



CHIRURGIE DU SARCOMME D'EWING A PROPOS DE 6 CAS

Mémoire présenté par :

Docteur Marouane Elkhannouche

Né le 15/08/1992

Mémoire Pour l'obtention du diplôme de spécialité en médecine

Option : Traumatologie Orthopédie

Sous la direction du professeur :

Pr. Abdelmajid EL MRINI
Chef de Service Chirurgie
ostéoarticulaire
CHU Hassan II - FES

Pr. Abdelmajid EL MRINI
Chef de Service Chirurgie
ostéoarticulaire
CHU Hassan II - FES

SESSION JUIN-2024

PLAN

PLAN	1
Liste des Abréviations	6
INTRODUCTION	8
MATERIELS ET METHODES	11
A. Matériels	12
B. Type et période de l'étude	12
C. Modalités de recrutement des patients et recueil des données	12
D. Critères d'inclusion	13
E. Critères d'exclusion	13
F. But de l'étude	13
Fiche d'exploitation	Erreur ! Signet non défini.
OBSERVATIONS	14
Observation N1	15
Observation N2	19
Observation N3	23
Observation N4	27
Observation N5	32
Observation N6	35
RESULTATS	41
I. Données épidémiologiques	42
A. Age	42
B. Sexe	43
C. Topographie	43
II. Données anamnestiques.....	44
A. ATCDS	44
B. Délai de consultation	44
C. Motifs de consultation.....	45

III. Données de l'examen clinique	46
A. Signes généraux.....	46
B. Signes physiques	46
IV. Données paracliniques	47
A. Bilan biologique	47
B. Bilan radiologique initial	47
C. Biopsie.....	51
D. Anatomopathologie	51
V. Bilan extension	53
VI. Traitement	53
A. Chimiothérapie néoadjuvante	53
B. Chirurgie.....	54
1. Délai de la prise en charge chirurgicale	54
2. Type exérèse	54
C. Radiothérapie	55
D. Chimiothérapie adjuvante	55
VII. Evolution	55
A. Recul	56
B. Les suites postopératoires	56
C. Complications du traitement	56
D. Rémission.....	56
E. Récidive locale.....	56
F. Métastases	56
DISCUSSION	57
I. Historique du concept des tumeurs de la famille Ewing/PNET.....	58
II. Epidémiologie	61
A. Fréquence	61

B. Age	61
C. Sexe	62
D. Topographie	62
3. Facteurs étiologiques	64
III. Diagnostic des tumeurs d'Ewing	65
A. Etude clinique	65
1. Douleur.....	65
2. Tuméfaction	65
3. Formes particulières	66
4. Signes généraux.....	67
B. Etude radiologique	68
1. Radiographie standard.....	68
2. Tomodensitométrie	72
3. Image par résonance magnétique (IRM)	73
4. La scintigraphie osseuse.....	77
C. Diagnostic positif.....	78
1. Biopsie	78
2. Anatomie pathologique	83
IV. Diagnostic différentiel	91
A. Clinique	91
B. Radiologique	91
C. Anatomopathologique.....	92
V. Bilan d'extension	94
A. Extension locorégionale	94
B. Extension régionale	94
C. Extension métastatique.....	94
VI. Facteur pronostiques.....	98

A. Le volume tumoral	98
B. Le site initial de la tumeur	99
C. L'âge du patient et le taux de la LDH	99
D. L'existence de métastases au moment du diagnostic	100
E. La réponse histologique à la chimiothérapie	100
VII. Traitement	101
• Stratégies thérapeutiques	101
• Traitement local	102
• Chirurgie	102
A. Traitement conservateur	104
1. Intervention curetage comblement	104
2. Intervention de résection	106
3. Les moyens chirurgicaux de reconstruction.....	109
4. Traitement conservateur des tumeurs d'Ewing des parties molles	119
B. Traitement radicale.....	122
• Radiothérapie	128
• Traitement général de la maladie	129
VIII. Complications du traitement.....	132
IX. Surveillance	136
X. Devenir des patients	137
CONCLUSION	139
RESUMES.....	141
BIBLIOGRAPHIE.....	147

Liste des Abréviations

ADP	: Adénopathie
ALB	: Albumine
BB	: Bilan biologique
CRP	: Protéine C réactive
CTH	: Chimiothérapie
ETT	: Echographie trans-thoracique
FC	: Fréquence cardiaque
Fig	: Figure
FISH	: Hybridation in situ en fluorescence
FR	: Fréquence respiratoire
GB	: Globule blanc
GCS	: Score de Glasgow
Hb	: Hémoglobine
HES	: L'hématoxyline éosine safran
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IHC	: Immunohistochimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDH	: Lactate déshydrogénase
MI	: Membre inférieur
MS	: Membre supérieur
BR	: Bon répondeur
MR	: Mauvais répondeur
MEP	: Mise en place
MAIO	: Mesna adria ifosfamide oncovin

NFS	: Numération formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAS	: Periodic Acid Schiff
PEC	: Prise en charge
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
PDV	: Perdu de vue
PDC	: Produit de contraste
PLQ	: Plaquette
PM	: Parties molles
PNET	: Tumeurs neuro-ectodermique primitive
PNN	: Polynucléaire neutrophile
RTH	: Radiothérapie
SE	: Sarcome d'Ewing
SPE	: Sciatique poplitée externe
STIR	: Short Tau Inversion-Recuperation
T	: Température
TA	: Tension artérielle
TDM	: Tomodensitométrie
TE	: Tumeurs d'Ewing
TDM-TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TM	: Tumeur
TP	: Taux de prothrombine
VAC	: Vincristine actinomycine cyclophosphamide
VAC-IE	: Vincristine actinomycine cyclophosphamide ifosfamide étoposide
VAI	: Vincristine actinomycine ifosfamide
VIDE	: Vincristine actinomycine doxorubicine étoposide

INTRODUCTION

Les tumeurs de la famille Ewing/PNET sont des sarcomes agressifs majoritairement osseux mais survenant également au niveau des tissus mous intéressant principalement les adolescents et les adultes jeunes qui présentent des caractéristiques communes : morphologiques et génétiques. C'est la découverte de ces anomalies qui ont permis d'unifier en une seule entité des lésions jusqu'à lors décrites séparément, telles que les PNET, neuroepitheliomes ; tumeurs d'Askin et le sarcome d'Ewing.

Elle représente 6 à 10% des tumeurs malignes primitives de l'os. C'est la deuxième tumeur osseuse maligne du sujet jeune après l'ostéosarcome et la plus fréquente entre l'âge de 5ans et 10ans. Cette tumeur est exceptionnelle avant 5 ans et rare au-delà de 25 ans. Les tumeurs peuvent se développer partout dans le corps, mais c'est principalement au niveau des os longs des membres inférieurs (fémur, tibia, péroné) ou dans le bassin qu'elles apparaissent. L'humérus et les côtes sont d'autres os particulièrement touchés.

- Sous le terme de PNET (tumeurs neuroectodermiques périphériques primitives) est regroupé un ensemble de lésions tumorales avec différenciation neuroectodermique variable ayant des caractéristiques communes :
 - **morphologique** : il s'agit de tumeurs à petites cellules rondes (avec ou sans rosettes),
 - **immunohistochimique** : le CD99 (3 anticorps actuellement : HBA71, O13, 12E7) dirigé contre le produit du gène MIC2 ; marquage diffus et membranaire dans plus de 90 % des PNET,
 - **génotypique** : translocation t(11;22)(q24;q12) présente dans 88 % des cas constituant un véritable marqueur cytogénétique (variante plus rare t(21;22)(q22;q12)). Cette translocation peut se détecter soit en cytogénétique classique, soit en biologie moléculaire par RT PCR

(détection du transcrit de fusion EWS-FLI1 dans 95% des cas ou EWS-ERG, plus rarement EWS-ETV1)

- **phénotypique** : de type neuroectodermique exprimé de façon variable et mis en évidence par immunohistochimie avec les anticorps suivants : synaptophysine, chromogranine, protéine S100, NSE, LEU7, GFA.
- Suite à ces définitions, le versant le plus indifférencié des PNET correspond au sarcome d'Ewing (osseux ou des tissus mous) exprimant pas ou peu l'immunophénotype neuroectodermique. Le versant le plus différencié correspond au neuroépithéliome périphérique exprimant fortement cet immunothérapie ; la tumeur d'Askin, n'étant qu'une variante topographique (paroi thoracique) de PNET. [1]

Sur le plan clinique, les symptômes les plus fréquents sont la tuméfaction, ou gonflement de la zone touchée, ainsi que des douleurs à la marche. Cependant, dans 30 % des cas, la tumeur est diagnostiquée au stade de métastases.

Sur le plan radiologique, c'est une lésion lytique, d'aspect agressif, avec un développement souvent important dans les parties molles, bien visible en imagerie par résonance magnétique.

Le traitement actuel repose sur l'association d'une chimiothérapie et d'un traitement local chirurgical, parfois complété d'une radiothérapie. En l'absence de traitement, l'évolution fatale est habituellement rapide, avec apparition de métastases à distance, pulmonaires ou osseuses.

MATERIELS ET METHODES

A. Matériels :

Notre étude s'intéresse aux patients porteurs de tumeurs de la famille Ewing/PNET suivis au service de chirurgie orthopédique et ostéo-articulaire II, oncologie et radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

B. Type et période de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique d'une série de 6 cas de tumeurs de la famille Ewing/PNET sur une période de 5 ans située entre 2013 à 2018.

C. Modalités de recrutement des patients et recueil des données:

Tous les patients présentant une tumeur de la famille Ewing/PNET diagnostiqués et pris en charge au sein du service de traumatologie B4 du CHU Hassan2 de Fès.

Les données des patients ont été recueillies à partir des registres hospitaliers du service de traumatologie B4, des registres du bloc opératoire central du CHU HASSAN II, et du système de gestion hospitalière informatisée HOSIX.

Pour accéder à des informations plus pertinentes et détaillées afin de compléter notre étude, on avait recours à d'autres structures hospitalières telles que:

Service de Radiologie du CHU Hassan II où on a eu accès aux dossiers et aux interprétations radiologiques des malades.

Service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II où on a pu obtenir plusieurs comptes rendus des examens anatomo-pathologiques effectués chez nos malades.

Service d'oncologie-radiothérapie du CHU Hassan II où on a eu accès aux dossiers de prise en charge (complément thérapeutique) et suivi des malades opérés (l'évolution de la maladie), aussi des dossiers des malades diagnostiqués initialement au service d'Oncologie Radiothérapie puis adressés au service de traumatologie orthopédie B4. L'analyse des données recueillies et des résultats de l'étude a été effectuée par la réalisation d'une fiche d'exploitation.

D. Critères d'inclusion:

Patients adultes pris en charge dans le service au cours de la période d'étude.

Tumeurs siégeant sur les membres.

Preuve histologique obligatoire.

Dossier médical exploitable.

Patient ayant bénéficié d'un traitement chirurgical. (Mutilant ou conservateur)

E. Critères d'exclusion:

Absence de preuve histologique.

Dossier médical non exploitable.

Patient non opéré.

Nous avons ainsi colligé 12 cas de tumeurs la famille Ewing/PNET. Nous n'avons retenu que 6 cas, les autres ne répondaient pas aux conditions de l'étude.

F. But de l'étude :

L'objectif de ce travail est d'étudier les différentes techniques chirurgicales décrites dans la prise en charge de ces tumeurs, de présenter nos résultats, le profil évolutif, le retentissement fonctionnel ainsi que les complications du traitement chirurgical choisi. Et ce, tout en traçant l'expérience du service de traumatologie B4 du CHU Hassan 2 de Fès, en matière de prise en charge de cette pathologie et en comparant nos résultats à ceux de la littérature.

OBSERVATIONS

Observation N1

Mme A.B âgé de 63 ans, hospitalisée au service de traumatologie B4 pour prise en charge d'une tuméfaction au niveau de l'avant bras droit.

Antécédents :

Opérée à 3 reprises pour une tumeur de l'avant bras

2006 → Biopsie exérèse a Tétouan. (Sans documents)

2010 → Récidive tumorale exérèse en privée.(Sans documents)

2015 → 2^{èmes} Récidives tumorale exérèse en service de traumatologie B4 puis la patiente a été perdue de vue.

Motifs hospitalisation : Récidive de la tuméfaction au niveau de l'avant bras.

Histoire de la maladie :

Remonte à 2015 par l'apparition d'une tuméfaction au niveau de l'avant bras droit augmentant progressivement de volume évoluant dans contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général. La patiente a été perdue de vue puis a reconsulté en 2016 pour une récurrence. Une biopsie a été faite le mois 01/2017 au service de traumatologie B4 revenant en faveur d'un sarcome du groupe PNET/Ewing. Depuis la patiente a été mise sous 3 cures de chimiothérapie néoadjuvante type MAIO dont la dernière cure remonte au 12/04/2017.

L'examen clinique montrait :

- Une patiente consciente, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.
- Masse au niveau la face externe du 1/3 supérieure de l'avant bras droit, de consistance molle, indolore et fixe par rapport aux 2 plans, faisant 3cm/3cm sans signe inflammatoire en regard.
- Aires ganglionnaires libres.

Le bilan réalisé comportait :

Hémogramme : normale

Radiographie de l'avant bras droit : sans anomalie.

IRM initiale: revenant en faveur d un processus extra aponévrotique de l'avant bras droit liquidien hématique évoquant en premier un kyste anévrysmale.

IRM du 07/04/2017 : augmentation en taille de la formation siégeant au niveau des parties molles du bord cubital de l'avant bras droit mesurant 10X6 cm par rapport a 2.5X2.5 cm. Cette formation prend naissance en extra-aponévrotique arrivant en contact de l'os en profondeur.

BIOPSIE DU 04/01/2017

CRO

- Sous bloc plexique en décubitus dorsale
- Reprise de l'ancienne incision en regard de la masse
- Biopsie tumorale
- Fermeture plan par plan
- Pansement

Compte rendu anatomo-pathologique

Description Macroscopique : TUMEUR DE L'AVANT BRAS

On a reçu plusieurs fragments friables et nécrotiques, inclus en totalité dans 4 blocs.

Description Microscopique : L'examen histologique trouve une prolifération tumorale à petites cellules rondes aux noyaux ronds, à chromatine fine avec un aspect en poivre et sel. On note la présence de nombreuses mitoses. La prolifération tumorale se dispose en nappes et formant par endroit des pseudo-rosettes. On note également des foyers de nécrose disposés en carte géographique.

Conclusion : Aspect histologique d'une prolifération tumorale à petites cellules

rondes évoquant en premier un sarcome du groupe PNET/EWING.

Une étude par FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) a été réalisée à la recherche de réarrangement chromosomique dans la région du gène EWSR1 en utilisant une sonde de type BREAK APART Vysis*. Cette recherche a été réalisée à partir d'un prélèvement inclus en paraffine.

RESULTATS : Présence de réarrangement du gène EWS. Le diagnostic retenu est celui d'une tumeur du groupe PNET/EWING.

Bilan extension :

TDM TAP : sans anomalie.

Scintigraphie osseuse : sans anomalie.

Traitement :

A noté que la patiente au cours de son traitement par chimiothérapie néoadjuvante a présenté une pancytopenie fébrile avec une mucite grade 3 mise sous Triaxon, Gentamicyne, Fluconazole, et transfusée par 2CG avec une bonne évolution. A la fin de la chimiothérapie la patiente a été staffée en RCP.

Décision du staff RCP du 22/06/2017 : Exérèse chirurgicale.

Le mois 08/2017 la malade a été hospitalisé au service de traumatologie B4 pour exérèse large de la tumeur : avec une marge de sécurité de 3cm en profondeur et 5cm en périphérie.

CRO :

- Patiente en décubitus dorsal.
- Sous bloc plexique avec garrot pneumatique.
- Reprise de l'ancienne voie d'abord.
- Exploration, trouve une tumeur ferme avec des zones de nécrose très hémorragique.
- Dissection plan par plan à distance de la zone tumorale.

- Section de la tumeur emportant une partie du muscle.
- Exérèse de la tumeur.
- Hémostase faite.
- FPPP et pansement.

Résultat de la pièce d'anatomopathologie : aspect morphologique et IHC compatible avec un sarcome de la famille Ewing/PNET. Tumeur au contact de la limite supérieure à 7 cm de la limite inférieure, à 1 cm de la limite profonde et la limite interne à 3 cm de la limite externe. Limite d'exérèse saine.

Décision du staff RCP du 21/09/2018 : adresser la patiente au service de radiothérapie. Où elle a bénéficiée d'une radiothérapie externe sur l'avant bras à la dose totale de 50 Gy avec une bonne tolérance clinique.

Le dernier contrôle clinique le 10/07/2018

Patient consciente OMS= 1

Cicatrice propre sans masse palpable.

Aire ganglionnaire libre.

La dernière TDM TAP réalisée le 25/12/2018 : sans anomalie.

Patiente à revoir dans 6 Mois pour TDM TAP et contrôle clinique.

Observation 2

Mr M.A âgé de 22 ans, sans ATCD pathologique notable, hospitalisé au service de traumatologie B4 pour PEC d'une tuméfaction au niveau du genou gauche.

Le début de la symptomatologie remontait à 05 mois avant son admission, où le patient a présenté une douleur atroce du MI gauche rebelle au traitement antalgique puis un mois après il a développé une masse augmentant de taille progressivement au niveau du même membre le tout évoluant dans contexte d'apyrexie et l'altération de l'état général .

L'examen clinique :

- Patient cachectique, OMS à 2, GCS a 15.
- TA=09/06 FC= 100bpm FR=18 cpm, conjonctive légèrement décolorées.

L'examen du genou :

- Une tuméfaction ulcéro-bourgeonnante de la face antéro-externe du genou gauche dure fixe par rapport au plan profond.
- Hypoesthésie dans le territoire du nerf sciatique poplité externe.
- Pas d'adénopathie inguinaux, Pouls distaux présent et symétrique.

Le bilan réalisé :

Une radiologie standard du genou gauche : ostéolyse permeative du péroné stade 3 selon la classification de Lodwick avec une corticale discontinue et réaction périostée spiculée en rayon de soleil avec un envahissement des parties molles en regard.

L'IRM de la jambe gauche : Présence d'un processus tumoral ostéolytique centré sur le 1/3 proximal du péroné épiphyso-diaphysaire, rehaussé de façon hétérogène après contraste, responsable d'une réaction périostée en feu d'herbe, envahissant les PM adjacentes engainant l'artère tibiale antérieure, mesurant 68*64*16mm.

Conclusion : Aspect faisant évoquer en premier lieu une lésion tumorale maligne

un leiomyosarcome myxoïde. L'éventualité d'une tumeur desmodie agressive restait probable, à confronter aux données de l'examen anatomopathologique.

Résultat de la biopsie osseuse :

Prolifération tumorale maligne à cellule rondes évoquant en premier un sarcome d'Ewing/PNET confirmé par immunohistochimie.

L'hémogramme : sans anomalie.

Bilan d'extension comportait :

TDM TAP : Micronodules et nodules intra-parenchymateux et sous pleuraux pulmonaires bilatéraux d'allure suspecte, présence d'adénopathie iliaques internes et externes gauches.

Une scintigraphie osseuse : Une hyperfixation de la cheville gauche et de l'avant pied gauche.

ETT: normal.

Evolution :

Le patient a été adressé au service d'oncologie pour complément de prise en charge thérapeutique faite de chimiothérapie néoadjuvante type VAC/IE : 6 cures.

Après la 3^{ème} cures de VAC-IE, un scanner d'évaluation a été réalisé : il a montré une stabilité des localisations secondaires pulmonaires, absence d'apparition d'anomalie suspecte à l'étage abdomino-pelvien.

Sept mois après, l'examen clinique trouvait un patient : OMS à 02, qui boitait avec une canne, présence d'une masse englobant tout le membre inférieure gauche (ayant augmenté de volume selon le patient).

Une TDM TAP faite le 29/08/2016 a montrée :

⇒ A l'étage thoracique : 4 micronodules sous pleuraux bilatéraux et scissural droit mesurant 4 mm de diamètre pour le grand au niveau du lobe inférieur droit.

