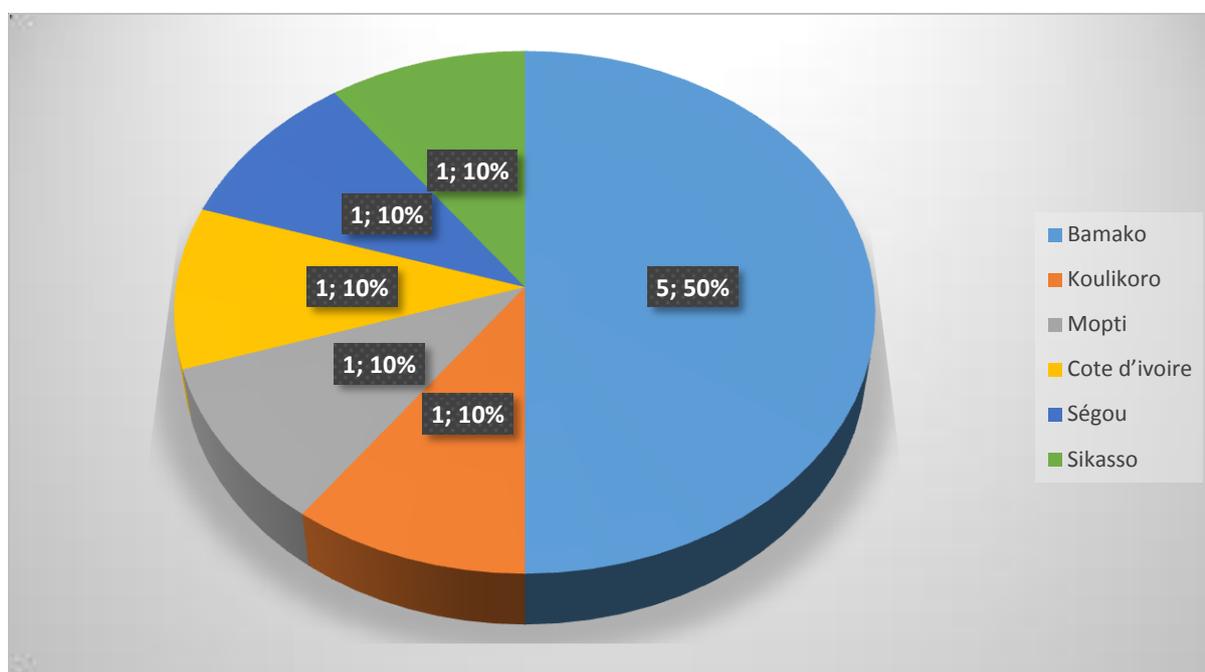


Figure 10 : Répartition selon l'origine géographique

La ville de Bamako a enregistré le plus grand nombre de patient soit **50%**

Tableau IX : Répartition selon le niveau socio-économique

Niveau socio-économique	Effectifs	Pourcentage (en %)
Bas	4	40
Elevé	1	10
Moyen	5	50
Total	10	100

La moitié de nos patients avait un niveau moyen soit **50%**

Tableau X : Répartition en fonction du niveau scolaire du père

Niveau scolaire	Effectifs	Pourcentage (en %)
Primaire	1	10
Secondaire	5	50
Non scolarisé	4	40
Total	10	100

La moitié des pères avaient un niveau secondaire soit **50%**

Tableau XI : Répartition en fonction du niveau scolaire de la mère

Niveau scolaire mère	Effectifs	Pourcentage (en %)
Primaire	4	40%
Secondaire	1	10%
Non scolarise	5	50%
Total	10	100%

La moitié des mères étaient non scolarisé soit **50%**

Parmi nos dix patients aucun d'entre eux n'avait une couverture sanitaire

B. Antécédents :

Sur les 10 patients, notre étude n'a pas retrouvé d'antécédents pathologiques particuliers, ni de cancer dans la famille, ni de facteur prédisposant et de notion de consanguinité des parents.

C. Clinique :

1. Le délai diagnostic

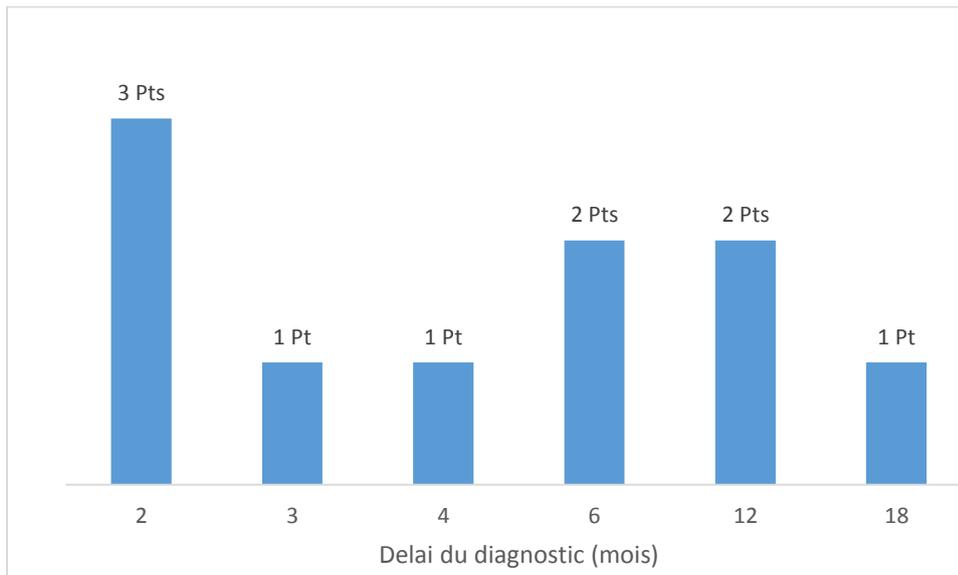


Figure 11 : nombre de patient en fonction du délai diagnostic

D'après cet histogramme, l'âge médiane était de **5 mois** avec un écart type de **5,49** et des extrêmes de **2 mois** et **18 mois**

2. Symptômes révélateurs :

Tableau XII : Répartition selon les signes cliniques révélateurs

Motifs de consultation	Effectifs	Pourcentage (en %)
Douleur abdominale, Anurie	1	10
Douleur de la cheville	1	10
Exophtalmie unilatérale droite	1	10
Masse abdominale	3	30
Masse du nez	1	10
Rétention d'urine	2	20
Tuméfaction périnéale	1	10
Total	10	100

Les signes cliniques révélateurs ont montré que ceux en rapport avec une masse abdominale dominait de **30%** et suivi d'une rétention d'urine **20%**

Tableau XIII : Répartition des patients selon le score de lansky

Score de lansky	Effectifs	Pourcentage (en %)
80%	5	50
100%	5	50
Total	10	100

La moitié de nos patients avait un bon état général soit **50%** et la moitié avait un état général passable soit **50%** selon le score de lansky

Tableau XIV: Répartition des patients en fonction de la trophicité

Trophicité	Effectifs	Pourcentage (en %)
< 2 DS	3	30%
> 2 DS	1	10%
Normal	6	60%
Total	10	100%

Plus de la moitié de nos patients avait un poids normal soit **60%**, amaigris dans **30%** et obèse dans **10%**

D. Bilan para clinique :

Tableau XV: Répartition selon le type d'imagerie

Type d'imagerie	Effectifs	Pourcentage (%)
Radiographie, échographie	2	20
Radiographie, échographie et scanner	8	80
Total	10	100

Dans notre étude **80%** avait réalisé une radiographie, une échographie et un scanner, seulement **20%** avait fait une radiographie et une échographie

Tableau XVI: Répartition selon la taille de la masse

Taille de la masse (cm)	Effectifs	Pourcentage en %
< 5	4	40
> 5	6	60
Total	10	100

La taille de la masse était supérieure à 5 cm dans **60%** et inférieur à 5cm dans **40%**

Tableau XVII: Répartition selon le type histologique

Type histologique	Effectifs	Pourcentage (en %)
RMS alvéolaire	2	20
RMS botryoïde	4	40
RMS embryonnaire	4	40
Total	10	100

Le type histologique le plus fréquent était de **40%** pour le type botryoïde et le type embryonnaire et **20%** pour alvéolaire

Tableau XVIII: Répartition en fonction du résultat de l'immunohistochimie

Immunohistochimie		Effectifs	Pourcentage (en %)
Non		8	80
Oui	Actine+vimentine+desmine+DC56+	1	10
Oui	Desmine+	1	10
Total		10	100

Dans notre étude **80%** n'avait pas réalisé immunohistochimie mais **10%** était positive à la desmine et **10%** à l'actine+vimentine+desmine+DC56+

E. La localisation de la tumeur :

Tableau XIX: Répartition en fonction de la localisation

Localisation	Effectifs	Pourcentage (en %)
Abdomen	2	20
Fesse	1	10
Fosse nasale	1	10
Mollet	1	10
Orbite droit	1	10
Vagin	1	10
Vessie	2	20
Vessie-prostate	1	10
Total	10	100

Parmi les localisations, celle au niveau de l'abdomen qui était égale à celle de la vessie soit **20%**

F. La stadification :

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

Classification	Effectifs	Pourcentage (en %)
I	3	30
II	3	30
III	4	40
Total	10	100

Le tableau nous montre que sur tous les patients étudiés **40%** étaient classés en stade III, les patients classés en stade I et II représentaient chacun **30%**

Tableau XXI: Répartition des patients en fonction de classification TNM

Classification TNM	Effectifs	Pourcentage (en %)
T1NxM0	3	30
T2N1M0	4	40
T2NxM0	3	30
Total	10	100

Parmi nos patients selon la classification TNM **40%** étaient **T2N1M0**, les patients **T1NxM0** et **T2NxM0** représentaient **30%** chacun

Tableau XXII: répartition en fonction de groupe de risque histologique

Groupe de risque histologique	Effectifs	Pourcentage (en %)
Intermédiaire	4	40
Pronostic défavorable	3	30
Pronostic favorable	1	10
Mauvais pronostic	2	20
Total	10	100

Dans notre étude, les patients à risque intermédiaire représentaient **40%**, celle de pronostic défavorable, pronostic favorable et de mauvais pronostic représentaient respectivement **30%**, **10%** et **20%**

G. Traitement :

Chimiothérapie :

Tableau XXIII: répartition des patients en fonction des types de cure

Type chimio préopératoire	Effectifs	Pourcentage (en %)
1 cure VAC	1	10
2 cures VAC	1	10
2 cures VAC+Endoxan orale	1	10
3 cures VAC	2	20
3 cures VAC+Endoxan orale	1	10
4 cures VAC+2 cures IVA	1	10
6 cures VAC	1	10
7 cures VAC	1	10
Endoxan orale	1	10
Total	10	100

Parmi les patients, **20%** avait reçu 3 cures VAC

Dans notre étude, aucun patient n'a reçu de chirurgie première ni de radiothérapie

H. Toxicité :

Tableau XXIV: répartition des patients en fonction de grade de toxicité liée à la chimiothérapie

Toxicité chimiothérapie	Effectifs	Pourcentage (en %)
Anémie+Neutro+thromb III	1	10
Anémie+neutro+diarrhée III	1	10
Anémie+neutro III	3	30
Anémie+thromb III	2	20
Non	2	20
Vomissement	1	10
Total	10	100

D'après ce tableau **30%** avait une anémie et une neutropénie III, seulement **20%** n'avait pas présenté de toxicité

I. Devenir :

Tableau XXV: répartition des patients en fonction de leur devenir

Devenir	Effectifs	Pourcentage (en %)
Abandon	5	50%
Décédé	5	50%
Total	10	100%

Dans notre étude, la moitié des patients ont abandonné soit **50%** et la moitié sont décédés soit **50%**

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

A. Epidémiologie générale :

1. Répartition selon l'âge et le sexe :

Dans notre étude, les neufs dixièmes des patients étaient diagnostiqués avant 6 ans avec un âge médian de 3 ans, un Ecart type de 2,9 et des extrêmes de 1 ans et 10 ans. La prédominance masculine du RMS était plus marquée chez nous par rapport à la littérature avec un sexe ratio M/F de 2,3.

Dans 70% des cas, le RMS survient lors de la première décennie de la vie avec deux pics d'âges différent : chez l'enfant de moins de 5ans et chez l'adolescent. [4].