- ⇒ A l'étage abdomino-pelvien : quelques ganglions inguinaux bilatéraux mesurant 10 mm de petit axe pour le plus grand à gauche et une masse tissulaire centré sur l'aile iliaque droite avec une lyse partielle de cette dernière, et un envahissement des muscles iliaques et fessiers.
- ⇒ Au niveau de la jambe gauche : un processus tumoral ostéolytique centré 1/3 proximal du péroné épiphyso diaphysaire responsable d'une réaction périostée envahissant les parties molles adjacente et engainant l'artère tibiale antérieure mesurant 87*100*167mm.
- ⇒ Ce processus respecte le tibia et l'articulation du genou (le processus mesurait avant 68*64*16mm).

Par la suite le patient a présenté : une ulcération importante faisant environ 10cm et un saignement de la masse tumorale.

Vue le récurrence du saignement qui n'a pas cédé sous pansement compressif et sous hémostatiques la décision était une amputation transfémorale gauche.

Compte rendu opératoire:

- Installation : en décubitus dorsal sur table ordinaire sous rachis anesthésie.
- Gestes :
- Temps vasculaire : Repérage du pédicule fémoral.
Section et ligature de l'artère et la veine fémorale.
- Stripping et section du nerf fémoral et sciatique.
- Section musculaire.
- Amputation transfémorale distale à la scie de Gigli.
- Mise en place d'un bouchon osseux dans le canal médullaire
- Myoplastie, hémostase parfaite.
- Fermeture plan par plan sur drain de Redon.

Les suites post opératoire était simples.

Le patient a été adressé au service d'oncologie pour chimiothérapie adjuvante 2^{ème} ligné à base de Docetaxel Gemcitabine et BCSF puis perdu de vue.

Observation N3

Mr A.B âgé de 30 ans, sans antécédents pathologique notable, admis au service de traumatologie B4 pour prise en charge d'une douleur de la jambe droite.

Le début de la symptomatologie remontait à un an par l'apparition d'une douleur au niveau de la jambe droite intermittente d'allure mécanique sans limitation de la marche et sans gêne fonctionnelle le tout évoluait dans un contexte de conservation de l'état générale.

L'examen clinique montrait :

- Un patient conscient stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.
- Une station debout et marche possible sans aide.
- Absence de déformation du membre inférieur droit.
- Légère sensibilité à la palpation de la face latérale de la jambe droite.
- Pas de masse palpable ni adénopathies inguinales.
- Pas de lésion vasculo-nerveuse.

Le bilan réalisé comportait :

Radiologie de la jambe droite : Image ostéolytique stade 2 selon la classification de Lodwick au niveau de la diaphyse du péroné avec réaction périostée pluri lamellaire et envahissement des parties molles en feu d'herbe.

IRM de la jambe droite : Processus lésionnel intra-osseux diaphysaire de la jonction 1/3 supérieur - 1/3 moyen de la fibula droite, mesurant 78 mm de longueur sur 25 mm de largeur. Ce processus se présente en hypo signal T1, discret hyper signal T2, se rehaussant de façon hétérogène après contraste. Il s'y associe une rupture de la corticale et envahissement des parties molles musculaires de la loge postéro-latérale (nerf tibial postérieur et nerf long fléchisseur de l'hallux).

Biopsie faite au service de traumatologie B4 :

CRO

- Sous rachis anesthésie malade sur table ordinaire en décubitus dorsal.
- Par voie d'abord externe de la jambe.
- Incision cutanée dissection sous cutanée puis aponévrotique.
- Biopsie des parties molles et osseuse.
- Fermeture plan par plan.

Résultat anatomopathologique :

- Processus tumoral malin à cellule rondes infiltrant l'os et les parties molles. CD99+, n'exprime pas : pancytokératine AE1 AE3 ; EMA CD45 .Myogénine et PS100.
- Vimantine non renseignée ainsi que la translocation EWS.

Hémogramme : Hb : 14.8 GB : 7500 PNN 3068 PLQ : 15500
GOT: 28 GPT: 32 BT: 6 BD: 2
ALB: 40 LDH: 260

Bilan d'extension comportait:

ETT : normale avec FE : 66%

Biopsie ostéoméduillaire : normale

TDMP TAP : normale

Scintigraphie osseuse :

Foyer d'hyperfixation hétérogène isolé du 1/3 supérieur de la diaphyse du péroné droit sans atteinte de l'espace articulaire et sans foyer métastatique.

Evolution :

Le patient a été adressé au service d'oncologie pour complément de prise en charge.

Il a bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante type VIDE : 6 cures.

Après la 1^{ere} cure il a présenté une neutropénie fébrile grade 4 et mucite grade 3 pour laquelle il fut hospitalisé.

Le reste du traitement était sans particularité.

Une IRM de contrôle faite 4 mois après a mis en évidence la présence d'un processus tumoral diaphysaire fibulaire droit dont la taille et la vascularisation ont diminué comparativement à la 1^{ère} IRM.

TDM thoracique : apparition de petites plages en verre dépoli du lobe supérieure droit (pneumopathie médicamenteuse ? infiltration tumorale débutante ?) micronodule unique non spécifique lobaire supérieur gauche de 2.8mm stable.

Puis le patient a bénéficié d'une chirurgie d'exérèse conservatrice au service de traumatologie B4.

Compte rendu opératoire :

- Sous rachis anesthésie en décubitus dorsal.
- Désinfection et champage.
- Par voie d'abord externe de la jambe droite.
- Incision emportant l'ancienne incision de la biopsie.
- Dissection cutanée sous cutanée et aponévrotique.
- Dissection minutieuse.
- Repérage du nerf sciatique poplité externe.
- Réalisation d'une compartimentectomie externe emportant une branche du nerf sciatique poplité externe et épargnant la branche destinée au muscle jambier antérieur.
- Lavage abondant.
- Fermeture plan par plan.
- Pansement.

Compte rendu anatomopathologique définitif de la pièce :

Présence d'une réponse thérapeutique complète sans résidu tumoral .

Les limites de résections saines.

L'IRM de la jambe droite post opératoire: 2 hématomes post-opératoires intra musculaires de la loge antérolatéral et une collection sous aponévrotique antérolatéral, aspect à recontrôler dans un délai proche par une IRM.

Puis le patient a été adressé en oncologie pour chimiothérapie adjuvante type VAI (vincristine, actinomycine, ifosfamide).

Le patient a reçu 8 cures de VAI sans incidents.

Evolution post chimiothérapie adjuvante : rémission complète

TDM thoracique : normal.

IRM de la jambe : résorption complète de l'hématome des parties molles.

Le patient est toujours suivi en service d'oncologie le dernier examen clinique fait le 19/09/2018 :

Examen trouve un patient :

OMS=0 examen clinique : sans particularité.

TDM TAP du 01-11-2017: absence de micro-nodules pulmonaires.

IRM de la jambe droite 27-10-2017: absence de signe de récidence.

A revoir dans 6mois avec TDM thoracique et IRM de la cuisse.

Observation N4

Mr A.N âgé de 22 ans, suivi pour un retard psychomoteur, admis au service de traumatologie B4 pour prise en charge d'une tuméfaction au niveau de la cuisse droite.

Le début de la symptomatologie remontait à 8 mois auparavant par l'apparition d'une douleur associée à une tuméfaction au niveau de la face antéro-interne de la cuisse droite augmentant progressivement de volume sans autre signe associé le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et altération de l'état général.

L'examen clinique montrait :

Patient conscient stable sur le plan hémodynamique et respiratoire OMS=1

Une énorme masse au niveau la face antéro-interne de la cuisse droite, ferme, fixe par rapport au plan superficiel, mesurant environ 12cm de grand axe, non soufflante, sans signes inflammatoires ou circulation veineuse collatérale en regard, ni adénopathies locorégionales.

Le reste de l'examen est sans particularité

Le bilan réalisé comportait :

Hémogramme : Hb : 13 GB : 8500 PNN 3068 PLQ : 15500/mm³

GOT: 28 GPT: 32 BT: 6 BD: 2

ALB: 40 LDH: 260

Radiographie de la cuisse droite : sans anomalie.

Une échographie des parties molles : masse à double composante tissulaire au niveau de sa partie supérieure, liquidienne cloisonnée au niveau de sa partie inférieure mesurant 12,5cm/5,5cm.

IRM de la cuisse droite initiale réalisé fin 2016: masse liquidienne des parties molles de la fosse interne de la cuisse droite située au niveau du tissu graisseux mesurant 125mm de hauteur, 80mm de diamètre antéro-postérieur et 80mm de

largeur, non rehaussé après injection du produit de contraste: aspect en faveur d'un hémangiome ayant saigné ou bien un synoviosarcome .

Par la suite le 02/02/2017 le patient a bénéficié d'une biopsie echo-guidée réalisée au service de radiologie.

Compte rendu :

- Repérage échographique de la masse de la cuisse droite qui est solidokystique.
- MEP d'un coaxial 17G au sein de la composante tissulaire.
- Réalisation de deux passages par un trocart 18 G.
- Obtention de 2 carottes de bon calibre.
- Etude anatomopathologique demandée.
- Absence de complication au décours du geste.

Résultat d'examen anatomopathologique :

Processus tumoral malin à cellule rondes Expriment CD99+, et anti-CK Evoquant soit une tumeur du groupe PNET/Ewing soit un synoviosarcome.

Le mois 03/2017 : le patient a été hospitalisé en service de traumatologie B4 pour une biopsie chirurgicale vue que la biopsie initiale était non concluante.

CRO de La 2^{ème} biopsie chirurgicale :

- En decubitus dorsale, sous rachianesthésie
- Après badigeonnage et champage stérile incision cutanée, dissection sous cutanée.
- Aponevrotomie ouverture de la capsule limitant la masse.
- Exploration : collection au niveau de la loge antérieur fusant vers le compartiment externe de la cuisse d'environ 500cc du sang coagulé avec des grumeaux blanchâtres Prélèvement réalisé pour étude anatomopathologique.
- FPPP sur drain de redon.

Compte Rendu Anatomo-pathologique

Tumeur à cellules rondes compatible avec une tumeur du groupe PNET/Ewing. Une confirmation par biologie moléculaire sera réalisée et fera l'objet d'un compte rendu complémentaire.

Bilan d'extension comportait:

ETT : normale avec FE : 65%

Biopsie ostéomédulelle : normale

TDMP TAP : sans anomalie

Evolution :

Par la suite le patient a été adressé au service d'oncologie pour chimiothérapie néoadjuvante type VIDE où il a bénéficié de 6 cures.

A la 1^{ère} cure il a présenté une réaction allergique à l'Etoposide type bouffissure de visage, sueur, tachycardie ayant cédée après l'arrêt temporaire de la perfusion du traitement et l'injection de solumedrol 120 mg en IV.

Le reste du traitement était sans incident.

A la fin de la 3^{ème} cure le patient a bénéficié :

IRM FAITE LE 27/07/2017, Comparativement avec l'IRM du 06/04/2017

⇒ Persistance au niveau de la région crurale droite en avant de la loge des adducteurs, d'une formation solido-kystique multi-localisée, hétérogène, de contours nets, bien limitée, sous aponévrotique, épaulant le muscle Sartorius ayant diminuée de volume.

➔ La portion charnue est décrite en iso signal T1 et T2, rehaussée après contraste et la portion liquéfiée est en hypersignal T1 et T2 en rapport probablement avec des remaniements hémorragiques intra-tumoral. Elle mesure 85mm versus 136mm de diamètre transverse, antéropostérieur et de hauteur.

- Absence d'envahissement vasculaire.
 - Elle respecte des structures musculaires avoisinantes.
 - Persistance de l'envahissement cutané.
- ⇒ Formations ganglionnaires inguinales droite mesurant 13 mm de petit axe pour la plus grande.
- ⇒ Absence d'anomalie au niveau de la cuisse gauche.

CONCLUSION : Réponse partielle (35%) de la masse crurale droite.

TDM TAP FAITE LE 13/06/2017 au CHU en comparaison:

- ⇒ Diminution en volume de la masse inguinale droite massivement nécrosée
65*44 mm vs 71*61 mm
- ⇒ Absence d'anomalie suspecte à l'étage CTAP

De même à l'examen clinique on note une diminution de la masse témoignant d'une bonne réponse clinique et radiologique.

A la fin de la chimiothérapie néoadjuvante le patient a été staffé en RCP la décision était : une exérèse chirurgicale

Par la suite le malade a été hospitalisé en service de traumatologie B4 pour exérèse chirurgicale de la tumeur.

Compte rendu opératoire : intervention faite le 24/01/2018

- sous rachianesthésie en décubitus dorsale
- incision en regard de la masse tumorale dissection soigneuse de la tumeur
- exploration trouve une tumeur en regard du pédicule fémoral sans envahissement du pédicule avec prise de la veine saphène interne au niveau de la crosse.
- ligature de la veine hémostase soigneuse.
- FPP.
- pansement.

RESULTAT ANATOMOPATHOLOGIQUE DE LA PIECE OPERATOIRE

Prolifération tumorale maligne à petites cellules rondes compatible avec une tumeur du groupe PNET /Ewing, située 4mm des limites profonde et externe, à 2mm des limites supérieure, inférieure et interne. **Absence de réponse thérapeutique.**

Après staff du RCP la décision était d'adresser le patient au service d'oncologie pour chimiothérapie adjuvante et radiothérapie. il a bénéficié une radiothérapie externe avec protection plombée des OGE.

Au cours de son suivi hebdomadaire le patient a présenté une tuméfaction de la cuisse droite.

L'examen clinique trouve une légère tuméfaction en regard de la cicatrice et de la zone irradiée avec à la palpation une zone irradiée de la cuisse chaude sans douleur provoquée, et une articulation coxo-fémorale libre et indolore.

Une IRM de la cuisse a été réalisée le 09/08/2018 revenue en faveur d'une lésion tissulaire des parties molles sous cutanées de la face interne de la cuisse droite mesurant 38/37/40 mm, rehaussée après injection du PDC, envahissant le plan musculaire superficiel à son contact évoquant une **récidive tumorale.**

TDM TAP fait le 04/09/2018 : objective des métastases pulmonaires.

Après staff RCP la décision était de : mettre le patient sous chimiothérapie puis discuter une éventuelle exérèse chirurgicale.

Actuellement le patient est sous chimiothérapie à base de DOCETAXEL + GEMCITABINE suivi au service d'oncologie.

Observation N5

Mr M.B âgé de 20 ans sans antécédent pathologique notable, hospitalisé au service de traumatologie B4 pour prise en charge d'une douleur au niveau du pied gauche.

Le début de la symptomatologie remontait à 04 mois auparavant par l'apparition d'une douleur au niveau de la face dorsale du pied gauche, motivant sa consultation, le tout évoluait dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

L'examen clinique montrait :

- Un patient stable sur le plan hémodynamique et respiratoire.
- Une masse d'environ 13 cm, sans signes inflammatoires en regard au niveau de la face dorsale du pied gauche.
- Examen des aires ganglionnaires: présence d'ADP inguinale gauche de 2 cm mobile.
- Le reste de l'examen était sans particularité.

Le bilan réalisé comportait :

Une radiologie standard du pied gauche: Ostéolyse permeative de la diaphyse métatarsienne de l'hallux avec contour flou faisant stade 3 selon la classification de Lodwick avec réaction périostée spiculée en rayon de soleil, soufflure de la cortical et envahissement des parties molles en feu d'herbe.

L'IRM de l'avant pied gauche : montrait une tumeur du 1^{er} métatarse gauche de 81 mm de grand axe avec une extension osseuse locorégionale.

La biopsie Tumeur à cellules rondes faisant évoquer à priori un sarcome à cellules rondes (Type Ewing/PNET); sans exclure formellement un lymphome ou plasmocytome.

Immunohistochimie: aspect immunohistochimique compatible avec un sarcome de type Ewing/PNET (anti CD99) +++.

Bilan d'extension comportait :

Une TDM TAP : ne trouvait aucune localisation secondaire.

Une scintigraphie Osseuse : absence de localisations secondaires osseuses.

ETT normale avec FE 63%.

Bilan biologique : normale.

Biopsie ostéo-médullaire : normale.

Evolution :

Le patient a été adressé au service d'oncologie pour complément de prise en charge.

La décision était de mettre le patient sous chimiothérapie néoadjuvante type : VIDE.

Au cours de la 2^{ème} cure le patient a présenté un état local infecté avec un écoulement purulent en regard de la masse.

Un BB a été réalisé :

Hb: 8.3 PNN: 8960 PLQ: 470 000 CRP: 43

Le patient a bénéficié d'une transfusion d'un culot globulaire et mis sous antibiotiothérapie type (amoxicilline protégé et métronidazole) puis il a présenté un saignement actif non contrôlé par les pansements adhésifs compressifs d'où la réalisation d'une chirurgie carcinologique plus hémostatique avant de continuer la chimiothérapie.

Compte rendu opératoire :

- Installation : en décubitus dorsal sur table ordinaire sous rachis anesthésie.
- Gestes :
- Badigeonnage et champage.
- Réalisation d'une amputation transtibiale après dissection et repérage du pédicule tibial qui a été ligaturé.

- Fermeture plan par plan sur drain de Redon.

Les suites postopératoires étaient simples.

Puis le patient a été adressé au service d'oncologie pour chimiothérapie adjuvante.

Observation N6

Mr B.A âgé de 35ans, tabagique chronique, admis au service de traumatologie B4 pour prise en charge d'un sarcome d'Ewing de la cuisse droite.

Le début de la symptomatologie remontait à 06 mois avant son admission par l'apparition d'une masse au dépend de la cuisse droite qui a rapidement augmenté de taille.

Examen clinique trouvait :

- Un patient conscient OMS =0 apyrétique.
- Cuisse droite siège d'une masse énorme dure et fixe avec cicatrice de biopsie.
- Le reste de l'examen été sans particularité.

Bilan réalisé :

Radiologie standard : Image a contenu mixte d'ostéolyse et d'ostéocondensation avec réaction périostée pluri lamellaire et rupture de la corticale par endroit formant un éperon de Codman avec une opacification des parties molles témoignant d'un envahissement au niveau de l'extrémité supérieure du fémur au niveau de la jonction diaphysaire du massif trochantérien.

IRM initiale 09/11/2013 : Etait en faveur d'une lésion tumorale maligne de la cuisse droite évoquant un Ewing ou un autre sarcome.

Biopsie de la cuisse droite : prolifération tumorale a petites cellules rondes largement nécrosée monotone : CD99+, NSE+ PS100+ CD45- confirmant qu'il s'agit d'une PNET.

Bilan d'extension comportait :

TDM TAP : normale.

ETT : normal FE=69%.

Scintigraphie osseuse était normale.

Evolution :

Patient a reçu une chimiothérapie néoadjuvante type VIDE 06 cures.

L'IRM de la cuisse réalisée au cours de la chimiothérapie : Aspect stable du processus lésionnel ostéolytique corticomédullaire de l'extrémité supérieur du fémur droit envahissant les parties molles profondes de la face antérieure de la cuisse.

Le patient a été adressé au service de traumatologie pour une éventuelle chirurgie.

Bilan préopératoire :

Bilan biologique : normal

IRM de la cuisse (préopératoire) : Persistance d'un processus lésionnel cervico-diaphysaire fémoral droit largement liquéfié étendu modérément vers le muscle vaste intermédiaire et épargnant les autres structures de la cuisse.

Compte rendu opératoire :

- Installation : Sous AG malade sur table ordinaire en décubitus latéral gauche.
- Geste :
- Par voie d'abord externe de la hanche et de la cuisse.
- Incision cutanée et sous cutanée puis aponévrotique .
- Exérèse de la tumeur « extrémité supérieure du fémur = la tête fémoral, col fémoral et massif trochantérienne jusqu'à 12 cm de la diaphyse.
- Hémostase faite.
- Puis mise en place d'un spacer formé par du ciment biologiques et un clou.
- Fermeture plan par plan sur drain aspiratif.

Les suites postopératoires étaient simples.

Compte Rendu anatomopathologique définitif de la pièce :

Présence d'un foyer tumoral compatible avec un sarcome d'Ewing au niveau des parties molles grades 3.

Les limites d'exérèse saines.

Evolution :

Le patient a été adressé en service d'oncologie pour chimiothérapie adjuvante type VAI (2 cures d'Adriamicyne et 4 cures avec actinomycine).

Fin de chimiothérapie 04/05/2015 puis le malade a bénéficié d'une radiothérapie locale.