Le rhabdomyosarcome prédomine chez les garçons (11.8 par millions) par rapport aux filles (10.3 par million), avec un sex-ratio de 1.4 à 1.7. [49]

Aux Etats-Unis, presque les deux tiers des cas sont diagnostiqués chez des enfants de moins de 6ans avec un pic d'incidence chez le jeune adolescent. Le sex-ratio est de 1.5. [50]

Dans une étude menée à Rabat, les deux tiers des patients étaient diagnostiqués avant 6 ans et on notait aussi **deux pics d'âge** : le premier entre 2 et 5 ans et le deuxième chez le jeune adolescent entre 10 et 15ans avec un âge médian de 5 ans. La **prédominance masculine** était un peu plus marquée chez eux par rapport à la littérature avec un sexe ratio M/F de 2. [1]

L'étude menée au Caire à l'institut national de cancer et qui a porté sur 190 malades recensé entre 1991 et 1999 a montré que l'âge médian était de 6ans avec des extrêmes de 1 mois et 16ans, 60% des enfants avaient moins de 10 ans. Le sex-ratio était de 1.5. [51]

Une autre étude menée en Egypte, au centre de radiation et d'oncologie et de médecine nucléaire (NEMROCK) à Kasr Al Aini, sur une période de 10 ans (1992-2001), a conclu aux mêmes résultats que l'étude du Caire et celle des

Etats-Unis, puisque sur les 55 cas étudiés 63.6% des cas était de sexe masculin et 63.4% de sexe féminin ce qui a donné un sex-ratio M/F de 1.75, et l'âge médian des patients était de 6ans avec des extrêmes de 1 an et 9 ans. [52]

Au Nigeria, à Ibadan une étude qui a recensée 91 cas de rhabdomyosarcome entre 1984 et 2003, a montré que l'âge médian des patients était de 6.2 ans avec des extrêmes de 1 an et 14 ans avec un sex-ratio de 1.5. [53] cela concorde avec les résultats publiés aux Etats-Unis.

B- Anatomopathologie :

1- Le rhabdomyosarcome embryonnaire :

Dans notre étude, le rhabdomyosarcome embryonnaire était à égalité avec le sous type botryoïde et représentait chacun 40% des cas, il était localisé surtout au niveau de la région Génito-urinaire, ainsi que dans d'autres, avec un âge médian de 3ans.

Le rhabdomyosarcome embryonnaire est la forme la plus fréquente, elle est de pronostic intermédiaire avec une survie globale de 66% à 5ans. [63]

Comparée à l'étude menée au Maroc par BAMAAROUF, le rhabdomyosarcome embryonnaire était aussi le plus fréquent il représentait 72% des cas. [1]

2- Le rhabdomyosarcome alvéolaire :

Dans notre étude, sur les 10 cas de rhabdomyosarcome inscrits, le type alvéolaire représentait seulement 20% de cas, il prédominait au niveau des membres.

Il représente 20 à 25% des RMS, plus fréquent au niveau des membres (60%). Il prédomine chez le grand enfant et l'adolescent. [56]

Dans l'étude menée au Maroc, le type alvéolaire représentait seulement 13%, il prédominait aussi au niveau des membres. [1]

3-Place de l'immunohistochimie :

Dans notre étude, l'étude immunohistochimique a pu être réalisée chez 2 patients parmi les 10 patients. Le marqueur utilisé chez le premier était l'anticorps anti desmine qui est revenu positif et chez le second l'actine, la vimentine, la desmine et en enfin DC56 étaient tous positifs.

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

Ils ont constaté que la myogénine et le Myo-D1 sont les marqueurs les plus adéquats pour le diagnostic du RMS.

La sensibilité de la myogénine était de 97% avec une spécificité de 90%, quant à la Myo-D1, sa sensibilité était de 97% et sa spécificité de 91%.

Cette étude a montré aussi que la desmine avait une bonne sensibilité (99%), mais peu spécificité. L'actine musculaire spécifique (MSA) avait une sensibilité et une spécificité si basse qu'il serait incertain de l'utiliser dans le diagnostic du Rhabdomyosarcome. [57]

C- Les localisations du rhabdomyosarcome :

Dans notre étude, la localisation au niveau Génito-urinaire était la plus fréquente avec un taux de 40% différents des autres études Internationales, dont la localisation au niveau de la tête et du cou dominait à l'exception de l'étude GCSTSS où la localisation au niveau des membres est la plus fréquente.

Tableau XXVI: Répartition des Rhabdomyosarcomes par site primitif dans les grandes séries de la littérature par rapport à notre étude

Sites/étude	IRS I [Maurer 1988]	SIOP Rodary 1989-1995	GCSTSS [Koscielniak 1992]	IRS II [Maurer 1993]	Notre étude
Orbite	10%	8%	7%	8%	10%
Tête et cou non orbite	27%	33%	24%	26%	10%
Tractus uro-génital : vessie/prostate	21%	11%	8%	11%	30%
Tractus uro-génital : Vagin utérus/ testicule	-	16%	13%	12%	10°%
Membres	20%	15%	25%	18%	10%
Autres : parois Du tronc, thorax, abdomen, pelvis, périnée	22%	17%	23%	23%	30%
Total des patients	686	670	218	999	10

GCSTSS: German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study IRS: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study

SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique

1- les RMS de la tête et du cou :

a. La localisation tête et cou non orbite :

Cette localisation représentait seulement 10% dans notre étude, contraire à ce qui a été décrit dans la littérature comme la plus fréquente.

Cette localisation était la plus fréquente dans l'étude menée au Maroc, comme décrit dans la littérature qui représentait 31% contraire à notre étude. [1]

b. La localisation orbitaire :

Dans notre étude on a enregistré 10% de cas, dont la biopsie révéla un RMS de type Embryonnaire.

Le rhabdomyosarcome est la plus fréquente tumeur maligne de l'orbite chez l'enfant ; 35 nouveaux cas de RMS orbitaires sont diagnostiqués chaque année aux Etats-Unis. L'âge médian au diagnostic est de 8 ans. Les garçons sont plus affectés que les filles. Le RMS embryonnaire est le type histologique le plus fréquent dans cette localisation. [92]

Pour les 18 cas de rhabdomyosarcomes orbitaires étudiés à Rabat, l'âge médian était plus jeune que celui rapporté par la littérature, il était de 4.5 ans. On peut dire que le sexe ratio de ces patients, qui était de 1.2 [83], est proche de celui de l'étude européenne réalisée par Guido et Rafael [54] et qui est de 1.5.

Dans une étude menée par Kodet.R et al concernant 264 cas de RMS orbitaire, 221 (85%) avaient un RMS embryonnaire. [92]

Une étude menée par Bhurg.Y et al à Karachi en Pakistan entre 1998 et 2002 sur 10 cas de RMS orbitaires a montré que 9 cas avaient présentés un ptôsis, 4 cas avaient une conjonctivite et un seul cas présentait une tuméfaction de la paupière. [94]

2-la localisation génito-urinaire :

Dans notre étude, cette localisation était la fréquente environ 40%.