05 mois après le patient a présenté un syndrome d'HTIC qui a nécessité la réalisation d'une TDM cérébrale faite le (11/2015) et qui a mis en évidence une ostéolyse occipitale étendue avec gonflement des parties molles en regard et un aspect remanié au niveau cérébelleux en regard de 4.7cm avec une 2^{émé} localisation secondaire osseuse pariétale supérieur gauche.

Le patient a bénéficié d'une radiothérapie palliative fin d'irradiation 04/12/2015.

Une TDM TAP de contrôle faite le 28/01/2016 à mis en évidence: des petites images millimétriques intéressant les 2 champs pulmonaires majorées du côté droit compatibles avec des localisations secondaires et un processus lésionnel intéressant le muscle psoas iliaque droit responsable d'une petite lyse de l'aile iliaque droite étendu sur environ 13 cm et qui s'étend jusqu'au niveau de la cotyle.

Puis le patient a été perdu de vue.

Année	Age et sexe	Localisation Et délai de consultation	Signe clinique	Signe physique	Imagerie	Bilan d'extension	Traitement	Recul	Evolution
Cas N1 2017	63ans F	-Avant bras droit -1ans	Tuméfaction en regard de l'avant bras droit	-Masse au niveau la face externe du 1/3 supérieure de l'avant bras droit, de consistance molle, indolore et fixe par rapport aux 2 plans, faisant 3cm/3cm sans signe inflammatoire en regard. -Aires ganglionnaires libres	-IRM : revenant en faveur d'un processus extra aponévrotique de l'avant bras droit liquidien hématique évoquant en premier un kyste anévrysmale.	Sans anomalies	-CTH néoadjuvante TYPE MAIO. -Exérèse large de la tumeur. -Radiothérapie externe.	2ans	Pas de récurrence.
Cas N2 2016	M 21ans	-Péroné gauche -5mois	Douleur	-Tuméfaction ulcérobourgeonnante à la face antéro-externe du genou gauche dure fixe par rapport au plan profond. -Articulations de voisinage libres. -Etat général altéré.	-Rx du genou gauche : ostéolyse perméative du péroné stade 3 selon la classification de Lodwick avec corticale discontinue et réaction périostée avec envahissement des parties molles en regard -IRM	-TDM TAP : métastase pulmonaire Scintigraphie hyperfixation de la cheville gauche et de l'avant pied gauche.	-CTH néoadjuvante (3 cure) -Amputation transfémorale distale de propreté- puis CTH	11 mois	Perdue de vue.

N3 2015	30ans M	-Péroné droit -1ans	Douleur	Absence de tuméfaction ni de déformation du MI droit. Légère sensibilité à la palpation de la face latérale de la jambe droite. Etat général conservé.	-RX: plage d'ostéolyse avec réaction périostée pluri lamellaire et envahissement des PM en feu d'herbes. -IRM	Sans anomalie	-CTH néoadjuvante - Compartiment-ectomie externe emportant une branche du SPE et épargnant la branche destinée au muscle jambier antérieur puis CTH adjuvante	2ans	Pas de récurrence.
N4	22ans M	-Face antero-interne de la cuisse -8Mois	Tuméfaction + Douleur	-Douleur + une tuméfaction au niveau de la face antéro-interne de la cuisse droite.	-Echographie des parties molles : une masse à double composante tissulaire au niveau de sa partie supérieure ,liquidiennne cloisonnée au niveau de sa partie inférieure mesurant 12,5cm/5,5cm. -IRM	Sans anomalie	-CTH néoadjuvante -Exérèse marginale de la tumeur -Radiothérapie externe	1ans et 8 mois	Récurrence tumorale avec apparition des métastases pulmonaires.

N5 2016	20ans M	-Pied gauche -4 mois	Douleur	Masse de 13 cm au niveau de la face dorsale du pied gauche sans signe inflammatoire. Etat générale conservée.	- Rx du pied : Plage d'ostéolyse de la diaphyse métatarsienne de l'hallux avec contour flou + réaction périostée spiculée + soufflure de la corticale et envahissement des parties molles. - IRM	Normal	-CTH neoadjuvant -Amputation transtibiale -CTH adjuvante	12 mois	Pas de récurrence tumorale.
2015 N6	35 ans M	-Fémur droit -6mois	Douleur	énorme masse dure au niveau de la cuisse droite.	- RX de la cuisse : Plage mixte d'ostéolyse et d'ostéocondensation avec réaction périostée pluri lamellaire et rupture de la corticale formant un éperon de Codman - IRM	Normal	-CTH -exérèse de la tumeur siégeant de l'extrémité supérieure du fémur jusqu'à 12 cm de la diaphyse avec mise en place d'un spacer formé par ciment biologiques et un clou puis -CTH-RTH	2ans	Apparition de métastases multiples : Pulmonaire et cérébrale puis PDV.

RESULTATS

L'analyse des observations ainsi que les fiches d'exploitations établies nous a permis de relever les données suivantes :

Ces 6 malades se répartissent en :

2 cas de tumeurs de la famille Ewing/PNETS extra-osseuses (parties molles).

4 cas de tumeurs de la famille Ewing/PNETS à localisation osseuses.

I. Données épidémiologiques :

A. Age :

L'âge des patients de notre série varie entre 20 ans et 63 ans avec une moyenne de 31 ans.

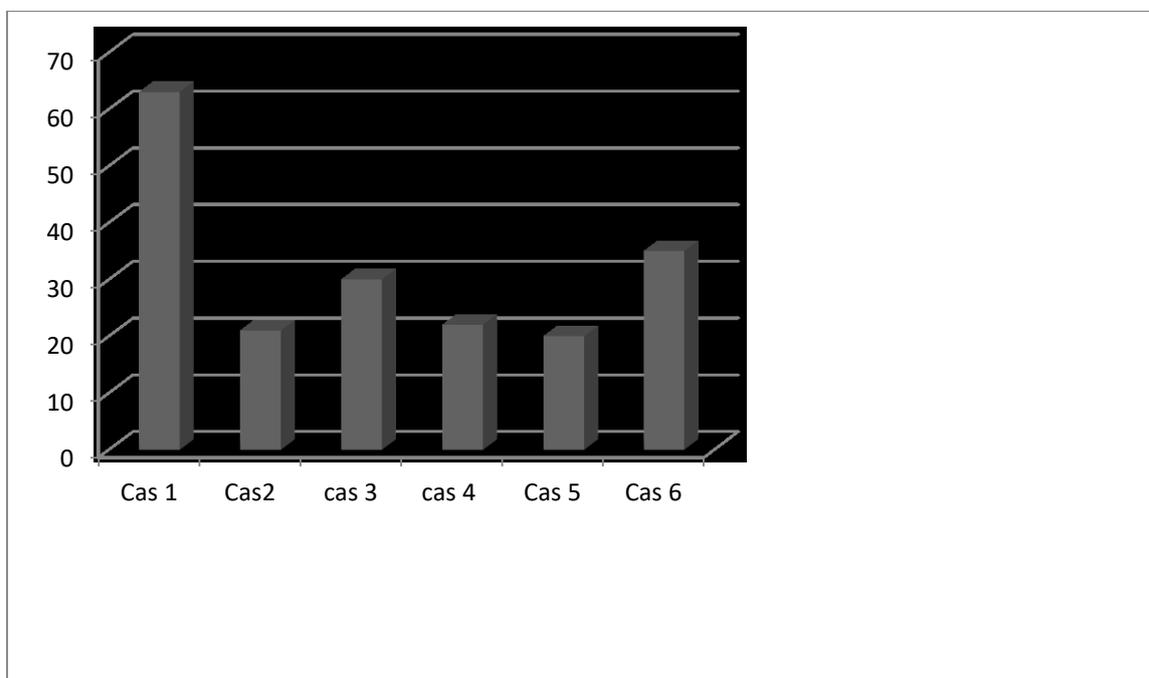


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge

B. Sexe :

Notre série comprend une prédominance masculine : 5homme et une seule femme.

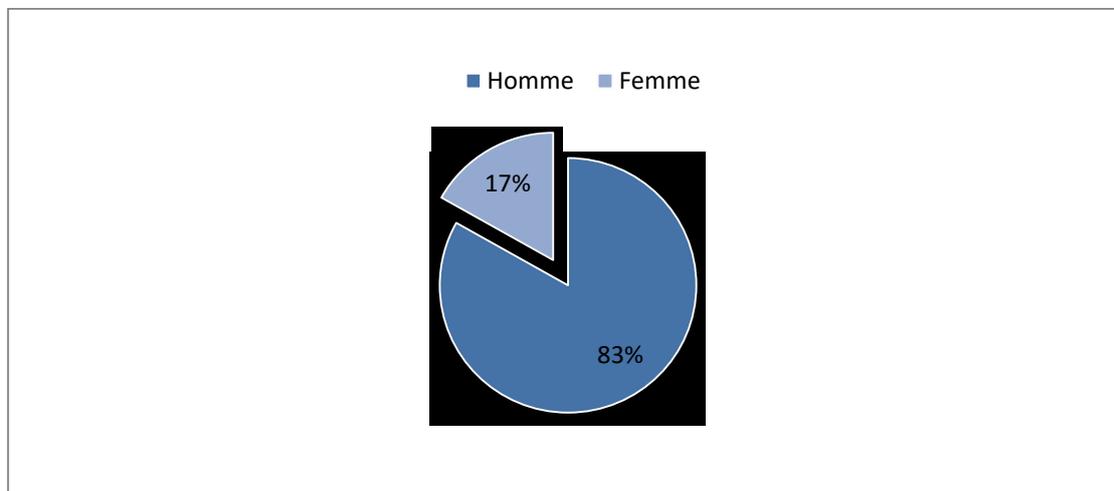


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

C. Topographie :

Les localisations tumorales de notre série ont été résumées dans le tableau suivant :

Tableau 1: Localisation des TE

	Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
TE osseuses	Péroné	2	36%
	Pied	1	16%
	Fémur	1	16%
TE extra osseuses(partie molle)	Avant bras	1	16%
	Cuisse	1	16%

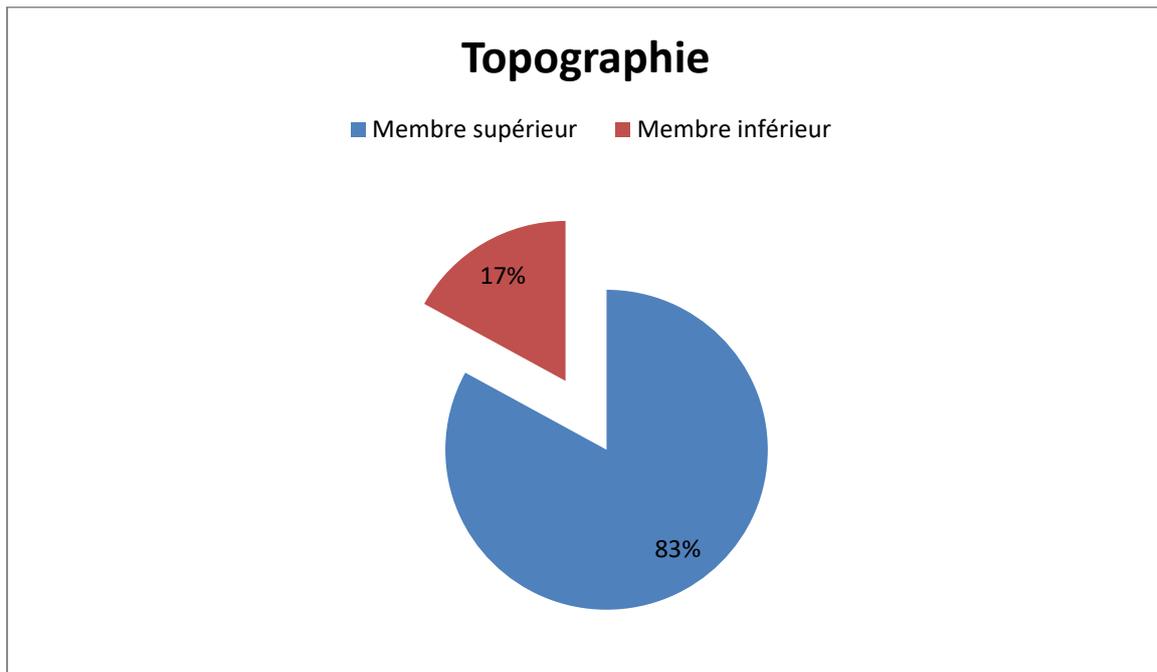


Figure2 : Topographie des TE de notre série

La localisation au niveau du membre inférieur était dominante (cinq cas) par rapport au membre supérieur (un seul cas).

II. Données anamnestiques:

A. ATCDS :

2 patients qui avaient des antécédents :

Le cas N1 suivi pour goitre.

Le cas N4 suivi pour un retard psychomoteur.

B. Délai de consultation :

C'est le délai écoulé entre le début des symptômes et la première consultation.

Dans notre étude, cette période variait entre 04 et 12mois avec une moyenne de 7mois.

C. Motifs de consultation:

La douleur a été retrouvée chez 5 de nos malades soit 84% des cas de même que pour la tuméfaction.

Les autres motifs de consultation sont moins fréquemment retrouvés dans notre étude.

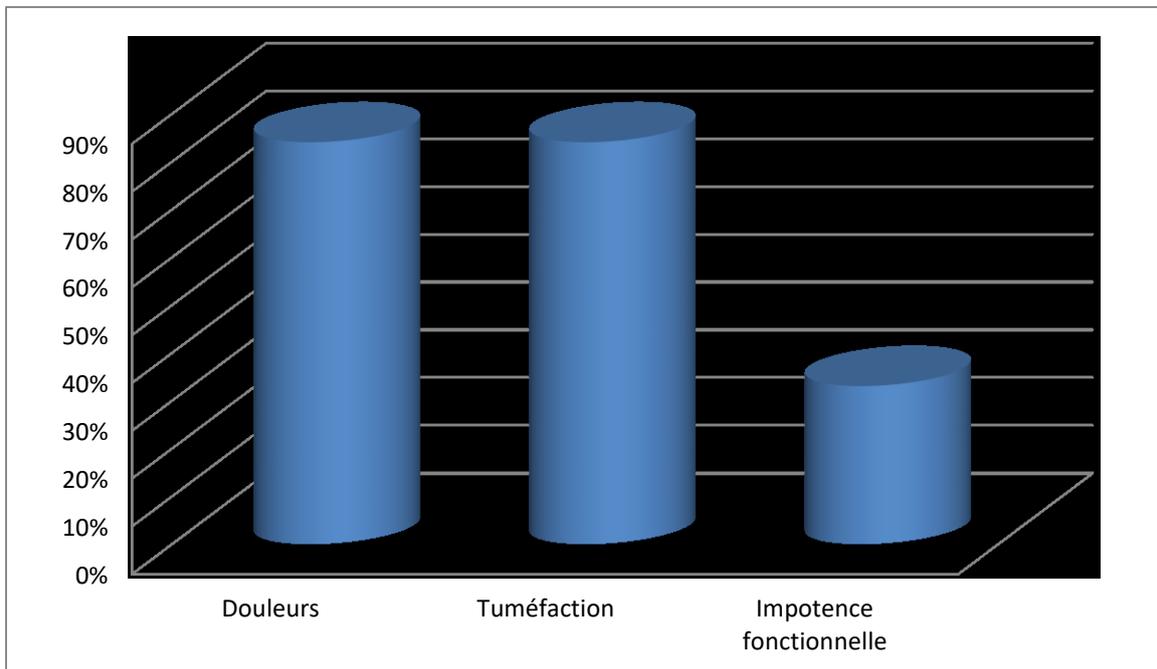


Figure 3 : Répartition des patients selon le motif de consultation

III. Données de l'examen clinique :

A. Signes généraux :

04 de nos patients (66%) se sont présentés avec une altération de l'état général, cependant ils étaient stables sur le plan hémodynamique et respiratoire.

B. Signes physiques

1. Tuméfaction :

L'examen clinique a objectivé une tuméfaction chez 05 de nos patients :

Tableau 2 : Tuméfactions : localisation et caractéristique

	Tuméfaction	Localisation	Caractéristique
N1	Présente	Avant bras	Tuméfaction au niveau la face externe du 1/3 supérieure de l'avant bras droit, de consistance molle, indolore et fixe par rapport aux 2 plans, faisant 3cm/3cm
N2	Présente	Jambe	Tuméfaction ulcérobourgeonnante sur la face antéro-externe du genou gauche dure fixe par rapport au plan profond.
N3	Absente	-	-
N4	Présente	Face antero-interné de la cuisse	Tuméfaction au niveau de la face antéro-interne de la cuisse droite.
N5	Présente	Pied	Tuméfaction de 13 cm au niveau de la face dorsale du pied gauche
N6	Présente	Cuisse	Cuisse droite siège d'une énorme masse dure.

2. Troubles moteurs :

Aucun trouble n'a été objectivé chez nos 06 patients.

3. Troubles sensitifs :

Ils ont été objectivés chez un seul patient soit 16% des cas à type d'hypoesthésie dans le territoire du SPE.

IV. Données paracliniques :

A. Bilan biologique :

Un hémogramme a été réalisé chez la plupart de nos patients revenu sans anomalie.

B. Bilan radiologique initial :

1. Radiographie standard :

Cet examen a été réalisé chez tous nos patients porteurs d'une tumeur d'Ewing à localisation osseuse et a mis en évidence une lésion maligne avec une tumeur à limites flou , rupture de la corticale , présence d'une réaction périostée et envahissement des parties molles.

Tableau 3 :les différents aspects retrouvés sur la radiographie standard :

Cas	Radiographie standard
N2	<u>Radiographie de la jambe gauche :</u> ostéolyse permeative metadiaphysaire du péroné stade 3 selon la classification de Lodwick avec corticale discontinue et réaction périoste avec envahissement des parties molles en regard.
N3	<u>Radiographie de la jambe droite :</u> Image ostéolytique stade 2 de Lodwick au niveau de la diaphyse du péroné avec réaction périostée pluri lamellaire et envahissement des parties molles en feu d'herbe.
N5	<u>Radiographie du pied gauche:</u> Ostéolyse de la diaphyse métatarsienne de l'hallux permeative avec contours flous stade 3 selon Lodwick avec réaction périostée spiculée en rayon de soleil, soufflure de la cortical et envahissement des parties molles en feu d'herbe
N6	<u>Radiographie de la cuisse droite :</u> Plage mixte d'ostéolyse et d'ostéocondensation avec réaction périostée pluri lamellaire et rupture de la corticale formant un éperon de Codman.

2. Echographie des Parties Molles :

Dans notre série, un seul patient a bénéficié d'une échographie des parties molles qui a montré (Cas N4): une masse à double composante tissulaire au niveau de sa partie supérieure ,liquidienne cloisonnée au niveau de sa partie inférieure mesurant 12,5cm/5,5cm.

3. Imagerie par résonance magnétique (IRM):

Une IRM initiale a été faite chez tous nos patients.

Tableau 4 :Résultat de L'IRM initiale

IRM initiale	
Cas N1	<u>IRM de l'avant bras droite :</u> Processus extra aponévrotique de l'avant bras droit liquidien hématique évoquant en premier un kyste anévrysmale.
Cas N2	<u>IRM de la jambe gauche :</u> Présence d'un processus tumoral ostéolytique centré sur le 1/3 proximal du péroné épiphyso-diaphysaire, rehaussé de façon hétérogène après contraste, responsable d'une réaction périostée en feu d'herbe, envahissant les PM adjacentes et engainant l'artère tibiale antérieure , mesurant 68*64*16mm. Aspect faisant évoquer en premier lieu une lésion tumorale maligne un leimyosarcome myxoïde
Cas N3	<u>IRM de la jambe gauche :</u> Aspect en faveur d'un volumineux ostéosarcome du péroné avec une extension au niveau des parties molles.

CAS N4	<u>IRM de la cuisse droite :</u> Masse liquidienne des parties molles de la fosse interne de la cuisse droite située au niveau du tissu graisseux mesurant 125mm de hauteur ,80mm de diamètre antéro postérieur et 80mm de largeur, non rehaussé après injection du produit de contraste: aspect en faveur avec hémangiome ayant saigné ou bien un synoviosarcome .
CAS N5	<u>IRM de l'avant pied :</u> Tumeur du 1 ^{er} métatarsien gauche de 81 mm de grand axe avec extension osseuse locorégionale.
Cas N6	<u>IRM de la cuisse droite :</u> Lésion tumorale maligne de la cuisse droite évoquant un Ewing ou autre sarcome.

C. Biopsie :

Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale qui était concluante.

Un seul patient (cas N4) a bénéficié d'une biopsie percutanée soit 16% des cas : revenue non concluante ce qui a nécessité un complément par une biopsie chirurgicale.

Concernant le Cas de l'observation (N1), 2 biopsies exérèses ont été faites mais sans documents.

D. Anatomopathologie :

L'étude immunohistopathologique constitue le moyen de diagnostic de certitude.

Tous nos patients ont bénéficié de cet examen, dont les réponses étaient les suivantes :

Tableau 5 : Résultats des examens anatomopathologiques

patient	Réponse
N1	Aspect histologique d'une prolifération tumorale à petites cellules rondes évoquant en premier un sarcome du groupe PNET/EWING. Une étude par FISH est souhaitable. Etude par technique fiche : Présence de réarrangement du gène EWS. Le diagnostic retenu est celui d'une tumeur du groupe PNET/EWING.
N2	Prolifération tumorale maligne à cellules rondes évoquant en premier un sarcome d'Ewing/PNET confirmé par immunohistochimie.
N3	Processus tumoral malin à cellules rondes infiltrant l'os et les parties molles. CD99+, n'exprime pas : pancytokératine AE1 AE3 ;

	EMA CD45 .Myogénine et PS100.
N4	<p><u>Résultat de la biopsie percutanée :</u></p> <p>Processus tumoral malin à cellules rondes Expriment CD99+, et anti-CK Evoquant soit une tumeur du groupe PNET/Ewing soit un synoviosarcome</p> <p><u>Résultat de la biopsie chirurgicale :</u></p> <p>Tumeur à cellules rondes compatible avec une tumeur du groupe PNET/Ewing</p>
N5	<p>Tumeur à cellules rondes faisant évoquer à priori un sarcome à Cellules rondes (Type Ewing/PNET); sans exclure formellement un lymphome ou plasmocytome.</p> <p>Immunohistochimie: aspect immunohistochimique compatible avec un</p> <p>sarcome de type Ewing/PNET (anti CD99) +++.</p>
N6	<p>Prolifération tumorale à petites cellules rondes largement nécrosée monotone : CD99+, NSE+ PS100+ CD45- confirmant qu'il s'agit d'une PNET.</p>

V. Bilan extension :

Basé sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse. Il était normal, chez tous nos malades sauf pour le cas de l'observation N2 où la TDM a objectivé des métastases pulmonaires et la scintigraphie a objectivé une hyperfixation de la cheville gauche et de l'avant pied gauche.

VI. Traitement :

A. Chimiothérapie néoadjuvante : a été administrée chez tous nos malades :

Cas	Protocole
N1	3 cures type :MAIO
N2	6 cures type :VAC/IE
N3	6cures type :VIDE
N4	6cures type :VIDE
N5	3cures type :VIDE
N6	6cues type : VIDE

Une IRM a été réalisé chez 4 patients sous chimiothérapie soit 66% des cas.

Les 2 autres patients n'ont pas bénéficié d'une IRM de contrôle probablement vu la nécessité d'une intervention en urgence.

Chez 2 malades on note une diminution du volume tumorale, un aspect stable pour un autre par contre une augmentation du volume tumorale concernant une seule patiente.

Tableau 7 : Les différents résultats d'IRM sous chimiothérapie.

Cas	Résultats de l'IRM sous chimiothérapie
N1	Augmentation en taille de la formation siégeant au niveau des paries molles du bord cubital de l'avant bras droit mesurant 10cm X 6cm par rapport a 2.5X2.5. Cette formation prend naissance en extra-aponévrotique arrivant en contact de l'os en profondeur.
N3	Présence d'un processus tumoral diaphysaire fibulaire droit dont la taille et la vascularisation ont diminué comparativement à la 1ere IRM
N4	Réponse partielle (35%) de la masse crurale droite.
N6	Aspect stable du processus lésionnel ostéolytique corticomédullaire de l'extrémité supérieur du fémur droit .

B. Chirurgie :**1. Délai de la prise en charge chirurgicale :**

Dans notre série, le délai moyen de la prise en charge chirurgicale était de 12mois.

2. Type exérèse :

- Traitement radical :

Deux patients ont bénéficié d'un traitement radical soit 33% des cas:

Cas	Traitement
-----	------------

N5	Amputation transtibiale
N2	Amputation transfemorale distale

- Traitement conservateur :

4 de nos patients ont bénéficié d'un traitement conservateur soit 67% des cas:

	Nombre de cas	Pourcentage
Exérèse marginale	1 (cas N4)	16%
Exérèse large	1 (cas N1)	16%
Exérèse radicale compartimentale conservatrice	2 (cas N3 +N6)	34%

- Les Données du Compte Rendu Opératoire: CRO

L'effraction tumorale a été faite chez aucun malade.

Le sacrifice nerveux a été réalisé dans un seul cas: une branche du nerf sciatique poplité externe.

Le sacrifice vasculaire était fait dans un seul cas: veine saphène interne.

Le sacrifice des parties molles était en fonction du siège tumoral.

Dans notre série il n'y a pas eu d'incidents per-opératoires.

La pièce adressée au laboratoire pour étude anatomopathologique était dans la majorité des cas adressée en entière.

L'orientation de la pièce a été faite chez 66% des cas, le reste n'a pas été mentionné.

C. Radiothérapie :

3 de nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe.

D. Chimiothérapie adjuvante :

Elle a été administrée chez 04 de nos patients soit 66% des cas.

VII. Evolution :

A. Recul :

Le recul moyen dans notre série est de 19 mois, avec un minimum de 6 mois est un maximum de 24 mois.

B. Les suites postopératoires :

Tous nos patients opérés, avaient des suites postopératoires simples, et ils n'ont présenté aucune complication notable.

C. Complications du traitement :

En ce qui est des complications de la chimiothérapie et de la radiothérapie, quelque patients avaient présenté des effets secondaires type : neutropénie, anémie , mucite .

D. Rémission :

2 malades survivent en rémission complète, sans aucun signe de maladie, pendant une durée moyenne de 18 mois après le début de leur traitement.

E. Récidive locale :

Un seul patient a eu une récidive locale 15 mois après le début du traitement.

F. Métastases :

La rechute métastatique est survenue chez 3 malades après le diagnostic soit 50% des patients, elle était pulmonaire chez ces 3 cas.

2 de ces cas ont présenté également des métastases pelviennes ainsi que cérébrales.

Le délai d'apparition des métastases était de 7 mois à 2 ans après le diagnostic.

DISCUSSION

Dans ce chapitre, nous allons procéder à comparer et à confronter les résultats de notre série et ceux des autres séries et aux données de la littérature, et à essayer de tirer des conclusions fondées sur l'expérience de notre service et celles des auteurs étrangers.

I. Historique du concept des tumeurs de la famille Ewing/PNET :

C'est au pathologiste américain James Stephen Ewing que revient le mérite en 1921, d'avoir clairement identifié cette entité, propose, au terme d'une description histologique extrêmement fine et détaillée, que cette tumeur, qu'il nomme initialement endothélium de tissu osseux et qui deviendra plus tard la tumeur ou sarcome d'Ewing, constitue une entité particulière distincte de l'ostéosarcome et dont l'origine proposée est endothéliale [2].

Cette entité tumorale a suscité de nombreuses discussions quant à sa nosologie. Le groupe des sarcomes osseux semblant dériver du « système réticuloendothélial » a été appelé sarcome d'Ewing. Sur le plan histologique, la prolifération est constituée de nappes de cellules identiques entre elles, au cytoplasme peu abondant renfermant souvent du glycogène, et à chromatine et membrane nucléaire fines. Ces plages denses et compactes de petites cellules rondes sont souvent remaniées par de la nécrose ou de l'hémorragie réalisant des images dites en pseudo-rosettes. La tumeur appartient à la catégorie des tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes bleutées, qui regroupe les métastases de neuroblastome, les rhabdomyosarcomes, les lymphomes et leucoses, les tumeurs neuroectodermiques primitives périphériques (pPNET). Le sarcome d'Ewing a longtemps été un diagnostic d'élimination du fait de l'absence de marqueurs morphologiques distinctifs des autres tumeurs de l'enfant à petites cellules rondes.

En 1983, Aurias et Carel décrivent la présence d'une translocation chromosomique équilibrée retrouvée dans 83 % des sarcomes d'Ewing. La translocation $t(11;22)(q24;q12)$ devient un marqueur cytogénétique spécifique de cette entité tumorale [3]. L'année suivante, elle est identifiée dans les cellules de pPNET [11].

Le séquençage moléculaire de l'ADN révèle que la translocation entraîne de façon constante la fusion du gène EWS porté par le chromosome 22 avec l'homologue humain du gène FLI1 de la souris, porté sur le chromosome 11 [4].

Kovar et al [5], en 1990, découvrirent une liaison génétique supplémentaire partagée par le sarcome EWING et les TNEP, ces deux entités néoplasiques sur expriment de façon constante le gène MIC2 codant pour la protéine transmembranaire CD99.

Ainsi, le sarcome d'Ewing présente avec la famille des TNEP des caractéristiques morphologiques (tumeurs à petites cellules rondes), immunohistochimiques (marquage membranaire diffus par l'anticorps anti-CD99 présent dans plus de 99% des cas), génétiques (translocation $t(11;22)(q24;q12)$ caractéristique présente dans 88% des cas) et phénotypiques communes.

Suite à ces définitions, le sarcome d'Ewing (osseux ou des tissus mous), n'est que le versant le plus indifférencié des TNEP, le versant le plus différencié correspond au neuroépithéliome périphérique, la tumeur d'Askin, n'étant qu'une variante topographique (paroi thoracique) des TNEP [5].

Finalement, une origine mésenchymateuse est soutenue par plusieurs observations récentes. En fait, en 2005, l'équipe du Professeur Stamenkovic de l'Université de Lausanne a montré dans son travail que la translocation $t(11;22)$ ou la fusion EWS-FLI-1 possède la capacité d'induire le facteur de croissance IGF1, de transformer des cellules mésenchymateuses normales en cellules tumorales, et qu'elle constitue l'événement initiateur du développement de cette tumeur.

Cette découverte a par la suite été confirmée en 2007 par l'équipe d'Olivier

Delattre, en collaboration avec celle de Pierre Charbord.

Les chercheurs ont montré que le profil du transcriptome des cellules tumorales d'Ewing est proche de celui des cellules du mésenchyme, et en particulier des cellules souches mésenchymateuses.

En outre, en inhibant la protéine anormale EWS/FLI-1 à l'origine du sarcome d'Ewing, les chercheurs ont réussi à « forcer » les cellules tumorales à retrouver leur statut d'origine de cellules souches mésenchymateuses [7].

Ces cellules souches mésenchymateuses peuvent être isolées à partir de la moelle osseuse, des tissus gras ou du sang du cordon. Elles sont pluripotentes et peuvent se différencier dans les différentes lignées du tissu mésenchymateux, en particulier adipocytaires, ostéocytaires, chondrocytaires et cellules stromales de la moelle. La différenciation de ces cellules dans d'autres tissus, en particulier le tissu neuronal, reste un sujet de controverse. Cependant, des publications très récentes ont indiqué que certaines cellules souches mésenchymateuses pourraient dériver de cellules de crêtes neurales [6].

En ce qui concerne les tumeurs de la famille d'Ewing/PNET ; les découvertes récentes permettent de mieux appréhender la biologie de famille tumorale et ses aspects cliniques. Sa localisation principale au niveau de l'os rend compte du fait que ce tissu constitue une source très importante de cellules souches mésenchymateuses.

Sa survenue principale à l'âge de l'adolescence peut être mise sur le compte du rôle d'EWS-FLI-1 dans l'activation de la signalisation par l'IGF1, signalisation déjà particulièrement active à cette période de la vie.

Il est vraisemblable que, dans les prochaines années, la double connaissance de l'événement génétique majeur à l'origine du développement tumoral, la fusion EWS-FLI-1 et celle du contexte cellulaire de la tumeur d'Ewing sera un élément très important pour établir de nouveaux modèles cellulaires (et éventuellement animaux) pertinents,

pour comprendre la biologie de cette tumeur et proposer des interventions thérapeutiques nouvelles ciblant la ou les voie(s) de signalisation perturbées par EWS-FLI-1.

II. Epidémiologie

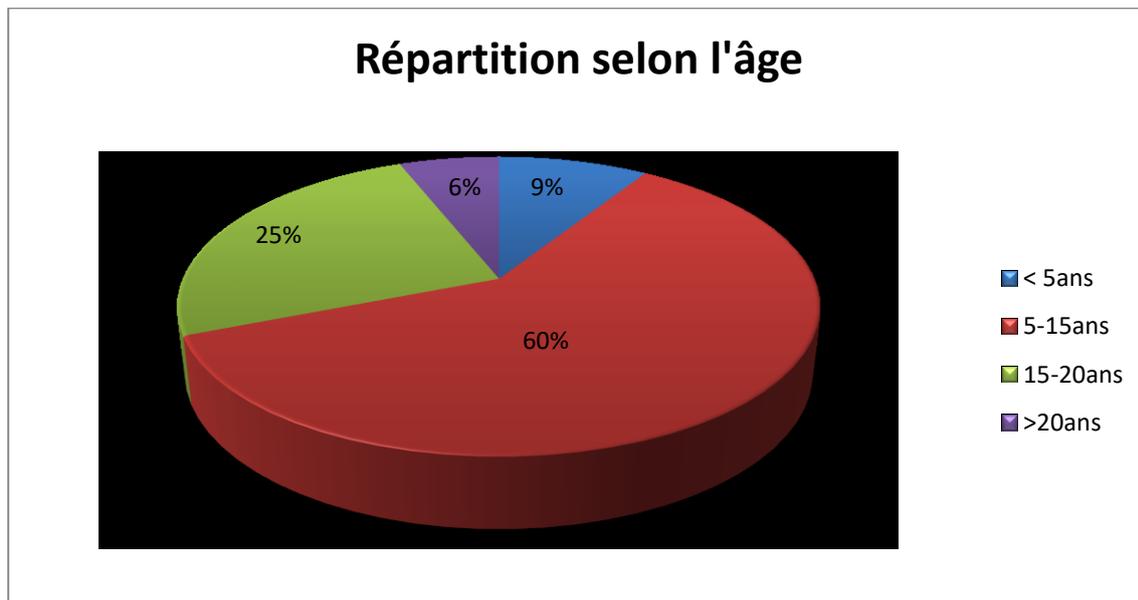
A. Fréquence :

L'incidence annuelle des tumeurs d'Ewing dans la population est estimée à 0,6–1/million [5]. Les tumeurs de type PNET/Ewing représentent la deuxième cause de tumeurs osseuses malignes chez l'adolescent et l'adulte jeune. Dans 20 % des cas, ces tumeurs surviennent dans les tissus mous. [8]

B. Age :

Les tumeurs de type PNET/Ewing surviennent dans 90% des cas entre l'âge de 5 à 30 ans, avec un pic dans la 2ème décennie de la vie (entre 10 et 15 ans).

Une étude américaine de l'Intergroupe Ewing's sarcoma study (IESS) montre la répartition suivante en fonction de l'âge :



Ainsi la tumeur de la famille PNET/Ewing à localisation osseuse est une pathologie

fréquente chez l'enfant et rare chez l'adulte. Contrairement à la localisation extra osseuse (des parties molles) qui est une pathologie de l'adulte jeune avec une moyenne d'âge de 22 ans. [9 ,10].

Le patient rapporté le plus jeune avait 5 mois et le plus âgé avait 83ans.

Dans notre série, l'âge des patients présentant une tumeur d'Ewing à localisation osseuse variait entre 20 et 35 ans avec une moyenne de 26.5 ans, ce qui est légèrement plus élevé que l'âge décrit dans la littérature où le cas d'une patiente de 63 ans porteuse d'un sarcome d'Ewing des parties molles a été rapporté.

C. Sexe :

Les tumeurs Ewing/PNET à localisation osseuses sont plus fréquentes chez le sexe masculin contrairement aux tumeurs des parties molles qui atteignent de façon égale les deux sexes.

Selon l'étude de l'institut Curie, pour les 30 cas étudiés, la maladie a concerné 17 hommes et 13 femmes [11].

Pour O'keeffe, le sexe ratio était de 1,5 sur une série de 22 cas [9].

Dans notre série, on note également une prédominance masculine (5 hommes pour une femme).

D. Topographie :

1. PNETS à localisation osseuses :

Peuvent atteindre tous les os du squelette, avec une légère préférence pour les os longs, touchés dans 50 à 60 % des cas.

Le fémur est atteint dans environ 15 à 27 % de l'ensemble des cas, puis le tibia, l'humérus et le péroné. Le membre inférieur est le plus souvent atteint.

Concernant les os plats, le bassin constitue la localisation la plus fréquente, avec

20% de l'ensemble des cas, puis plus rarement les côtes (troisième localisation en fréquence), l'omoplate ou les vertèbres.

Des cas d'atteintes du pied, ou plus exceptionnellement de la main et du crâne, peuvent aussi se voir.

Dans les lésions des os du crâne, la mandibule est plus fréquemment atteinte par rapport au maxillaire et à la base du crâne.[12] [13]

Tableau 8 : Localisation du sarcome d'Ewing osseux sur les os longs selon Mirra [14]:

Localisation	Pourcentage
Diaphysaire moyenne	33% des cas
Méta-diaphysaire	44% des cas
Métaphysaire	15% des cas
Méta-épiphysaire	6% des cas
Epiphysaire	2% des cas

Les tumeurs d'Ewing sont le plus souvent localisées dans la zone diaphysaire des os longs par rapport aux autres tumeurs osseuses primitives, mais elles atteignent préférentiellement la zone métaphysaire et particulièrement diaphyso-métaphysaire. Avant la fermeture du cartilage de croissance, l'atteinte épiphysaire est exceptionnelle.

Cette analyse concorde avec notre série : vu que la localisation était au niveau du membre inférieur pour tous les patients porteurs du sarcome d'Ewing osseux et que le siège le plus fréquent était métadiaphysaire chez 3 patients et diaphysaire moyenne chez un seul patient.

2. PNETS des parties molles : Ubiquitaires, mais elles atteignent préférentiellement

les extrémités plutôt inférieures que supérieures, la région para vertébrale, la paroi thoracique, le retro péritoine, mais également la tête, le larynx et les fosses nasales. [12][13]

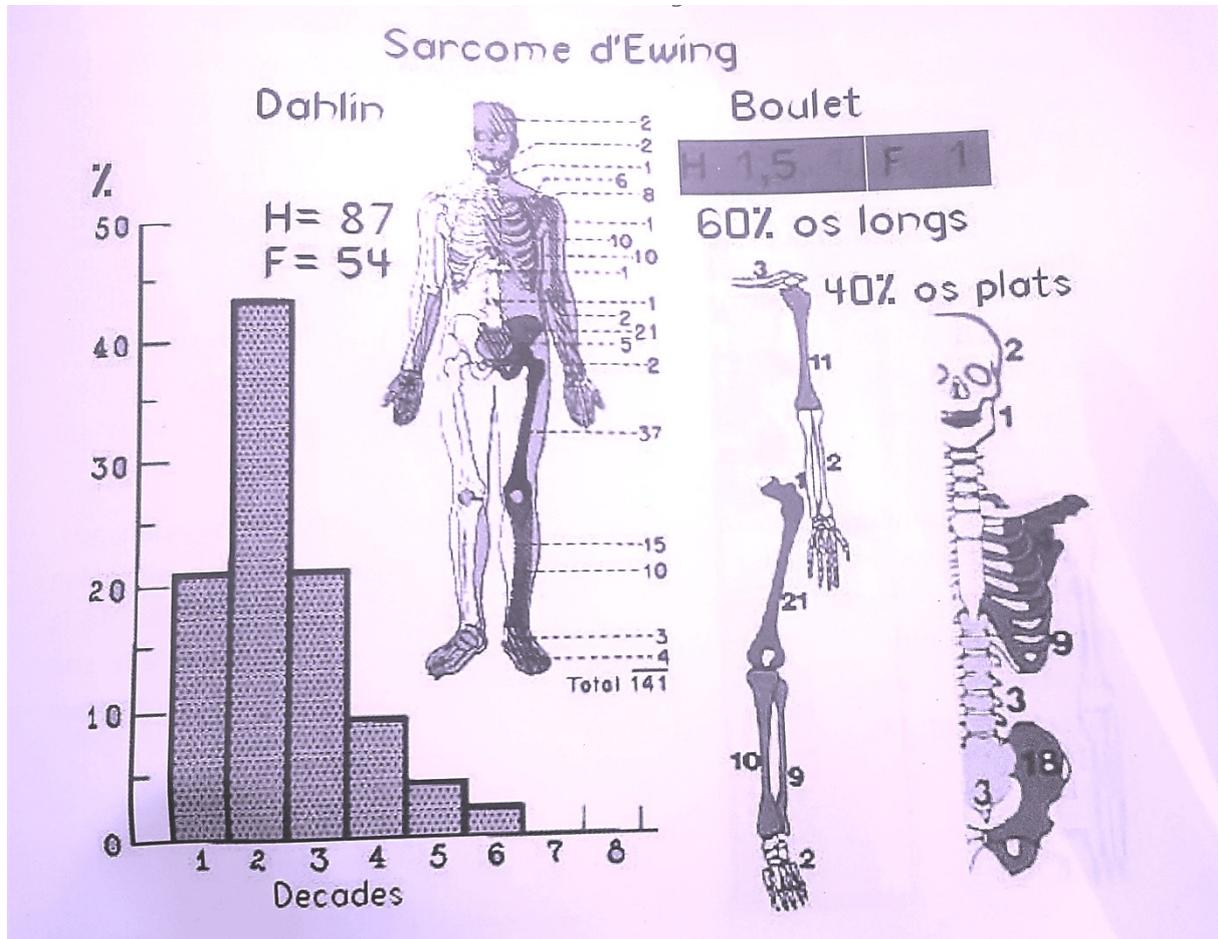


Figure 4: Distribution des sarcomes d'Ewing selon l'âge, le sexe et le siège d'après Dahlin et Boulet [82]

3. Facteurs étiologiques :

L'étiologie précise n'est pas encore connue mais il existe probablement des facteurs héréditaires puisqu'il touche préférentiellement les Blancs et que des formes familiales ont été décrites. Des travaux récents, mais controversés, pourraient indiquer que certaines infections virales joueraient un rôle dans l'induction des transformations génétiques nécessaires au développement des tumeurs d'Ewing.