Elle occupe la deuxième place dans la littérature en matière de fréquence et représente approximativement **25%**. Le rhabdomyosarcome de cette région se voit souvent au niveau de la région vésico-prostatique.

a. La forme vésico-prostatique :

La localisation vésico-prostatique occupait, dans notre étude, la première place avec un taux de 30% et le type botryoïde était le plus fréquent dans cette localisation contrairement aux données de la littérature qui décrit le plus souvent le type embryonnaire à cet endroit.

La localisation vésico-prostatique occupait la deuxième place dans l'étude menée par Bamaarouf à rabat avec 23% des cas. [1]

b. La forme para testiculaire :

Notre étude n'a pas enregistré de cas de RMS para testiculaire alors que la littérature a décrit (7%), et un âge médian de 4ans.

La forme para testiculaire représente 7% des RMS toutes localisations confondues et 10% des tumeurs testiculaires de l'enfant. [2]

Il existe deux pic d'âge concernant cette localisation : l'un à 4ans et l'autre à 16 ans.

c. La forme utérovaginale : [56]

Dans notre étude, seulement 10% avait présenté un RMS vaginal.

Proche de celle menée au Maroc qui représentait 8% seulement. [1]

3- La localisation au niveau des membres :

Dans notre étude, seulement 10% a eu présenté une localisation au niveau du mollet gauche, quand à la localisation, elle rejoint ce qui a été décrit dans la littérature, puisque 10% étaient localisés aux membres inférieurs. Le type

histologique le plus fréquent était, comme rapporté par la majorité des études, l'alvéolaire.

Le sexe ratio M/F représente 1.1. Entre la moitié et les trois quarts de ces tumeurs sont de types alvéolaires. [95]

Contrairement aux rapports de l'IRS I et II [96 ; 97], où le taux des patients qui ont présentés un RMS des membres était entre 19 et 20%.

4- les autres localisations :

Notre étude occupait la deuxième place après la localisation génito-urinaire avec un taux de 30% de RMS de localisations diverses : 10% au niveau abdominal, 10% au niveau du tronc et 10% au niveau de la fesse. A noter aussi dans notre étude, une fréquence masculine concernant cette localisation puisque le sexe ratio M/F était de 2. L'âge médian représentait 6 ans.

Ces localisations sont rares et incluent la localisation gastro-intestinale et hépatobiliaire qui constituent 3%, les RMS de la région intra thoracique (2%) et périnéale (2%), en plus des tumeurs du tronc et du pelvis. [50]

L'étude menée par BROWN et OLUWASOLA en Nigeria, a noté une fréquence particulièrement élevée de ces localisations, puisque sur les 91 RMS étudiés, ils représentaient un taux de 20.9% : 11% au niveau du pelvis qui représentait d'ailleurs la deuxième plus fréquente localisation après la tête et cou. La localisation abdominale représentait 9.9%, même fréquence que la localisation génito-urinaire. [53]

D- Le traitement- évolution et pronostic des RMS :

1-les moyens thérapeutiques utilisés :

a. La chirurgie :

Dans notre étude la chirurgie première n'a pas été réalisée parmi nos 10 patients.

Une étude italienne a été menée par Giovanni et al. Dans le but d'analyser l'influence de la chirurgie initiale (biopsie versus résection avec résidu macroscopique), sur des patients portant des RMS stade III de l'IRS. Parmi les 394 cas évalués, 323 ont eu une biopsie et 71 une résection chirurgicale avec résidu macroscopique (Debulking opération).

Les résultats étaient les suivants :

O la survie globale à 5ans était de 68.4% pour la biopsie et 72.6% pour la résection (p= .38).

O la survie sans récurrence était de 56.5% après biopsie et 61.7% après résection (p= .41).

Les résultats n'ont pas significativement changés quand il a été considéré d'autres variables tel que le site primitif du RMS, sa taille et son histologie ; bien que pour les patients >10ans la résection a semblé être un peu plus bénéfique que la biopsie puisque la survie globale était de 62% après biopsie et de 83.1% après résection (p= .06). La survie sans récurrence était aussi meilleure, puisqu'elle faisait 49.7% après biopsie et 72.8% après résection.

La conclusion est qu'il n'y a pas un avantage significatif à la résection par rapport à la biopsie. La biopsie, qui est moins agressive, semble être la meilleure option pour les patients stade III de l'IRS. [98]

b. La chimiothérapie :

Dans notre étude tous nos patients avaient eu une chimiothérapie seule (100%) des cas. Ce dernier chiffre peut s'expliquer par le nombre important des abandons de traitement qui constituait 50% et de décès qui est de 50% avant la fin de la chimiothérapie. Ces abandons et ces décès étaient dans la majorité dans les premières phases de chimiothérapie. Il a été noté également que des modifications ont été faites dans le protocole de chimiothérapie en fonction de la disponibilité des drogues. Le choix de la chimiothérapie en première intention dans notre stratégie thérapeutique est dû essentiellement au fait que la majorité de nos patients étaient diagnostiqués à un stade avancé (40% stade III et 30% stade II). Dans notre étude, deux protocoles de chimiothérapie ont été utilisés : le protocole VAC/VAD de la SIOP TMM 89, le protocole IVA de la SIOP TMM 95 et le métronomique.

La chimiothérapie est une arme essentielle dans le traitement du rhabdomyosarcome.

Dans notre étude, 30% ont présenté une anémie neutropénie III, 20% ont présenté une anémie thrombopénie III, 20% n'ont pas présenté de toxicité, 10% de vomissement, 10% a présenté une anémie neutropénie et thrombopénie III et enfin 10% a présenté une anémie neutropénie et diarrhée III.

c. La radiothérapie : [4 ; 49]

Dans notre étude, les patients n'ont pas reçu la radiothérapie.

VII. CONCLUSION :

Le Rhabdomyosarcome est une tumeur maligne du muscle strié. C'est la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente.

La prise en charge de cette tumeur nécessite une collaboration multidisciplinaire bien conduite, et le pronostic est lié plusieurs facteurs dont l'histologie, l'âge de l'enfant, l'absence de métastase au diagnostic, la localisation et l'opérabilité de la tumeur.