Le mécanisme physiopathologique des tumeurs d'Ewing est un échange

accidentel de matériel génétique entre deux chromosomes 11 et 22, entraînant une translocation t(11,22). Cette altération entraîne la formation d'un gène muté produisant une protéine anormale baptisée. EWS/FLI-1 cette protéine serait à l'origine de la transformation de cellules mésenchymateuses normales en cellules tumorales malignes formant ainsi les tumeurs d'Ewing.[15]

III. Diagnostic des tumeurs d'Ewing :

A. Etude clinique :

1. Douleur :

Le symptôme révélateur habituel est la douleur, presque toujours présente.

Cette douleur est souvent localisée au site tumoral mais peut être projetée.

Elle est d'abord intermittente, puis devient persistante au repos, pouvant être d'intensité progressivement croissante sur plusieurs semaines.

Son rythme est variable, il peut être mécanique et/ou inflammatoire [15].

Le caractère banal de la douleur retarde souvent le diagnostic.

Il n'est pas rare de voir des patients après plusieurs mois d'évolution.

2. Tuméfaction :

La tuméfaction existe de façon quasi constante, elle est de volume variable rapidement croissante, qui peut devenir très importante et souvent associée à des signes inflammatoires locaux.[15]



Figure 5 : Tuméfaction au niveau de la face externe du 1 /3 supérieur de l'avant bras droit (Cas N1)

Pour la majorité de nos patients le symptôme révélateur était une tuméfaction douloureuse constaté par le malade lui-même.

3. Formes particulières :

Du fait des multiples localisations possibles et de l'importance fréquente de l'envahissement des parties molles au cours de l'évolution des tumeurs d'Ewing, les circonstances de diagnostic sont extrêmement variables et trompeuses. Les localisations pelviennes sont souvent muettes longtemps et le diagnostic est alors fait tardivement avec des lésions très volumineuses. Des localisations pelviennes profondes peuvent entraîner une symptomatologie urologique par compression de la vessie, voire par retentissement sur les cavités hautes. Les tumeurs d'Ewing du sacrum ou de la sacro-iliaque peuvent être révélés par une sciatalgie.

Les localisations rachidiennes peuvent se manifester par une attitude scoliotique

dont le caractère raide et douloureux doit alerter. Le premier symptôme peut aussi être une paraplégie.

Le sarcome d'Ewing est, avec le granulome éosinophile, l'une des plus fréquentes lésions tumorales des côtes chez l'enfant. Elle peut se révéler de façon atypique par une symptomatologie respiratoire en rapport avec un épanchement pleural. Habituellement, les formes costales se révèlent par une tuméfaction douloureuse. Dans les formes à développement intrathoracique, il peut ne pas y avoir de tuméfaction palpable.

Le caractère inflammatoire de la tumeur, les douleurs, l'existence d'une fièvre, peuvent faire penser à une ostéomyélite ou une ostéoarthrite, d'autant qu'un syndrome inflammatoire biologique peut se voir.[15]

Une fracture pathologique est rarement révélatrice, même si cela est possible.

Les circonstances de découverte des rares sarcomes d'Ewing des parties molles sont celles des tumeurs des tissus mous, et c'est seulement l'examen histologique qui peut faire le diagnostic.

4. Signes généraux :

La fièvre est un élément pronostique péjoratif. Selon Pacquement [22], elle est présente dans 10 à 20% des cas.

L'altération de l'état général peut apparaître après un certain temps d'évolution, sa présence avec la fièvre suggère l'existence de métastases.[22]

B. Etude radiologique :

1. Radiographie standard : [14][18][20]

Les signes radiologiques sont, au début, minimes et peuvent échapper à l'interprétation. Les clichés doivent être d'excellente qualité afin de bien montrer les anomalies osseuses et/ou périostés, ainsi que celles des parties molles. Et on en distingue :

- Ostéolyse :

C'est la manifestation la plus constante. L'aspect radiologique est très variable et n'est pas toujours caractéristique. Celle-ci est le plus souvent de type perméatif (ou infiltratif) dont les limites avec l'os sain sont indistinctes.

Selon Diard [19], l'ostéolyse est le signe radiologique majeur, présente dans 100% des cas.

Cette ostéolyse peut se présenter sous trois aspects radiologiques principaux selon la classification de **Lodwick** : (FIG 6)

Type I : Aspect en carte de géographie

La destruction est géographique, en ce sens les détails des limites sont comme ce que l'on verrait sur une carte. Les bords dits en carte de géographie peuvent être incurvés, lobulés ou irréguliers.

Ce stade est lui-même subdivisé en 3 sous stades selon l'aspect de la limite périphérique:

- Ia : ostéolyse bien limitée avec ostéosclérose périphérique.
- Ib: ostéolyse bien limitée, à l'emporte-pièce, à bords nets, sans ostéosclérose périphérique, mais dont la zone de transition entre os sain et os pathologique est inférieure à 1 cm.
- Ic : la zone de transition entre os sain et os pathologique est supérieure

à 1 cm (contour marginal flou et imprécis).

Type II : Aspect mité

L'ostéolyse se traduit par de nombreuses petites lacunes rondes ou bords irréguliers, parfois confluentes en plage à limites floues.

Type III : Destruction perméative ou ponctuée.

L'os compact est le siège d'une tunellisation ostéoclastique, avec pour résultante de multiples fines traînées qui confluent et deviennent des clartés ovales avec raréfaction corticale sur une grande étendue. Elle traduit une extension trans-corticale du processus médullaire vers l'espace sous périosté et les parties molles.

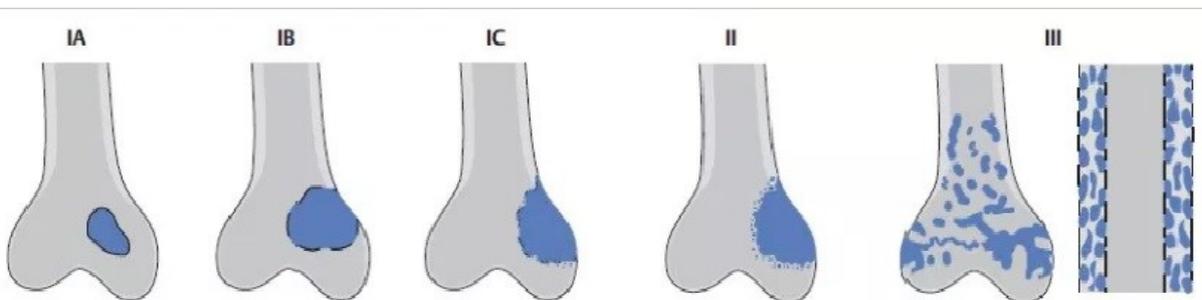


Figure 6 : Classification de Lodwick [95]

Il se produit, également, une ostéogénèse réactionnelle qui s'associe à l'ostéolyse. Celle-ci est irrégulière en plage, elle n'est pas constante, mais relativement fréquente au niveau du bassin et des côtes.

- Réaction périostée :

Dans 50% des cas, on retrouve une réaction périostée. Ces réactions correspondent à des tumeurs déjà évoluées. Un des aspects caractéristiques est celui décrit sous le terme de réaction périostée lamellaire en bulbe d'oignon.

Il existe aussi des réactions périostes spiculées perpendiculaires à la corticale, avec, même parfois, un aspect de triangle dit de Codman qui correspond à une réaction périostée interrompue que l'on observe aussi dans d'autres tumeurs très agressives.

Une réaction pluri lamellaire, réalisant un aspect en "bulbe d'oignon" présente dans 25,6% des cas selon Wenaden [18].

- **Infiltration des parties molles :**

Elle est fréquente et précoce, elle existe dans 90% des cas, en particulier au niveau des os plats. Elle est souvent volumineuse, densifiée et épaissie mais non calcifiée, responsable d'une compression des organes de voisinage, elle peut être l'élément révélateur de la tumeur.

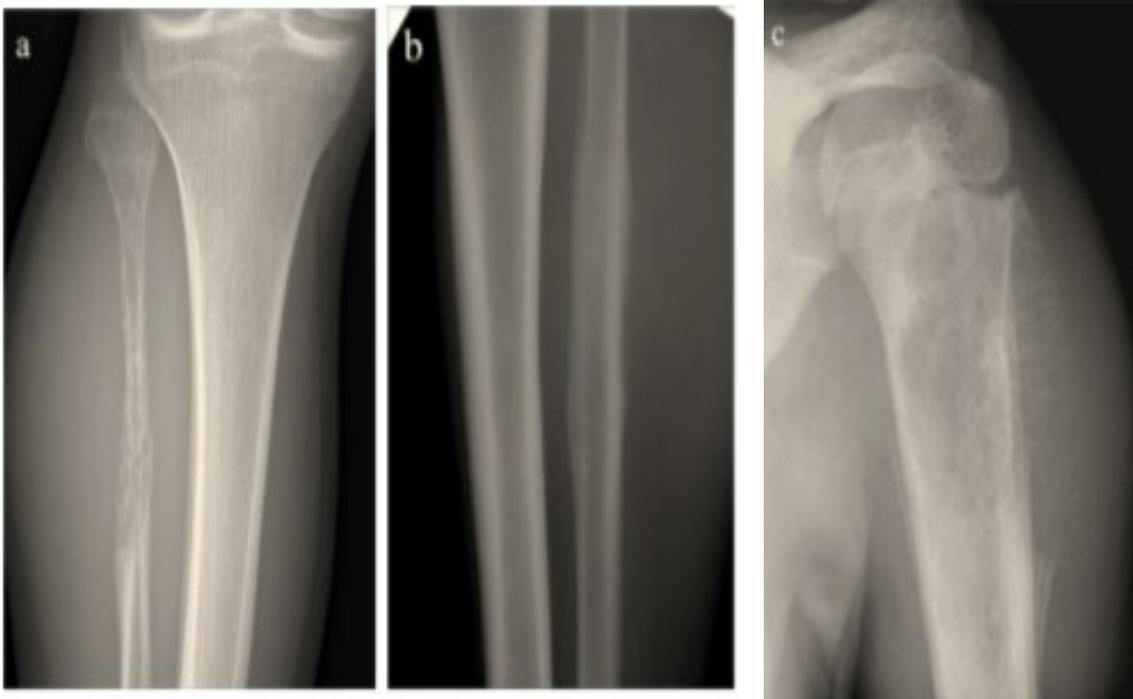


Figure 7: Sarcomes d'Ewing de présentation différente chez trois patients [17] :

a : Ostéolyse perméative

b : Apposition périostée unilamellaire

c : Ostéolyse avec éperon de Codman

Dans notre série, l'ostéolyse et la réaction périostée étaient présente dans 100% des cas des TE osseuses. Elle était lamellaire dans deux cas et spiculée dans les deux autre cas.



Figure N8 :

- a. Cas N5 : Ostéolyse de la diaphyse métatarsienne de l'hallux perméative avec contour flou faisant stade 3 selon Lodwick avec réaction périostée spiculée en rayon de soleil et soufflure de la cortical.
- b. Cas N2 : Ostéolyse perméative du péroné faisant stade 3 selon Lodwick avec corticale discontinue et réaction périostée spiculée en rayon de soleil et envahissement des PM en regard.

2. Tomodensitométrie : [15][17]

L'examen tomodensitométrique (TDM) n'est pas le meilleur examen dans les atteintes des os longs périphériques, mais peut avoir sa place comme complément pour préciser la sémiologie radiologique. Il précise:

- l'ostéolyse d'allure agressive ;
- la destruction corticale souvent étendue ;
- le type d'apposition périostée ;
- l'envahissement des parties molles, peu ou pas calcifié, asymétrique, homogène et isodense aux muscles, le plus souvent plus important que l'atteinte osseuse.

On lui préfère d'emblée l'IRM, même si cette dernière donne de moins bonnes images de l'atteinte osseuse corticale que la TDM.

En revanche, la TDM est plus intéressante dans les lésions des côtes où elle montre bien la lyse osseuse et l'importance de la masse des parties molles qui a souvent un développement intrathoracique, ce qui contraste avec le parenchyme pulmonaire.

Un scanner thoracique sera systématiquement réalisé pour le bilan d'extension.

Dans notre série aucune TDM n'a été réalisée initialement.

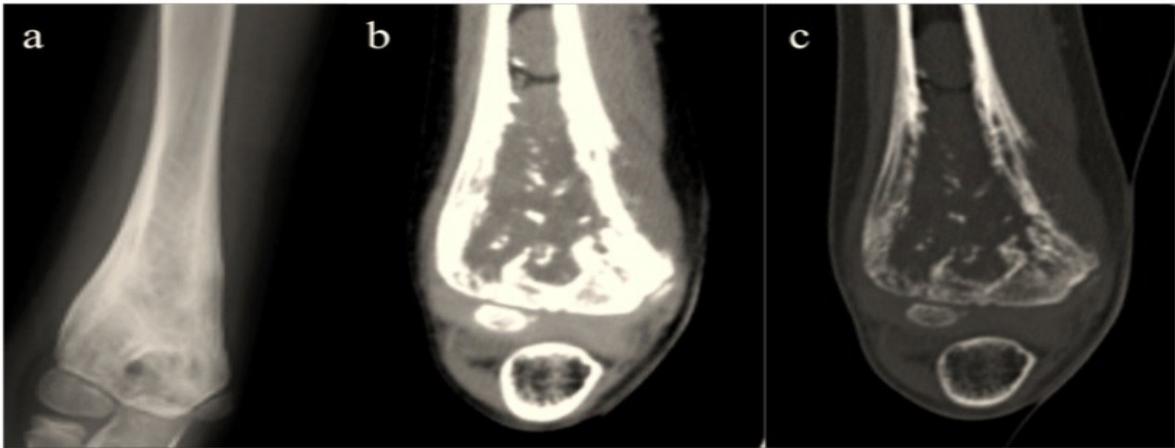


Figure 9 : sarcome d'Ewing chez un enfant de 8ans, confrontation radiographie (a) et scanner (b,c) précisant l'ostéolyse ,la réaction périostée et l'atteinte des parties molles.[17]

3. Image par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est l'examen de référence pour le bilan d'extension locorégional [22,23]. Elle est également recommandée pour suivre l'évolution sous chimiothérapie [24].

Sur le plan technique : le protocole IRM doit couvrir la totalité de la pièce osseuse ainsi que les articulations sus et sous jacentes [21,22], objectivant la tumeur dans son grand axe et dans au moins 2 plans orthogonaux avec les séquences suivantes [25] :

- séquence pondérée T1 spin-écho (SE) ou fast-spin écho (FSE) dans le plan coronal ou sagittal [26] ;
- séquence axiale T2 ou SE ou FSE ;
- séquences pondérées T2 FAT SAT (saturation de la graisse) ou STIR (Short Inversion Time Imaging) dans le plan coronal et sagittal ;
- séquences T1 FAT SAT après injection de gadolinium dans au moins 2 plans orthogonaux ;
- séquences de diffusion non obligatoires mais recommandées dans les différents protocoles, pouvant être utile lors de la surveillance sous chimiothérapie. [27 28]

La tumeur a une sémiologie IRM peu spécifique, habituellement homogène en hyposignal T1 et en hypersignal T2. Elle peut être hétérogène en cas de portions hémorragiques ou nécrotiques. Un œdème périlésionnel est également observé, plus marqué et probablement surestimé sur la séquence STIR [22,29]. Cet œdème est peu spécifique et rend difficile la délimitation exacte de la tumeur. L'utilisation de séquences avec saturation de la graisse permet de mieux déterminer l'extension de l'œdème. Par précaution, cette zone œdémateuse doit être prise en compte dans la planification chirurgicale. Le rehaussement est hétérogène, diffus ou périphérique, intéressant la portion tissulaire. Les portions nécrotiques sont en général moins importantes que dans l'ostéosarcome.

Une acquisition dynamique peut être proposée : un rehaussement précoce montrant les zones tumorales viables, notamment sous chimiothérapie [30]. Son utilisation reste cependant limitée du fait d'un post traitement long, utilisant des modèles mathématiques variés [24].

L'IRM initiale est réalisée avant la biopsie, afin de guider le trajet et pour s'affranchir des anomalies de signal liées à l'abord chirurgical gênant l'interprétation. Celle-ci doit être réalisée dans les 15 jours précédant le début de la chimiothérapie et servira de référence pour la surveillance de l'évolution sous traitement. Une seconde IRM sera réalisée à mi-parcours de la chimiothérapie, avec un protocole identique au protocole initial, afin d'évaluer le volume tumoral, la nécrose tumorale, l'œdème périlésionnel et de dépister précocement les mauvais répondeurs. La séquence de diffusion permet de calculer le coefficient apparent de diffusion (ADC). L'absence d'augmentation du coefficient ADC serait en faveur d'une mauvaise réponse au traitement [28] mais cette technique est davantage reconnue pour l'ostéosarcome [27]. Une troisième IRM sera réalisée en préopératoire immédiat afin de planifier le geste chirurgical.

L'IRM corps entier permet de détecter des localisations à distance au sein de la médullaire osseuse avec une bonne résolution anatomique. On réalise des coupes coronales T1 et STIR sur l'ensemble du corps par paliers, puis des séquences sagittales STIR et éventuellement T1 sur l'ensemble du rachis.

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié de cet examen.

L'IRM réalisée initialement avait évoqué en 1^{er} lieu des lésions tumorales malignes type : leimyosarcome myxoïde, ostéosarcome et sarcome d'Ewing chez un seul patient

Chez une seule patiente cet examen avait évoqué en 1^{er} une tumeur bénigne type kyste anévrysmale.

Evolution d'IRM sous chimiothérapie :

Les données de la littérature à ce propos sont variables selon les études. Auparavant Abudu avait déjà montré que chez les patients bons répondeurs, le pourcentage de réduction tumorale était supérieur à 60%, tandis que pour les patients mauvais répondeurs, la réduction du volume était inférieure à 20% voire il existait une augmentation du volume tumoral.

Quant à la série de Holsher et al [31] les modifications de volume ont été étudiées ainsi que l'évolution du signal tumoral sous chimiothérapie chez 20 patients montrant ainsi une très bonne corrélation entre la réduction de volume tumoral et la réponse histologique.