Au terme de notre travail ayant porté sur 10 cas de RMS colligés au sein du service d'oncologie pédiatrique de CHU Gabriel Touré de Bamako sur une période de 10 ans (2006-2016), nous concluons à ce que :

- L'âge médian des patients est de **3** ans avec une prédominance masculine un peu plus marquée dans notre étude : un sexe ratio de **2,3**.
- le délai diagnostic est de **5 mois** avec un écart type de **5,49** allant de **2 mois** à **18mois**.
- la localisation au niveau Génito-urinaire est la plus fréquente dont les tumeurs de la vessie /prostate sont les prédominantes, suivie d'autres surtout la localisation au niveau du périnée, de l'abdomen et du tronc et enfin tête et cou viennent en 3^e position.
- l'évolution a été marquée par la survenue de **50%** de décès et **50%** d'abandons

VIII. RECOMMANDATIONS

Au terme de ce travail, il nous est apparu nécessaire de faire certaines recommandations s'adressant :

Au Ministère de la santé :

- Renforcer le programme national de lutte contre le cancer.
- Encourager la spécialisation en hématologie oncologie pédiatrique par l'octroi de bourse.
- Diminuer les frais d'imagerie tels que le scanner.
- Organiser des campagnes de dépistage de cancer.

A la population :

- Consulter précocement un agent de santé dès la survenue d'une augmentation du volume d'une masse dans n'importe quelle partie du corps humain.
- Participer aux campagnes de dépistage des cancers.
- Engagement total des parents dans la prise en charge de leurs enfants cancéreux.

Aux Corps Médical :

- Une collaboration étroite entre les centres de santé périphériques et les centres de 3eme niveau d'une part, et entre les différentes disciplines surtout chirurgicales d'autre part, dans la gestion des malades ;
- Assurer une meilleure prise en charge des enfants atteints de RMS.
- Pluridisciplinarité à mettre en place.

IX. REFERENCE

[1] **Sanaa BAMAAROUF**. Les rhabdomyosarcomes de l'enfant : Expérience du service d'oncologie pédiatrique de l'hôpital d'enfant de rabat. Thèse de Médecine de Rabat N° 73/2008.

[2] **Pizzo, Philip A., Poplack, David G.** Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcoma. *Principles & Practice of Pediatric Oncology, 5th Edition 2006: 971-996.*

[3] **Ruymann FB, Maddux HR Ragab A et al.** Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma an autopsy Studies of 115 cases. A report from the intergroup Rhabdomyosarcoma Study committee (representing the children's cancer study group, and, the pediatric oncology group, the United Kingdom children cancer Study Group, and the pediatric Intergroup Statistical Center). *Med Pediatr Oncol*, 1988, 16: 33-39.

[4] **D'Andon. A, Hartmann. O, Vassal. G.** Tumeurs mésoenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles. Institut Gustave Roussy. 2003 mai : 1-14

[5] **Togo P.** Aspects épidémiologiques et cliniques des LMNH dans l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako. Mémoire méd. 2015.

[6] **Kalifa C, Oberlin O, Pein F, Hartmann O, Lemerle J.** (2008) *Cancers de l'enfant*. Paris, France: Flammarion Médecine-Sciences.

[7]. **Li FP, Fraumeni JFJ.** Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic Study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 1969, 43 :1365-1373.

[8]. **Malkin D, Li FP, Strong LC et al.** Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms [see comments]. *Science*, 1990,250 :1233-1238.

- [9]. **Cavazzana AO, Schmidt D, Ninfo V et al.** Spindle cell rhabdomyosarcoma. A prognostically favorable variant of rhabdomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*, 1992, 16 :229-235.
- [10] **Newton WAJ, Gehan EA, Webber BL et al.** Classification of rhabdomyosarcomas and related sarcomas. Pathologic aspects and proposal for a new classification an intergroup Rhabdomyosarcoma study cancer, 1995, 76: 1073-1085.
- [11]. **Sorensen PH, Lynch JC, Qualman SJ et al.** PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the children's Oncology group. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 2672-2679.
- [12] **El-Badry OM, Minniti C, Kohn EC, et al.** Insulin-like growth factor II acts as an autocrine growth and motility factor in human rhabdomyosarcoma tumors. *Cell Growth Differ* 1990; 1: 325–331.
- [13]. **Kalebic T, Tsokos M, Helman LJ.** In vivo treatment with antibody against IGF-1 receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down-regulates p34cdc2. *Cancer Res*, 1994, 54 : 5531-5534
- [14]. **Loh WEJ, Scoble HJ, Livanos E et al.** Human chromosome 11 contains two different growth suppressor genes for embryonal rhabdomyosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89 :1755-1759.
- [15]. **Wachtel M, Dettling M, Koscielniak E et al.** Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t (2 ;2) (q35; p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1. *Cancer Res*, 2004, 64 : 5539-5545.
- [16]. **Stevens MC, Rey A, Bouvet N et al.** Treatment of non-metastatic rhabdomyosarcoma in ChildHood and adolescence: third study of the international Society of Paediatric Oncology SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 2618-2628.
-

[17]. **Crist W, Gehan EA, Ragab AH et al.** The Third Intergroup rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol*, 1995, 13: 610-630.

[18]. **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 pediatric Oncology: MMT84. *Eur J Cancer*, 1998, 34: 1050-1062.

[19]. **Rodary C, Gehan EA, Flamant F et al** prognostic factors in 95 nonmetastatic rhabdomyosarcoma in children: a report from the international Rhabdomyosarcoma Workshop. *Med Pediatr Oncol*, 1991, 19: 89-95

[20]. **Asmar L, Gehem EA, Newton WA et al.** Agreement among and with in groups of pathologists in the classification of rhabdomyosarcoma and related Childhood sarcomas. Report of an international study of four pathology classifications. *Cancer*, 1994, 74: 2579-2588.

[21]. **Joshi D, Anderson JR, Paidas C et al.** Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 2004, 42: 64-73.

[22]. **Raney RB, Anderson JR, Barr FG 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. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 2001, 23 :215-220.

[23]. **De Zen L, Sommaggio A, d'Amore ES et al.** Clinical relevance of DNA ploidy and proliferative activity in childhood rhabdomyosarcoma: a retrospective analysis of patients enrolled onto the Italian Cooperative Rhabdomyosarcoma Study RMS88. *J Clin Oncol*, 1997, 15: 1198-1205.

[24]. **Shapiro DN, Parham DM, Douglass EC et al.** Relationship of tumor-cell ploidy to histologic Subtype and treatment outcome in children and adolescents with unresectable rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*, 1991, 9: 159-166.

[25]. **Dias P, Kumar P, Marsden HB et al.** Prognostic relevance of DNA ploidy in rhabdomyosarcomas and other sarcomas of childhood. *Anticancer Res*, 1992, 12: 1173-1177.