Une précédente étude réalisée au CHU de Toulouse avait déjà étudié les variations du volume à l'IRM et la réponse à la chimiothérapie dans 12 cas d'ostéosarcomes et 7 cas de tumeurs d'Ewing, sans avoir mis en évidence de relation significative [32].

D'autres études ne montrent pas non plus de corrélation entre l'évolution du volume tumoral et le pronostic [27].

Concernant notre étude : 4 patients ont été bénéficiaires de cet examen dont 2 d'entre eux ont présenté une diminution du volume tumoral illustré dans l'image ci-dessous (figure 10,11). Un aspect stable pour un autre, et une augmentation du volume tumorale concernant le cas échéant.

Figure 10 : IRM initiale du cas N3 :

(a):coupe sagittale PD FAT SAT , (b):coupe coronale T2

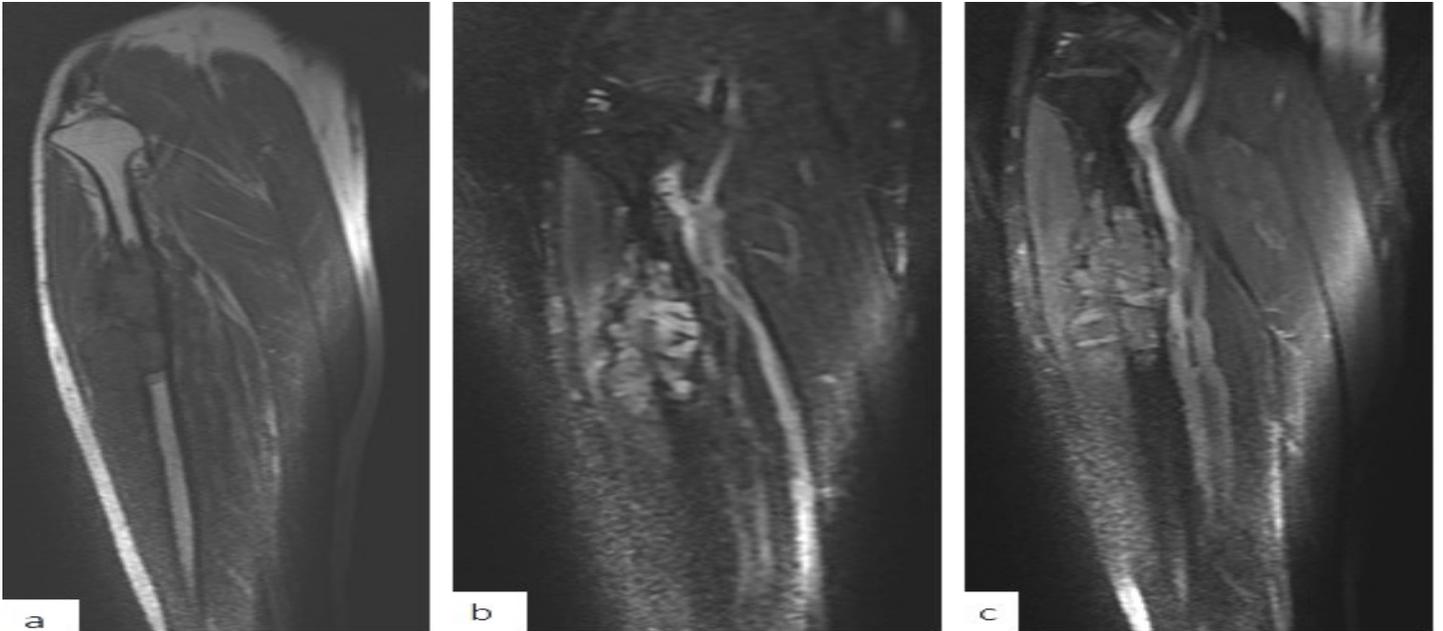


(c):coupe coronale T1 (d):coupe coronale T1 FAT SAT C+

La figure montre un processus lésionnel intra-osseux diaphysaire de la jonction 1/3 supérieur – 1/3 moyen de la fibula droite, mesurant 78 mm de longueur sur 25 mm de largeur. Ce processus se présente en hypo signal T₁, discret hypersignal T₂, se rehaussant de façon hétérogène après contraste. Il s'y associe une rupture de la corticale (tête de flèche) et envahissement des PM musculaires (flèche) de la loge postero-laterale.

Figure 11 : IRM du même patient sous chimiothérapie objectivant la diminution de la taille et de la vascularisation du processus tumoral.

(a): coupe coronale T1 (b):coupe coronale T1 STIR (c):coupe coronale T1 STIR C



4. La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie au technétium 99 peut montrer une hyperfixation précoce, elle est peu spécifique. Elle est plus utilisée pour le diagnostic d'extension que pour le diagnostic étiologique de la tumeur.

En conclusion, le recours à des examens complémentaires notamment l'IRM est indispensable pour restreindre les hypothèses diagnostiques et orienter la biopsie en repérant les zones les plus favorables au prélèvement et en évitant, en particulier, les zones nécrotiques.

C. Diagnostic positif :

1. Biopsie : [33][57]

Indispensable avant tout traitement, la biopsie est une étape fondamentale dans la prise en charge des tumeurs malignes. Idéalement, elle doit être réalisée par l'équipe qui va s'occuper par la suite. Plusieurs prélèvements sont réalisés puis conditionnés : un dans du formol, un dans du sérum physiologique et trois en flacon de RNA later pour conservation en tumorotheque et étude cytogénétique. Tous les prélèvements doivent être adressés au même laboratoire. On doit transmettre au médecin anatomopathologiste l'anamnèse du patient ainsi que l'iconographie. Un prélèvement bactériologique doit être effectué de principe, car certaines infections peuvent mimer une tumeur maligne.

a. Biopsie non chirurgicale :

La biopsie est réalisée à l'aiguille ou au trocart, mais elle apporte un matériel limité en volume, ce qui peut poser des problèmes quand il est nécessaire de faire de nombreux marquages immunohistochimiques et également pour conserver les prélèvements en tumorotheque. **C'est le cas de l'observation N4 qui a bénéficié d'une biopsie percutanée et qui était non concluante.**

Elle peut cependant être intéressante dans certaines localisations, notamment au rachis. Le point d'entrée du trocart doit être sur la voie d'abord de la future chirurgie. Le trajet doit être tatoué pour être enlevé lors de la résection carcinologique.

b. Biopsie chirurgicale :

Elles se font au bloc opératoire, sous anesthésie générale ou locorégionale.

Chaque fois que possible, on utilise le garrot pneumatique (mais posé sans comprimer la zone tumorale par une bande d'Esmarch !).

Le principal problème est celui de la voie d'abord. Elle doit être réfléchie au cas par cas

en mémorisant bien le fait qu'en cas de tumeur maligne primitive, le trajet de la biopsie doit être excisé en monobloc avec la tumeur lorsque vient le moment de la résection. Aux membres, il faut faire des abords verticaux et courts (Fig N 12), toujours plus faciles à exciser que les abords inutilement trop longs ou a fortiori horizontaux. Dans de très nombreux cas où l'os est assez proche de la peau (région trochantérienne, tibia...) des voies de 2 ou 3 cm de long suffisent. Il faut bannir les voies passant à proximité des trajets vasculonerveux pour éviter d'avoir à réséquer ces éléments lors du traitement.

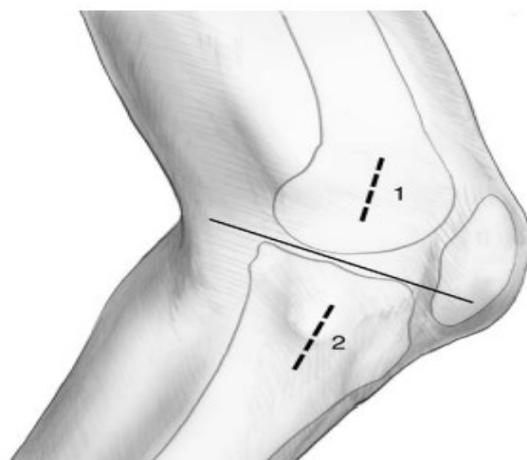


Figure 12 : Abords verticaux de biopsie chirurgicale

- (1) Abord pour tumeur du condyle externe ;
- (2) Abord pour tumeur du plateau tibial externe (incision sur le tubercule de Gerdy, à distance du tendon rotulien).



Figure 13: Photo de la planification d'une biopsie incisionnelle à partir du fémur distal avec un composant latéral extra-osseux

Flèche blanche : Incision chirurgicale définitive est conçue pour l'excision de l'incision de biopsie (**flèche rouge**) et du tractus.

Une fois franchis les plans superficiels, il faut aller le plus directement possible sur l'os sans dissection extensive, sans utiliser les « écarteurs à becs » qui favorisent l'ensemencement de la face opposée de l'os. S'il existe un volumineux envahissement des parties molles on peut se contenter de le prélever généreusement à la curette sans pénétrer obligatoirement dans la cavité médullaire de l'os porteur de la tumeur. Il faut se méfier de certaines tumeurs à contenu plus ou moins liquidien : lors d'un abord trop extensif, l'écoulement dans tout le champ opératoire de ce liquide tumoral peut ensemencher gravement toute la région, majorant considérablement le risque de récurrence locale. Avant d'ouvrir la tumeur, il est prudent, dans de tels cas, d'avoir un aspirateur sous la main et d'avoir tapissé avec de grandes compresses tout le champ opératoire pour que le liquide entre le moins possible en contact avec les tissus sains. S'il faut aller dans l'os (ce qui est tout de même le cas le plus fréquent) l'orifice de trépanation

corticale doit de préférence être rond ou ovalaire : cela conduit à un moins grand risque de fracture postbiopsique qu'avec un orifice carré ou rectangulaire (Fig14.) ainsi que l'a montré Clark. Grâce à un seul orifice cortical on peut, à la tréphine (ou à la curette), prélever de grosses carottes corticospongieuses dans plusieurs directions (Fig15).

Si l'os biopsié est très hémorragique, on peut combler l'orifice cortical avec une compresse hémostatique résorbable, voire avec un peu de ciment chirurgical. L'utilisation d'un drain aspiratif n'est pas toujours obligatoire, mais si on y a recours, il faut que le drain traverse la peau dans l'axe de l'incision cutanée et à très petite distance d'une de ses extrémités : l'orifice de sortie du drain doit en effet être inclus dans l'exérèse de la voie d'abord lors du temps thérapeutique.

Voici quelques exemples (Tableau N9) de ce qu'il faut faire ou éviter de faire dans les sites tumoraux les plus fréquents.

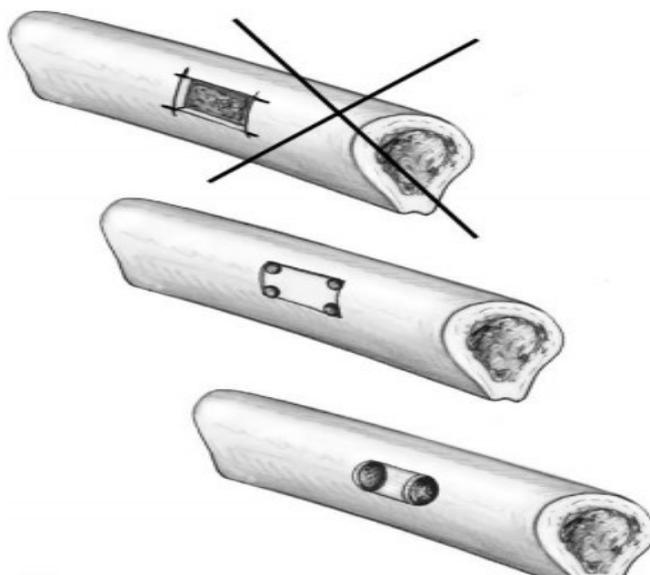


Figure 14

Pour prévenir les fractures postbiopsiques, il faut éviter les trépanations corticales à angles vifs faites à la scie oscillante (schéma du haut). Il faut préférer des trous de mèche réunis par des traits de scie ou des coupes au ciseau à frapper (schémas du milieu et du bas).

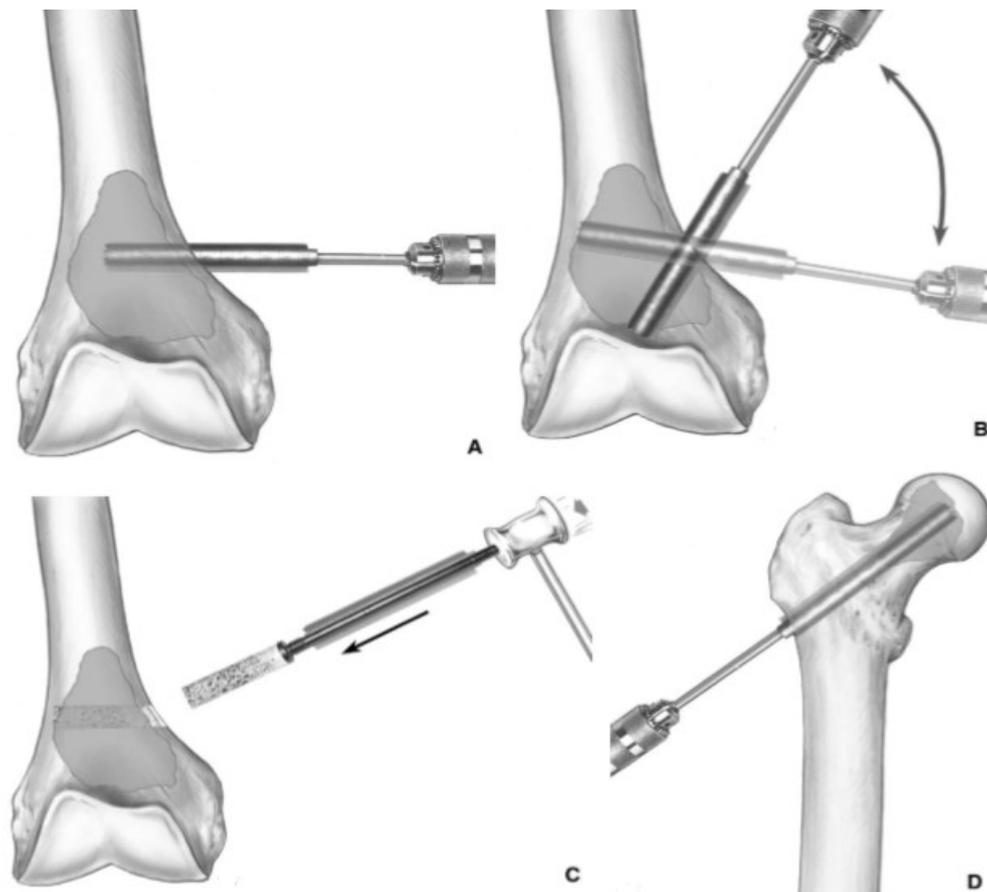


Figure 15 : Intérêt d'un prélèvement à la tréphine.

- A. Vue générale de l'opération.
- B. Prélèvement multidirectionnel par un seul orifice cortical.
- C. Extraction de la « carotte » osseuse en frappant sur le mandrin contenu dans la tréphine.
- D. Application de la méthode pour biopsie de l'extrémité supérieure du fémur.

Tableau 9: Les bons et les mauvais gestes pour une biopsie.

Siège de la tumeur	Ce qui nous semble bien	Ce qui est condamnable
Tumeur trochantérienne ou cervicale	Court abord vertical externe (2 ou 3 cm) en regard du grand trochanter dont on trépane la partie haute de la corticale externe.	Voie externe « longue comme pour un clou plaque » Voie postérieure ou antérieure
Tumeur du bas du fémur	Petite voie verticale (2 ou 3 cm) à travers les fibres les plus latérales du vaste interne ou du vaste externe (<i>préférer la voie interne, plus commode pour une future résection, sauf si la tumeur est franchement externe</i>)	Voie dans le tendon quadricipital Voie transarticulaire ! Voie postérieure à travers le creux poplité.
Tumeur de la diaphyse fémorale	Petite voie externe de 5 à 10 cm	Voie antérieure, postérieure ou antéro-interne
Tumeur du haut du tibia	Petite voie (1 cm) en regard du tubercule de Gerdy ou entre patte d'oie et tendon rotulien	Voie horizontale Voie au ras du tendon rotulien ou même le traversant !
Tumeur développée en arrière du haut du tibia	Petite voie postéro-interne derrière la patte d'oie	Voie à travers le creux poplité Voie en regard du sciatique poplité externe (SPE)
Tumeur du bas du tibia	Voie postéro-interne directe et courte	Voie à travers la loge antérieure
Tumeur de l'extrémité supérieure de l'humérus	Petite voie verticale à travers le faisceau antérieur du deltoïde (éviter le sillon deltopectoral si la lésion semble maligne)	Voie externe sous-acromiale Voie interne ou axillaire
Tumeur de l'aile iliaque et de la région sus-cotyloïdienne	Petite voie horizontale de 2 ou 3 cm le long de la crête iliaque puis descendre le long de l'aile ou bien descendre entre ses deux corticales	Voie « à travers la fesse » Voie à travers la paroi abdominale
Tumeur de la zone rétro-cotyloïdienne ou de l'ischion	Aucune bonne solution chirurgicale... ! Préférer les biopsies percutanées	Grande voie postéroexterne type Kocher-Langenbeck exposant le sciatique
Tumeur de la corne antérieure du cotyle	Petite voie verticale de type Hueter bien en dehors des vaisseaux	Voie exposant le paquet vasculaire
Tumeur du cadre obturateur et du pubis	Petite voie horizontale en regard de la partie interne de la branche iliopubienne bien en dedans des vaisseaux	Voie longeant les vaisseaux fémoraux Voie transvaginale Voie abdominale
Tumeur de l'articulation sacro-iliaque	Voie verticale postérieure à travers l'épine iliaque postérosupérieure. Voie horizontale le long du tiers postérieur de la crête iliaque	Voie abdominale

Pour la biopsie chirurgicale excisionnelle : elle est réservée aux tumeurs de petites tailles, elle correspond à l'énucléation de la lésion.

Selon Martin, une étude faite sur 141 sarcomes, dont 31% des cas ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale incisionnelle, alors que 26% ont bénéficié d'une biopsie exérèse.

Pour la biopsie incisionnelle, les résultats sont concluants à 100%, le diagnostic de sarcome a été établis pour tous les cas, l'étude de grade a été faite pour 96% des cas.

Dans notre série, tous nos malades ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale qui a été concluante dans 100% des cas, ce qui rejoint les résultats de cette étude.

2. Anatomie pathologique :

Les outils de diagnostic en anatomie pathologique sont l'examen macroscopique, la microscopie conventionnelle, l'étude immunohistochimique, l'étude cytogénétique et la biologie moléculaire par RT-PCR et/ou FISH.

a. Aspect macroscopique :[15]

La tumeur possède des contours irréguliers et des limites très imprécises. C'est une masse blanc grisâtre, molle, luisante, prenant dans les secteurs nécrotiques une consistance liquide, voire laiteuse. Le sarcome d'Ewing infiltre diffusément la pièce osseuse, s'insinuant entre les travées ostéoïdes, pénétrant la corticale au travers des canaux d'Havers en détruisant peu ou pas les structures osseuses. La réaction périostée s'effectue parallèlement au plan osseux, mais rapidement franchie par la tumeur, une nouvelle ossification se développe, réalisant l'aspect classique en

« Pelure d'oignon ». L'infiltration des parties molles est extrêmement fréquente, la tumeur se propageant le long des insertions tendineuses et des aponévroses, s'étendant à distance de la lésion osseuse. Cette infiltration explique la discordance parfois observée entre l'évaluation radiologique de la tumeur et l'infiltration plus importante observée sur la pièce de résection.

b. Aspect microscopique :[91]**• Forme indifférenciée de type sarcome d'Ewing classique (Fig 17)**

Il s'agit d'une tumeur à petites cellules rondes basophiles, d'architecture plus ou moins lobulée, dense, d'aspect uniforme. Les cellules sont en effet relativement monomorphes, comportant des noyaux parfaitement arrondis à ovalaires, vésiculeux à membrane nucléaire cernée, à chromatine finement granitée et homogène renfermant un petit nucléole. Les cytoplasmes sont pâles, mal limités, peu abondants. Si le nombre de mitoses est classiquement réduit, il peut exister des formes avec un plus grand pléomorphisme et une activité mitotique augmentée. La vascularisation est riche, parfois masquée par la densité cellulaire. Il peut exister des remaniements hémorragiques et des aspects pseudoangiomateux, ou pseudoalvéolaires. Il existe fréquemment une nécrose monocellulaire conduisant à l'individualisation d'une population paraissant différente à noyaux densifiés, rétractés et responsable des aspects biphasiques en « damiers » ou en « filigrane » classiquement décrits.