[26]. **Kilpatrick SE, Teot LA, Geisinger KR et al.** Relationship of DNA ploidy to histology and prognosis in rhabdomyosarcoma. Comparison of flow cytometry and image analysis. *Cancer*, 1994, 74 :3227-3233.

[27]. **Mathieu MC, Niggli F, Vieilh P, Oberlin O, Stevens M, Boccon-Gibod L, Flamant F,** Prognostic value of flow cytometric DNA ploidy in childhood rhabdomyosarcomas enrolled in SIOP MMT89 study. *Med Pediatr Oncol*, 1994, 23 :231.

[28]. **Heyn R, Raney RBG, Hays DM et al.** Late effects of therapy in patients with paratesticular rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. *J Clin Oncol*, 1992, 10: 614-623.

[29]. **Pappo AS Etcubanas E, Santana VM et al.** A phase II trial of ifosfamide in previously untreated children and adolescents with unresectable rhabdomyosarcoma. *Cancer*1993,71: 2119-2125.

[30]. **Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ et al.** Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol*, 198, 75: 1191-1198.

[31]. **Carli M, Perilongo G Montezemolo LC et al.** Phase II trial of cisplatin and etoposide in children with advanced soft tissue sarcoma: a report from the

Italian Cooperative rhabdomyosarcoma Group. *Cancers Treat Rep*, 1987, 71: 525-527.

[32]. **Schmitt C, Flamant F, Rodary C.** Efficacy of cisplatin-adriamycin in combination in children with rhabdomyosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1989, 9: 306.

[33]. **Frascella E, Pritchard-Jones K, Modak S et al.** Response of previously untreated metastatic rhabdomyosarcoma to combination chemotherapy with carboplatin, epirubicin and vincristine. *Eur J Cancer*, 1996, 32A :821-825

[34]. **Stevens M, Rey A, Bouvet N et al.** SIOP MMT 95: Intensified (6 drug) versus standard (IVA) chemotherapy for high risk non metastatic rhabdomyosarcoma (RMS). *J Clin Oncol (Meeting abstracts)*, 2004, 22: 8515.

[35]. **Lager JJ, Lyden ER, Anderson JR et al.** Pooled analysis of phase II window studies in children with contemporary high-risk metastatic rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 3415-3422.

[36]. **Pappo AS Lyden E, Breneman J et al.** Up-front window trial of topotecan in previously untreated children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma: an intergroup Rhabdomyosarcoma study. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 213-219.

[37]. **Groot-Loonen JT, Pinkerton CR, Meller S.** Rapid high-dose intensity chemotherapy including high dose melphalan for rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol*, 1988, 16 :430.

[38]. **Koscielniak E, Klingebiel TH, Peters C et al.** Do patients with metastatic and recurrent rhabdomyosarcoma benefit from high-dose therapy with hematopoietic rescue? Report of the German/Austrian Pediatric Bone Marrow Transplant, 1997, 19: 227-231.

- [39]. **Wolden SL, Anderson JR, Crist WM et al.** Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I to III. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 3468-3475.
- [40]. **Oberlin O, Rey A, Anderson J et al.** Treatment of orbital Rhabdomyosarcoma: Survival and late Effets of Treatment-Results of an international workshop. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 197-204.
- [41]. **Benk V, Rodary C, Donaldson SS et al.** Parameningeal rhabdomyosarcoma: results of an international workshop [see comments]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36 : 533-540.
- [42]. **Michalski JM, Meza J, Breneman JC et al.** Influence of radiation therapy parameters on outcome in children treated with radiation therapy for localized parameningeal rhabdomyosarcoma in Intergroup rhabdomyosarcoma study Group trials II through IV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59:1027-1038.
- [43]. **Haie-Meder C, Breton-Callu C, Oberlin O et al.** [Brachytherapy in the treatment of vesicopronostic rhabdomyosarcomas in children]. *Cancer radiother*, 2000, 4 Suppl 1 : 145s-149s.
- [44]. **Christophe Bergeron, Dominique Ranchere-Vince, Perrine Berard-Marec.** Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant. *Bulletin de cancer*. 2002 Janvier, 89 (1) : 108-112.
- [45]. **Breneman JC, Lyden E, Pappo AS et al.** Prognostic factors and clinical outcoms in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma-a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study IV. *J Clin Oncol*, 2003, 21 : 78-84.
-

[46]. Carli M, Colombatti R, Oberlin O et al. European intergroup studies (MMT4-84 and MMT4-91) on childhood metastatic rhabdomyosarcoma: final results and Analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 4787-4794.

[47]. Felgenhauer J, Hawkins D, Pendergrass T et al. Very intensive, short-term chemotherapy for children and adolescents with metastatic sarcomas. *Med pediatr Oncol*, 2000, 34: 29-38.

[48]. Hern Haeberlin V, Newton WA et al. Second malignant neoplasms in children treated for rhabdomyosarcoma. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study committee [see comments]. *J Clin Oncol*, 1993, 11: 262-270.

[49]. Sommelet D, Pinkerton R, Brunat-Mentigny M, Farsi F et al. Standards, options and recommendations (SOR) for clinical care of rhabdomyosarcoma (RMS) and other soft tissue sarcoma in children. Federation of the French Cancer Centers. French Society of Pediatric Oncology. *Bull Cancer* 1998, 85: 1015-42.

[50] Lanzkowsky.P, M.B, Ch.B., Sc.D. and collaborators. Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* third edition: 527-553

[51] Tarek Shouman, Ihab El-Kest, Khalid Zaza, Mohamad Ezzat. Rhabdomyosarcoma in Childhood: A Retrospective Analysis of 190 Patients Treated at a Single Institution. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.*, 2005 June Vol. 17, No. 2: 67-75

[52] Hicham H., ABD EL-AAL., EMMAD E. HABIB, and collaborators Rhabdomyosarcoma: the Experience of the Pediatric Unit of Kasr El-Aini Center of Radiation Oncology and Nuclear Medicine (NEMROCK) (from January 1992 to 2001) *J. E Nat. Cancer Inst*, 2006 March, 18(1): 51-60

[53] **B. J. BROWN & A. O. OLUWASOLA.** Childhood Rhabdomyosarcoma in Ibadan, Nigeria :1984–2003. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2006, 26: 349-355

[54] **Guido Pastore, Rafael Peris-Bonet, Modesto Carli et al.** Childhood soft tissue sarcomas incidence and survival in European Children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *E.J.C* 2006, 42 : 2136-2149

[55] **Moukoro M.** Epidémiologie et histopathologie des cancers de l'enfant à INRSP à propos de 168 cas Thèse : Med Bamako 2007-49P ; 38.

[56] **P. Philippe-Chomette D, Orbach Y, Aigrain et collaborateurs.** Rhabdomyosarcomes du sinus urogénital de l'enfant. *Annales d'urologie* 2006, 40 : 280–296

[58] **F. Collin M., Gelly-Marty M., Bui Nguyen Binh.** Sarcomes des tissus mous : données anatomopathologiques actuelles. *Cancer/radiothérapie*. 2006 février-mars, 10 (1-2) :7-14

[57] **Raffaella A. Morotti, Kathleen K. Nicol, David M. Parham et al.** An Immunohistochemical Algorithm to Facilitate Diagnosis and Subtyping of Rhabdomyosarcoma: The Children's Oncology Group Experience *Am J Surg Pathol* 2006, 30: 962–968

[59] **Turc-Carel C, Lizard-Nacol S, Justrabo E, et al.** Consistent Chromosomal translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1986, 19: 361–362.

[60] **Douglass EC, Valentine M, Etcubanas E, et al.** A specific Chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. *Cytogenet Cell Genet* 1987, 45 :148–155.

[61] **Shapiro DN, Sublett JE, Li B, et al.** Fusion of PAX3 to a member of the forkhead family of transcription factors in human alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1993, 53 : 5108–5112.

[62] **Davis RJ, DíCruz CM, Lovell MA, et al.** Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t (1 ;13) (p36; q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1994, 54: 2869–2872.

[63] **Khan J, Bittner M, Saal L, et al.** CDNA microarrays detect activation of a myogenic transcription program by the PAX3-FKHR fusion oncogene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999, 96: 13264–13269.

[64] **Ginsberg JP, Davis RJ, Bennicelli JL, et al.** Up-regulation of MET but not neural cell adhesion molecule expression by the PAX3-FKHR fusion protein in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1998, 58: 3542–3546.

[65] **Gordon AT, Brinkschmidt C, Anderson J, et al.** A novel and consistent amplicon at 13q31 associated with alveolar rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000, 28: 220–226.

[66] **Scrabble HJ, Witte DP, Lampkin BC, et al.** Chromosomal localization of the human rhabdomyosarcoma locus by mitotic recombination mapping. *Nature* 1987, 329: 645–647.

[67] **Scrabble H, Witte D, Shimada H, et al.** Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1989, 1: 23–25.

[68] **Scrabble H, Cavenee W, Ghavimi F, et al.** A model for embryonal rhabdomyosarcoma tumorigenesis that involves genome imprinting. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989, 86: 7480–7484.

[69] **Rainier S, Johnson LA, Dobry CJ, et al.** Relaxation of imprinted genes in human cancer. *Nature* 1993, 362: 747–749.

[70] **Ogawa O, Eccles MR, Szeto J, et al.** Relaxation of insulin-like growth factor II gene imprinting implicated in Wilms'tumour. *Nature* 1993, 362: 749–751.

[71] **Feinberg AP.** Genomic imprinting and gene activation in cancer. *Nat Genet* 1993, 4: 110–113.

[72] **Kalebic T, Tsokos M, Helman LJ.** In vivo treatment with antibody against IGF-1 receptor suppresses growth of human rhabdomyosarcoma and down-regulates p34cdc-2. *Cancer Res* 1994, 54: 5531–5534.

[73] **Zhan S, Shapiro D, Helman LJ.** Activation of an imprinted allele of the insulin-like growth factor II gene implicated in rhabdomyosarcoma. *J Clin Invest* 1994, 94 : 445–448.

[74] **Felix CA, Kappel CC, Mitsudomi T, et al.** Frequency and diversity of p53 mutations in Childhood rhabdomyosarcoma. *Cancer Res* 1992, 52: 2243–2247.

[75] **Stratton MR, Moss S, Warren W, et al.** Mutation of the p53 gene in human soft tissue sarcomas: Association with abnormalities of the RB1 gene. *Oncogene* 1990, 5: 1297–1301.

[76] **Mulligan LM, Matlashewski GJ, Scrabble HJ, Cavenee WK.** Mechanisms of p53 loss in human sarcomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990, 87:5863–5867.

[77] **Meddeb M, Valent A, Danglot G, et al.** MDM2 amplification in a primary alveolar rhabdomyosarcoma displaying a t (2 ;13) (q35; q14). *Cytogenet Cell Genet* 1996, 73: 325–330.

[78] **Keleti J, Quezado MM, Abaza MM, et al.** The MDM2 oncoprotein is overexpressed in rhabdomyosarcoma cell lines and stabilizes wild-type p53 protein. *Am J Pathol* 1996, 149: 143–151.

- [79] **Fiddler TA, Smith L, Tapscott SJ, et al.** Amplification of MDM2 inhibits MyoD-mediated myogenesis. *Mol Cell Biol* 1996, 16: 5048–5057.
- [80] **Takahashi Y, Oda Y, Kawaguchi K, et al.** Altered expression and molecular abnormalities of cell-cycle-regulatory proteins in rhabdomyosarcoma. *Mod Pathol* 2004, 17: 660–669.
- [81] **Rodary C, Flamant F, Rey A. et al.** A report of Common criteria in childhood rhabdomyosarcoma. *J. Clin. Oncol* 1987, 6 : 324-325.
- [82] **Zafad S, M. Harif, S. Benchekroun et collaborateurs.** Les rhabdomyosarcome de l'enfant. *Esp. Médicale*. 2002, 9(80) : 96-98.
- [83] **J. Kanold, P. Halle, PH. Tappin et al.** La thérapie cellulaire dans le traitement du cancer de l'enfant. *Arch. Pédiat*, 2004 février , 11(2) : 130-143.
- [84] **Tefft M, Fernandez C, Donaldson M, et al.** Incidence of meningeal involvement by rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Cancer* 1978, 42: 253–258.
- [85] **Leviton A, Davidson R, Gilles F.** Neurological manifestations of embryonal rhabdomyosarcoma of the middle ear cleft. *J Pediatr* 1972, 80 : 596–602.
- [86] **Gasparini M, Lombardi F, Gianni C, et al.** Childhood rhabdomyosarcoma with meningeal extension: Results of combined therapy including central nervous system prophylaxis. *Am J Clin Oncol* 1983, 6: 393–398.
- [87] **Raney RB.** Spinal cord —drop metastases from head and neck rhabdomyosarcoma: Proceedings of the Tumor Board of the Children's Hospital of Philadelphia. *Med Pediatr Oncol* 1978, 4:3–9.