• Forme avec différenciation neuroectodermique marquée (ancien neuroépithéliome périphérique)

Dans cette lésion beaucoup plus rare, prédominent les structures en pseudorosettes ou en rosettes à centre fibrillaire (rosettes d'Homer-Wright). À noter parfois une architecture en cordons ou en travées pseudocarcinoïdiennes. À la différence du neuroblastome, il n'y a pas de calcification, pas de fond fibrillaire, ni d'élément ganglionnaire. Tous les intermédiaires existent entre la forme indifférenciée et cette forme bien différenciée quoique la plupart des Ewing/PNET présentent peu de pseudorosettes.

- **Variantes morphologiques plus rares**

Il est également décrit des variantes morphologiques plus rares [34—35]:

- de type adamantinoma-like montrant une architecture lobulée ou des cordons avec des bordures périphériques palissadiques et une stroma-réaction desmoplastique ;
- à cellules fusiformes, exceptionnelles ;
- sclérosantes ;
- à grandes cellules (« sarcomes d'Ewing atypiques »).

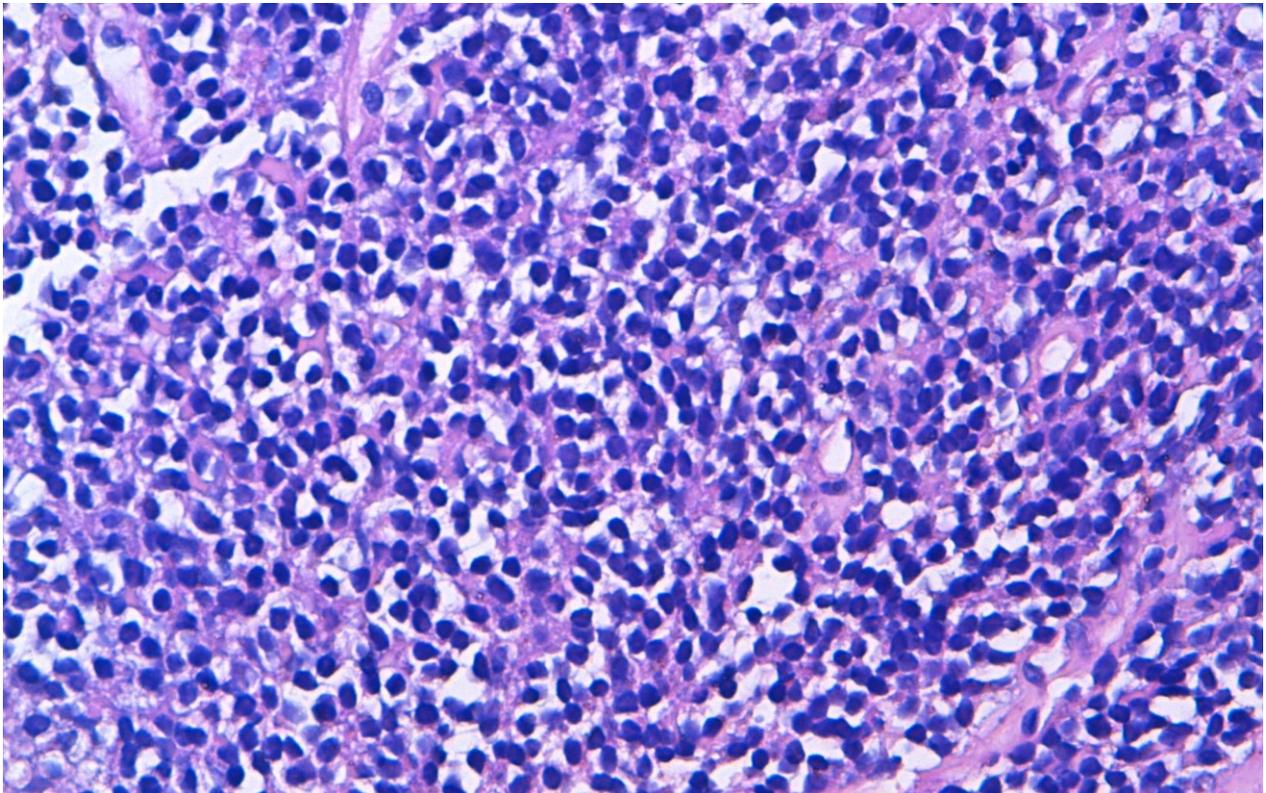


Figure 17: Aspect histologique, d'un sarcome d'Ewing : Prolifération à petites cellules rondes disposées en nappes diffuses. (HES 250)

Service d'anatomopathologie du CHU Hassan 2 de Fès

c. Profil immunohistochimique :

Presque toutes les tumeurs Ewing/PNET sont positives pour l'anticorps anti-CD99 (Fig 18), dirigé contre le produit du gène MIC2, gène pseudo-autosomal situé sur les bras courts des chromosomes sexuels. Cet immunophénotype est trouvé dans plus de

90 % des cas, sous la forme d'un marquage diffus membranaire, à tel point que sa négativité ou l'absence de marquage membranaire **incitent à envisager en priorité un autre diagnostic**. Cependant, il n'est pas du tout spécifique, notamment au sein des tumeurs à cellules rondes basophiles : une positivité membranaire du CD99 est classique dans les lymphomes lymphoblastiques et dans les très rares tumeurs myéloïdes extramédullaires (aussi nommée « sarcome myéloïde »/« chlorome »).

Une telle positivité du CD99 peut aussi se voir dans des synoviosarcomes peu différenciés à cellules rondes, et un petit pourcentage de tumeurs desmoplastiques et de rhabdomyosarcomes alvéolaires sont CD99+. L'anticorps FLI1 [36] ne présente pas d'intérêt supplémentaire franc. Il est dirigé contre la partie carboxyterminale de la protéine FLI1. Sa sensibilité serait de 70 à 80 %. Il n'est pas non plus spécifique (positivité des lymphomes lymphoblastiques, des synoviosarcomes peu différenciés à cellules rondes et dans un autre contexte morphologique, positivité des tumeurs vasculaires).

De même, l'immunomarquage de la protéine ERG n'est pas du tout spécifique et n'est en aucun cas corrélé à un transcrite impliquant le gène ERG.

Les marqueurs neuroectodermiques sont variablement exprimés et peuvent être mis en évidence en immunohistochimie par la positivité des anticorps NSE, LEU7, synaptophysine, chromogranine, S100, GFAP. Il est important de connaître la possibilité d'un marquage avec l'anticorps anti-pankératine AE1/AE3 dans environ 25% des cas, en général focal ou plus rarement important. Le marquage est particulièrement net dans les formes adamantinoma-like et peut alors s'associer à celui des kératines de haut poids moléculaire [37]. La desmine est exceptionnellement exprimée [34].

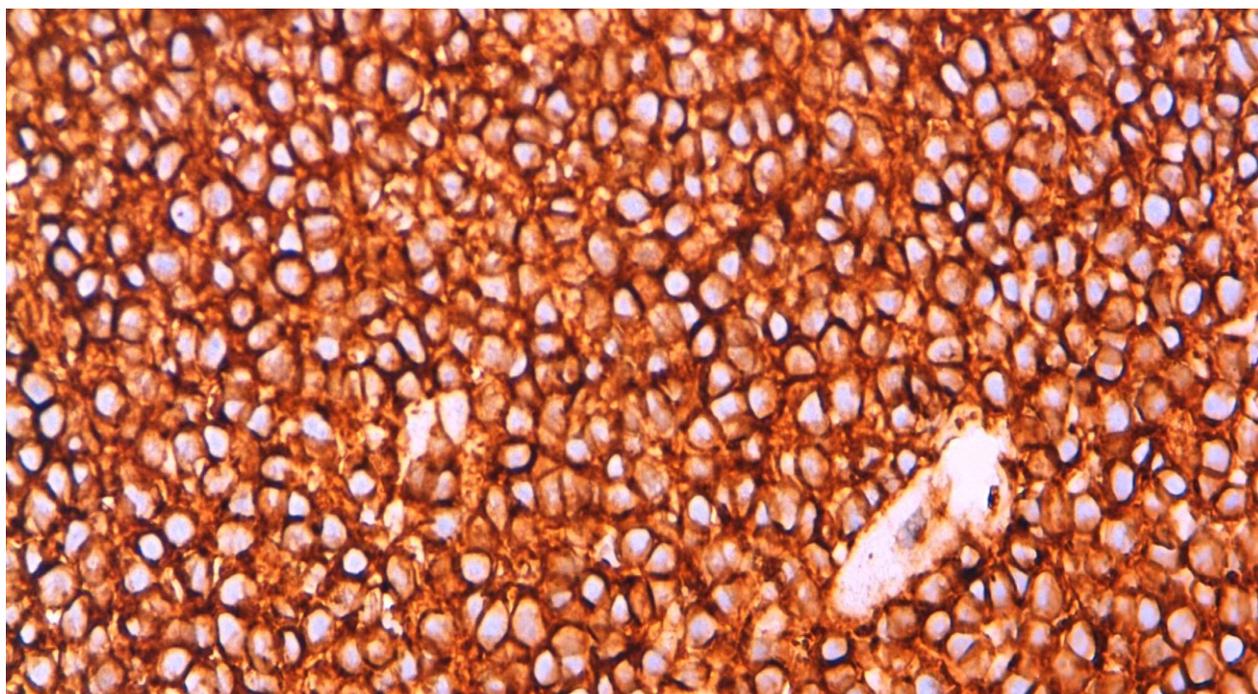


Figure 18: IHC d'un sarcome d'Ewing : Expression diffuse du CD99.

Service d'anatomopathologie du CHU Hassan 2 de Fès

d. Profil génétique

La première translocation décrite $T(11;22)(q24;q12)$, à l'origine de l'individualisation de l'entité, est présente dans environ 90 % des cas, **constituant un véritable marqueur cytogénétique**, ainsi que la translocation variante $t(21;22)(q22;q12)$. Les études moléculaires ont permis de mieux caractériser les transcrits et d'élargir considérablement le spectre moléculaire des tumeurs de la famille Ewing en révélant toute sa complexité. De nombreux transcrits de fusion sont ainsi décrits :

- EWS/FLI1 dans environ 90 % des cas. Il existe une variabilité du point de cassure au sein d'EWS-FLI1 générant deux types de protéines de fusion, 1 et 2 (Fig N19). Un meilleur pronostic classiquement attribué au type 1 n'est plus retrouvé dans les séries plus récentes [38];
- EWS-ERG dans environ 5 % des cas.

En RT-PCR, la recherche de ces deux transcrits couvre environ 91 à 96 % des cas

selon les séries. D'autres transcrits sont décrits :

- des variants plus rares impliquant toujours EWS et d'autres gènes de la famille ETS (codant pour des facteurs de transcription) que sont ETV1 (t(7;22)), FEV (t(2;22)), ETV4 alias E1AF (t(17;22));
- plus récemment des variants impliquant non plus EWS mais FUS, un gène appartenant néanmoins à la même famille que EWS, la famille FET (pour Fus, Ews et Taf15, famille initialement nommée TET) codant pour des protéines nucléaires agissant à différentes étapes de l'expression génique : FUS-ERG par t(16;21) et FUS-FEV par t(2;16) [39].

Ces transcrits entre mêmes familles de gènes FET et ETS semblent être fonctionnellement équivalents et présentent un phénotype similaire : il a donc paru raisonnable de les classer dans la même entité Ewing/PNET.

L'étude moléculaire dans le cadre des Ewing/PNET est certainement la plus compliquée des sarcomes à cellules rondes. Pour le seul transcrit EWS-FLI1, les points de cassure se répartissent sur 4 introns pour EWS et 6 pour FLI1. À la multiplicité des transcrits s'ajoute le problème de leur taille qui est parmi les plus grandes, expliquant certains échecs en paraffine [40]. On peut aussi observer des transcrits cryptiques non détectés en FISH [41], d'où l'intérêt de l'association de la FISH et de la RT-PCR.

Il faut enfin toujours garder à l'esprit qu'un réarrangement de EWS par FISH n'est pas synonyme de Ewing/PNET, car un nombre grandissant de tumeurs présentent un réarrangement de ce gène [42]: EWS est essentiellement impliqué dans des tumeurs des tissus mous, telles que à translocation de type CIC-DUX4 et des sarcomes à translocation de type BCOR-CCNB3.

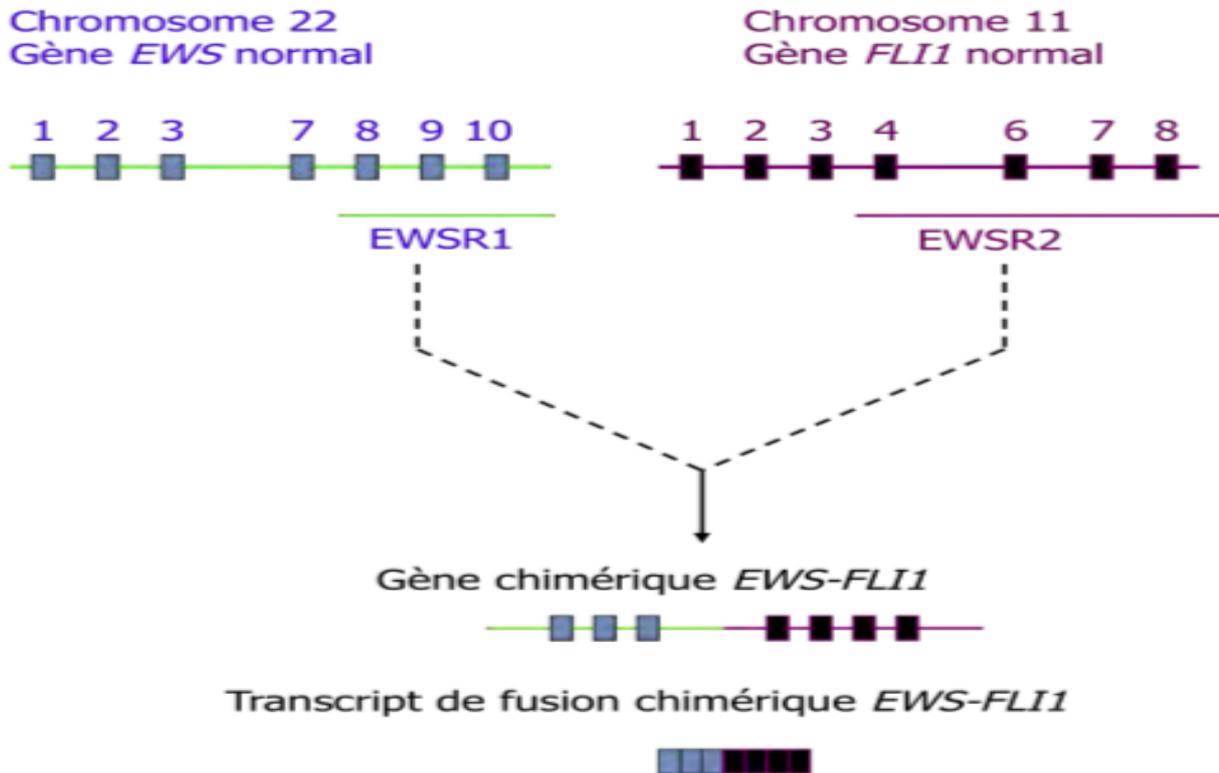


Figure 19: Schéma de formation du transcrit de fusion EWS-FLI1 [17]

IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : [43][44]

A. Clinique :

L'existence de douleurs ostéoarticulaire associées à une tuméfaction inflammatoire et à une fièvre peut évoquer une ostéomyélite. Le diagnostic différentiel peut être rendu encore plus difficile par l'existence d'un syndrome inflammatoire biologique et par l'aspect radiologique de certaines localisations de sarcome d'Ewing. L'aspect macroscopique lors de la biopsie peut également être trompeur, avec une tumeur qui peut prendre un aspect pseudo purulent.

B. Radiologique :

L'image en « bulbe d'oignon », souvent décrite comme étant caractéristique de sarcome d'Ewing, peut se voir dans d'autres pathologies comme l'ostéomyélite ou les lymphomes non hodgkiniens. Les lymphomes osseux primitifs peuvent également prendre un aspect moucheté et vermoulu comme le sarcome d'Ewing. Les lymphomes touchent habituellement des patients plus âgés que le sarcome d'Ewing. Le diagnostic est fait par l'étude histologique et immunohistochimique.

Les métastases osseuses de neuroblastomes sont une des premières causes de lésions osseuses lytiques de l'enfant de moins de 5 ans.

Les métastases osseuses, souvent multiples, peuvent révéler la maladie. Le dosage sanguin et urinaire des catécholamines confirme le diagnostic et la scintigraphie permet de localiser la tumeur primitive.

Les métastases osseuses d'autres tumeurs viscérales se voient surtout chez l'adulte.

L'aspect radiologique de certains tumeurs d'Ewing peut évoquer à tort un ostéosarcome, quand la réaction périostée se fait avec des spicules perpendiculaires à la direction de la corticale ou dans les localisations métaphysaires condensantes.

Le granulome éosinophile, ou histiocytose langerhansienne, donne parfois des lésions lytiques d'évolution très rapide pouvant faire discuter un sarcome d'Ewing.

La présence de multiples localisations osseuses, avec des images de lyse à l'emporte pièce au crâne, oriente vers une histiocytose langerhansienne. Dans certains cas de lésion unique, seule la biopsie permet d'orienter le diagnostic.

Le kyste osseux anévrisimal peut prendre un aspect très agressif, avec une lyse importante et une volumineuse extension dans les parties molles. L'existence de niveaux liquides, si elle évoque fortement le kyste anévrisimal, n'est pas pathognomonique. La biopsie redresse le diagnostic.

C. Anatomopathologique :

Une lésion à petites cellules rondes soulève une grande variété de diagnostics différentiels que le tableau clinique et radiologique permet de limiter.

Chez l'enfant

Chez le jeune enfant avant 5 ans, avant d'envisager un sarcome d'Ewing, deux diagnostics, le lymphome et le neuroblastome, doivent être systématiquement évoqués.

Lymphome et leucose sont très proches morphologiquement mais leur profil immunohistochimique permet de les reconnaître aisément. Le neuroblastome est alors une métastase osseuse révélatrice. La tumeur comporte généralement des rosettes et entre les cellules un fond neurofibrillaire.

L'ostéosarcome à petites cellules, qui est rare, s'observe chez l'adolescent et l'adulte jeune. L'ostéoformation tumorale, qui permet de porter le diagnostic, est parfois très peu abondante, pas toujours intéressée par la biopsie et doit être distinguée de l'ostéoformation réactionnelle, parfois très abondante. Comme la tumeur exprime aussi le Mic2et que des observations avec la translocation 11-22 ont été rapportées, le diagnostic de cette tumeur peut être problématique.

La tumeur desmoplasique à petites cellules rondes est une tumeur de l'adolescent ou du jeune adulte, généralement abdominale, qui peut envahir l'os par contiguïté ou par dissémination métastatique. Elle est généralement plus hétérogène que le sarcome d'Ewing, avec une expression en immunohistochimie de multiples marqueurs, vimentine, cytokératine, marqueurs neuroendocrines, musculaires, etc.

Chez l'adulte

La rareté du sarcome d'Ewing après 30 ans doit faire envisager les autres tumeurs à petites cellules rondes, en particulier lymphome et métastases.

Les métastases osseuses de carcinome peuvent simuler morphologiquement un sarcome d'Ewing dans deux cas :

- ⇒ La tumeur de Merkel est un carcinome neuroendocrine cutané constitué de cellules de petite taille, identifiable grâce à l'expression en immunohistochimie de la cytokératine et des marqueurs neuroendocrines sous forme de boules intra cytoplasmiques.
- ⇒ Le carcinome à petites cellules, dont l'origine est souvent de siège bronchique et dont les cellules sont fragiles, souvent écrasées, voire nécrosées. L'immunohistochimie associe l'expression des marqueurs neuroendocrines et de la cytokératine.