- [88] **Mandell LR, Massey V, Ghavani F.** The influence of extensive bone erosion on local control in nonorbital rhabdomyosarcoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989, 17: 649–653.
- [89] **Wharam MD Jr, Foulkes MA, Lawrence W Jr, et al.** Soft tissue Sarcoma of the head and neck in Childhood: Non-orbital and non-parameningeal sites. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)-I. *Cancer* 1984, 53: 1016–1019.
- [90] **Wharam MD, Beltangady MS, Heyn RM, et al.** Pediatric orofacial and laryngopharyngeal rhabdomyosarcoma. An Intergroup Rhabdomyosarcoma Study report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987, 113: 1225–1227.
- [91] **Ng YY, Kingston JE, Perry NM, Reznik RH.** The role of computerized tomographic scanning in the management of rhabdomyosarcoma in nonorbital head end neck sites. *Pediatr. Hematol Oncol* 1990, 7: 149-157.
- [92] **Zeynel A. Karcioglu, Doris Hadjistilianou, Marta Rozans et al.** Orbital Rhabdomyosarcoma *Cancer Control* 2004, 11(5): 328-332.
- [93] **F le gall, Ch. Edan, P.J Toulemont et al.** Rhabdomyosarcome orbitaire de l'enfant. *J. Fr.Ophtalmol.* 1994, 17(1) : 67-73.
- [94] **Bhurgri Y, Mazhar A, Bhurgri H et al.** Orbital embryonal rhabdomyosarcoma in Karachi (1998-2002). [Abstract] *J. Pak. Med. Assoc* 2004 Nov, 54(11): 561-565.
- [95] **Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al.** Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: A preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991–1997). *J Pediatr Surg* 2000, 35: 317–321.
- [96] **Maurer H, Gehan EA, Beltangady M, et al.** Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II. *Cancer* 1993, 71: 1904–22.
-

[97] Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al. The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study—I. A final report. *Cancer* 1988, 61: 209–20.

[98] Giovanni Cecchetto, Gianni Bisogno, Federica De Corti, Patrizia Dall'Igna et al. Biopsy or Debulking Surgery as Initial Surgery for Locally Advanced Rhabdomyosarcomas in Children? The Experience of the Italian Cooperative Group Studies *Cancer* 2007, 110: 2561–7.

X. ANNEXES

1. Fiche d'exploitation

I/ Données générales :

- Nom :
- Prénom :
- Age (année) :
- Sexe :
 - Masculin
 - féminin
- Résidence :
 - Non
 - primaire
 - secondaire
- Scolarisé :
 - Oui
 - non
- Référé :
 - Oui
 - non
- Date diagnostic :
- Année diagnostic :

II/ Antécédents :

- Nom et prénom père :
 - Niveau scolaire :
 - Non
 - primaire
 - secondaire
 - supérieur
 - Profession :
 - Nom et prénom mère :
 - Niveau scolaire :
-

Non primaire secondaire supérieur

- Profession :

- Assurance :

Oui

non

- Niveau socio-économique :

Bas

moyen

élevé

- Notion de consanguinité des deux parents :

Oui

non

- Vaccination :

Non

incorrecte

correcte

III/ Clinique :

- Délai diagnostic :

- Motif de consultation :

- Score de lansky :

- Trophicité :

- Localisation :

- Taille de la masse en cm :

IV/ Bilan para clinique :

- Imageries :

Oui

non

- Types d'imageries :

- Histologie :

Oui

non

Résultat :

- Immunohistochimie :

Oui

non

Résultat :

- Groupage-rhésus :

- Sérologie HIV :

V/ Stadification :

* TNM :

* Intergroup Rhabdomyosarcoma study :

VI/ Traitement :

➤ Chimiothérapie :

Oui

non

- Type de cure :

- Toxicité + Grade :

- Chimiothérapie post-opératoire :

Oui

non

➤ Chirurgie :

Oui

non

- Type d'intervention :

➤ Radiothérapie :

Oui

non

- Dose :

- Territoires irradiés :

VII/ Evolution :

- Date des dernières nouvelles :

- Etats des dernières nouvelles :

2. Abstract

Introduction :

Le Rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur mésoenchymateuse maligne la plus fréquente chez l'enfant. Il reproduit des cellules musculaires, il peut se localiser partout dans l'organisme.

Objectifs : L'objectif de cette étude rétrospective, était d'évaluer les aspects épidémio-cliniques, thérapeutiques et la survie des enfants traités et suivi pour RMS à l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU Gabriel Touré de Bamako Mali

Matériels et méthodes : Tous les enfants d'âge inférieur ou égal à 15 ans atteints de RMS prouvé histologiquement, traités entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2016 ont été inclus dans l'évaluation.

Résultats : Durant la période d'étude, 10 cas de RMS ont été traités. L'âge médian était de 3 ans (1 an-10 ans) avec un sexe ratio de 2,33 (M=7 ; F=3). Le délai médian du diagnostic était de 5 mois (2 mois-18 mois). Les patients ont été référés dans la majorité des cas (n=9 ; 90%). La masse abdominale et la rétention urinaire ont été les motifs de consultations les plus fréquents, soit 30 et 20%. La région vessie-prostate a été la plus atteinte, soit 30% des patients. La taille de la masse était supérieure à 5 cm chez six patients (60%). Les types histologiques étaient les suivants : embryonnaire (n=4 ; 40%), Botryoïde (n=4 ; 40%), alvéolaire (n=2 ; 20%). L'immunohistochimie a été réalisée chez 3 patients (30%). La classification TNM était respectivement, stade I (n=3 ; 30%), stade II (n=3 ; 30%), stade IV (n=4 ; 40%). Les groupes de risques histologiques étaient respectivement : pronostic favorable (n=4 ; 40%), intermédiaire (n=4 ; 40%), pronostic défavorable (n=2 ; 20%). Huit patients ont

reçu la chimiothérapie néoadjuvante (80%), avec une toxicité de 30% (26 cures). Deux patients ont été mis d'emblée sous chimiothérapie métronomique. Aucun patient n'a reçu un traitement local. Cinq patients sont décédés par progression tumorale (50%). Cinq patients ont abandonné le traitement (50%).

Conclusion : le RMS est la tumeur mésenchymateuse fréquente chez l'enfant. Le diagnostic précoce et la culture de la pluridisciplinarité sont les clés du succès thérapeutique de ces patients.

Mots-clés : Rhabdomyosarcome, enfant, Mali.

3. Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes Connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

Je le jure !