Deux autres diagnostics difficiles, qui ont une présentation clinique de tumeur osseuse primitive, peuvent aussi s'observer chez l'adulte jeune : l'ostéosarcome à petites cellules déjà cité et le chondrosarcome mésenchymateux, qui peut aussi siéger dans les parties molles. Le contingent cartilagineux, souvent minoritaire, réalise des nodules disposés à l'emporte-pièce dans le contingent à petites cellules. L'absence de marqueur spécifique et la faible abondance du contingent cartilagineux en font un diagnostic difficile à porter.

V. BILAN D'EXTENSION :

A. Extension locorégionale

a. la radiographie standard (RS) :

Les clichés radiologiques standards sont insuffisants pour un bilan locorégional.

Il est donc nécessaire d'avoir recours au scanner et à l'IRM.

b. la tomодensitométrie (TDM) : [45]

La TDM est utile pour les localisations axiales, vertébrales ou pelviennes, mais elle est moins performante que l'IRM pour l'évaluation de l'extension tumorale dans les parties molles.

c. l'imagerie par résonance magnétique (IRM) : [45]

L'IRM est indispensable. C'est l'examen qui permet une bonne évaluation du volume tumoral, de son extension diaphysaire et dans les parties molles. Il explore aussi l'extension intra-articulaire et intra-médullaire.

B. Extension régionale :

En général, l'atteinte ganglionnaire est rare. Ces adénopathies sont soit palpables à l'examen clinique, soit diagnostiquées par des examens complémentaires notamment : Echographie ; TDM.

C. Extension métastatique : [46]

Les organes cibles sont le poumon, le squelette, le foie, le cerveau, le péritoine et les ganglions et par conséquent les moyens utilisés sont :

a. La scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse au technétium 99 permet de rechercher les autres foyers tumoraux à distance grâce à la visualisation de l'ensemble du squelette.

b. Les radiographies du thorax (face et profil) et la TDM thoracique :

Dans le but de rechercher des métastases pulmonaires.

c. La ponction biopsie osseuse et le myélogramme : [47]

L'exploration médullaire, du fait du caractère parfois très focal de l'envahissement médullaire, comprend dix myélogrammes et deux biopsies médullaires et doit être effectuée dans plusieurs secteurs. Elle est réalisée, dans la mesure du possible, chez tous les patients, mais s'impose dans trois cas :

- Patient fébrile au diagnostic.
- Patient ayant des métastases autres qu'osseuses, notamment, pulmonaires.
- Patient ayant une atteinte initiale au niveau du bassin (os iliaque ou sacrum), ou présentant des douleurs en dehors de la tumeur primitive, malgré une scintigraphie osseuse normale.

d. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle est performante pour le diagnostic d'envahissement médullaire.

Selon l'étude de l'Institut Curie concernant 30 patients porteurs de tumeurs d'Ewing, les localisations secondaires les plus fréquemment observées ont été l'os et le poumon. La dissémination métastatique a été observée durant la première année suivant le diagnostic dans 55% des cas, et dans 83 % des cas après 3 ans [48].

Nos résultats rejoignent celles de la littérature vu que le bilan extension initiale basé sur la TDM thoraco-abdomino-pelvienne et la scintigraphie osseuse était normal chez tous nos malades sauf pour un seul cas où des métastases osseuses et pulmonaires ont été objectivés (figure 20) . La dissémination métastatique a été observée dans 50% des cas durant la première année suivant le diagnostic.

Tableau N10:localisations métastatiques dans 22cas de tumeurs d'Ewing selon l'étude de l'institut curie et selon notre étude.

Localisation des métas	Etude de l'institut de curie	Notre étude
Os	68%	33%
Poumon	50%	50%
Cerveau	9%	16%
Ganglion	18%	33%
Médiastin	9%	0%
Foie	9%	0%

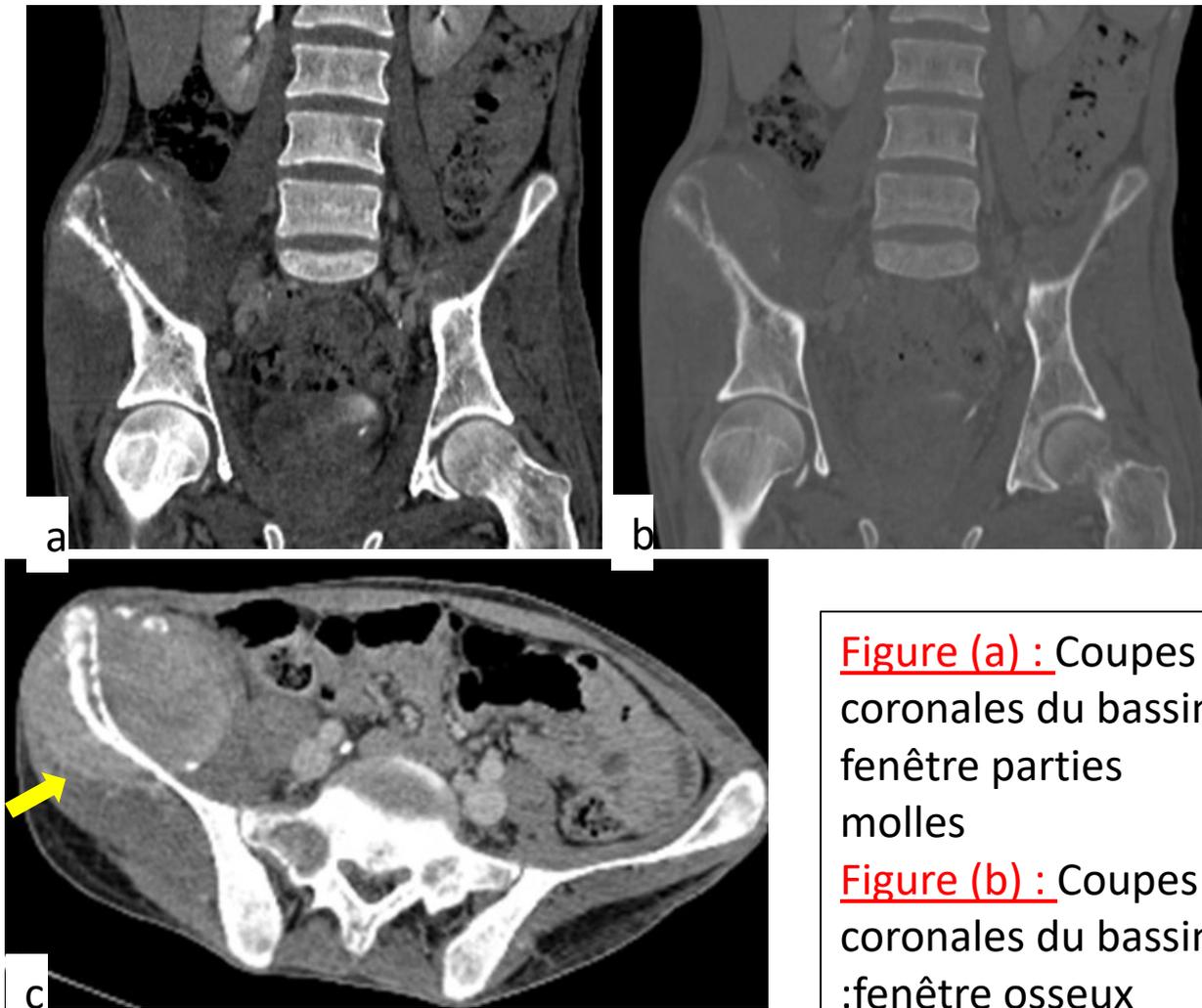


Figure (a) : Coupes coronales du bassin: fenêtre parties molles

Figure (b) : Coupes coronales du bassin :fenêtre osseux

Figure (c) : Coupe axiale : fenêtr parties molles

Figure 20: Apparition d'autres métastases osseuses après 7 mois du diagnostic (Le Cas N2)

Il s'agit d'une masse tissulaire centrée sur l'aile iliaque droite avec une lyse partielle de cette dernière, et un envahissement des muscles iliaques et fessiers (petit et moyen) homolatéraux (flèche).

VI. Facteur pronostiques :

Les stratégies thérapeutiques actuelles de la TE reposent en premier lieu sur la répartition des patients dans des groupes de pronostic homogène afin de leur proposer un traitement d'intensité adaptée [39].

A. Le volume tumoral :[49][50][51]

Plusieurs études ont montré qu'un grand volume tumoral est un facteur pronostique péjoratif Dans l'étude CESS, le volume tumoral a pu être calculé chez 89 patients, il était inférieur à 100 ml chez 51 patients. Le taux de survie sans récurrence à 3 ans est de 80 % pour un volume inférieur à 100 ml, contre 32% pour les volumes supérieurs ou égaux à 100 ml.

- Dans l'étude de l'Institut Rizzoli, les résultats ont montré une chance de guérison de 33% pour les tumeurs volumineuses contre 57% pour les plus petites tumeurs.
- Dans une étude plus récente, il semblerait qu'un volume seuil de 200ml soit plus discriminant.

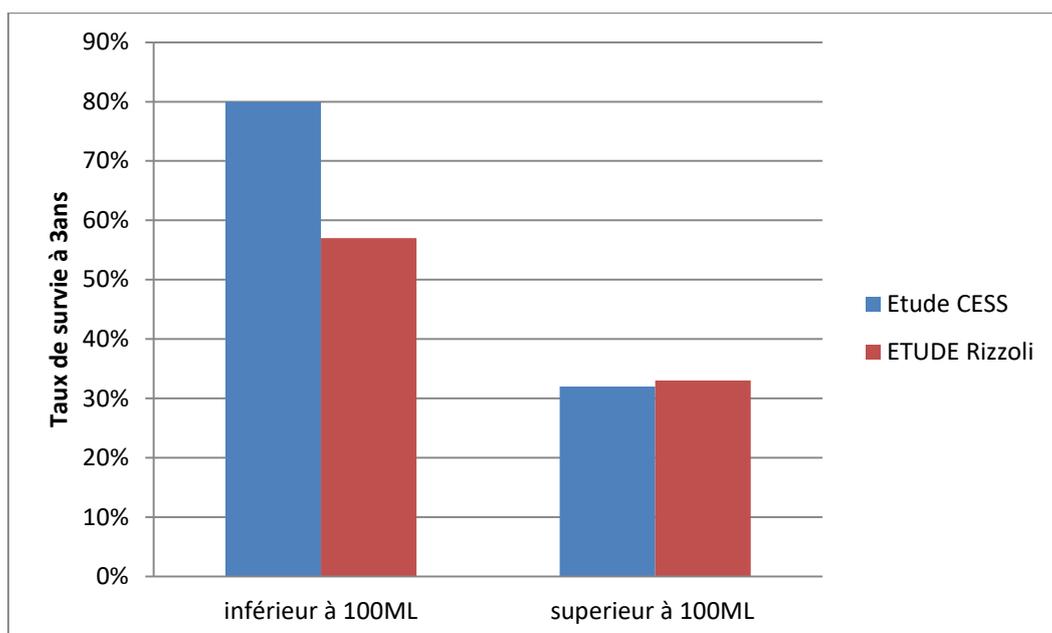


Figure 21 : La corrélation entre le volume tumorale et taux de survie

B. Le site initial de la tumeur :[52][53]

Selon les différentes études, le pronostic semble meilleur pour les patients présentant une localisation tumorale primaire périphérique que pour ceux porteurs d'une localisation axiale : L'étude de l'Institut Curie confirme le pronostic péjoratif du siège axial avec un taux de survie nul dans ce dernier cas. L'étude de Bacci montre un taux de rémission à 5 ans à 46% pour les lésions périphériques contre 23% pour les lésions pelviennes.

On peut supposer que les différences évolutives importantes observées entre les tumeurs axiales et périphériques reflètent les différences de volume tumoral initial, et, par voie de conséquence, d'accessibilité à une chirurgie d'exérèse complète. La survie est meilleure pour les atteintes des os longs par rapport à ceux sur le tronc et les os plats. Elle est meilleure pour les atteintes distales que pour les atteintes proximales. La survie atteint 76% pour les TE des os longs contre 43% pour les atteintes du tronc et des os plats.

C. L'âge du patient et le taux de la LDH :[56]

L'âge du patient et le taux de LDH constituent aussi des facteurs pronostiques.

Pour Bacci , la survie à 10 ans est de 55,3 % chez les patients âgés de moins de 14 ans contre 44,7 % pour un âge de plus de 14 ans.

Selon Chaabouni , la survie n'excède pas une durée de six à 18 mois chez l'adulte, et un taux de LDH supérieur à 350 U/ml constitue un facteur pronostique péjoratif.

D'après Bacci, la survie à 10 ans est de 60,5 % pour un taux de LDH normal contre 39,5% si taux élevé.

D. L'existence de métastases au moment du diagnostic : [54, 55]

La présence de métastases constitue pour la majorité des auteurs le premier facteur pronostic péjoratif. Dans l'ensemble des études, les taux de survie à 2 et 5 ans varient entre 10% et 30%. Ces résultats impliquent que les métastases doivent être recherchées avec précaution, surtout en cas des sites primaires de pronostic péjoratif tel que le pelvis. Les principaux sites métastatiques retrouvés sont les poumons et les os. Les métastases pulmonaires isolées seraient moins défavorables que les autres localisations. Dans cette recherche métastatique, des nouvelles techniques de biologie moléculaire sont à l'étude, en complément de l'imagerie, pour rechercher des métastases dans la moelle osseuse.

E. La réponse histologique à la chimiothérapie :[17]

Chez les patients opérables, c'est la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante qui est la mieux corrélée à la survie. Dans les années 70, avant l'instauration de la chimiothérapie, la survie des patients à 5 ans était de moins de 25%. Aujourd'hui, la survie à 10 ans est de plus de 60% avec les protocoles de chimiothérapie.

VII. Traitement :

➤ Stratégies thérapeutiques :[17]

Le traitement actuel des tumeurs osseuses malignes se conçoit bien évidemment dans une prise en charge globale et multidisciplinaire dans un centre référent.

Au CHU de Toulouse chez l'adulte, une réunion multidisciplinaire hebdomadaire est réalisée afin de discuter de la prise en charge des tumeurs osseuses.

Concernant le CHU HASSAN II de Fès, une réunion multidisciplinaire bimensuelle a lieu au sein du service de traumatologie B4 comprenant plusieurs spécialités (traumatologie, oncologie, radiologie, radiothérapie) afin de discuter de la PEC des tumeurs osseuses.

Le traitement proposé pour ce groupe de tumeurs est celui qui a été élaboré à l'échelon européen (protocole EURO EWING 99) consistant en une chimiothérapie préopératoire, puis une résection tumorale et une chimiothérapie adjuvante variable selon le pourcentage de cellules résiduelles sur la pièce de résection.

La première arme à utiliser est la chimiothérapie néoadjuvante. Elle sera démarrée le plus rapidement possible.

Un traitement **local chirurgical** sera **réalisé 06 semaines** après la fin de chimiothérapie. Il sera aussi conservateur que possible tout en respectant les règles carcinologiques. Des gestes de reconstruction pourront être envisagés dans le même temps opératoire. La chirurgie en deux temps (résection première de la tumeur avec mise en place d'un spacer au ciment, et reconstruction secondaire), a actuellement une place importante, cette tactique de prise en charge est rendue nécessaire vu le contexte urgent de la chirurgie (résection) et les conditions socio-économiques des patients (se procurer les moyens d'ostéosynthèse, la prothèse) et surtout de s'assurer de l'absence de récurrence locale.

Une chimiothérapie sera réalisée en postopératoire **immédiat (24ème et 48ème heures)**, son but étant la stérilisation des cellules tumorales éliminées par la chirurgie. Elle sera suivie d'une chimiothérapie d'entretien qui sera administrée sur une durée de 12 à 18 mois.

La radiothérapie reste indiquée dans les localisations inaccessibles à la chirurgie ou en complément d'une résection incomplète [5].

➤ **Traitement local :**

➔ **Chirurgie :**

❖ **PRINCIPES D'ENNEKING**

Les principes du traitement chirurgical des tumeurs reposent sur la classification d'Enneking [58] qui utilise les notions de compartiment et de capsule. Un compartiment est limité par des structures anatomiques constitutionnelles et non néoformées : corticales, aponévroses, parois de loges, capsules articulaires, cartilages de croissance, fascia... Une tumeur est dite « intracompartimentale » lorsqu'elle reste enclose entièrement dans son site d'origine sans en franchir les limites. Elle est dite « extracompartimentale » quand elle a franchi les limites de son compartiment d'origine,

ou qu'elle se développe dans une région sans limite individualisable telle que la région axillaire ou le creux poplité. La capsule, au contraire, n'est qu'une production réactionnelle qui entoure la tumeur. Elle est produite plus par les tissus de voisinage que par la tumeur. Elle est produite plus par les tissus de voisinage que par la tumeur. Elle est d'autant plus nette, intacte et épaisse que la tumeur est peu évolutive. Elle peut être soulevée, perforée, voire détruite, dans les cas les plus agressifs. Enneking déduit de ces deux notions différents types de résection selon l'endroit où passe le bistouri (figure ci dessous).

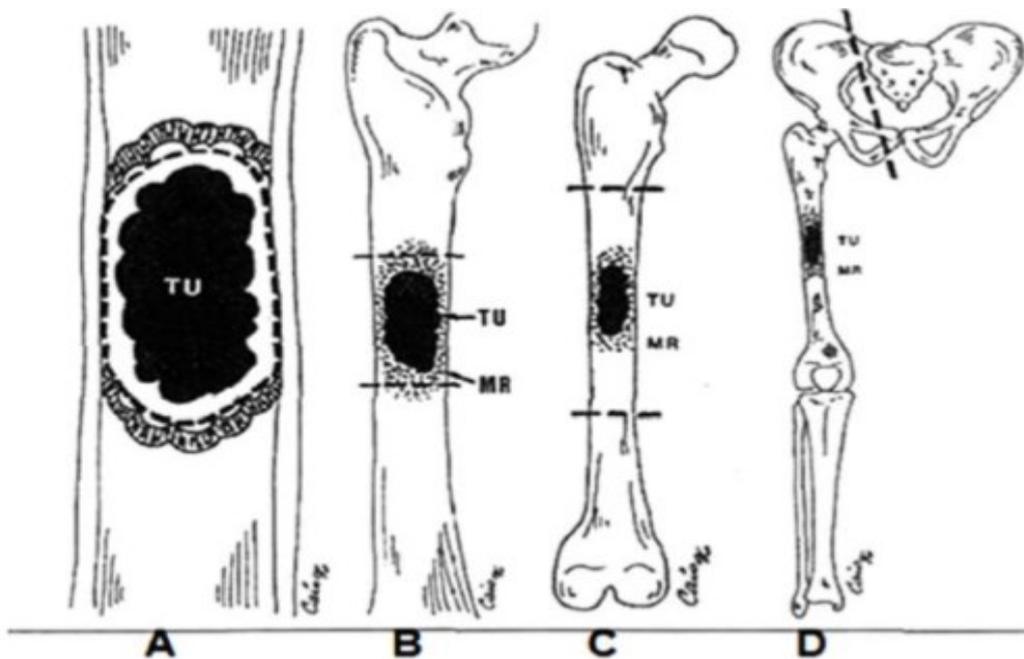


Figure 22 : Schéma des quatre types de résection des tumeurs osseuses selon Enneking [59] :

A=résection intra capsulaire, B=résection marginale,
C=résection large, D=résection radicale, TU=tumeur.

- **Chirurgie intra lésionnelle (intracapsulaire)** : c'est le curetage ; On pénètre délibérément dans la tumeur que l'on évacue de l'intérieur. Le risque est bien sûr de réaliser une exérèse incomplète. Ce geste est donc réservé à certaines tumeurs bénignes.
- **Chirurgie marginale** : la dissection se fait à ras du tissu lésionnel, sans pénétrer

dans la lésion ; c'est une excision simple ou une exérèse limitée ;

- **Chirurgie large** : on passe au large en tissu sain, mais en restant dans le compartiment où s'est développée la tumeur ;
- **Chirurgie radicale** : l'exérèse concerne le compartiment tumoral dans son entier, sans y pénétrer ; il peut s'agir, par exemple, d'une fémorectomie totale pour un ostéosarcome de la métaphyse inférieure, ou d'une amputation de cuisse pour une tumeur du tibia étendue aux parties molles adjacentes.

Le plus souvent, les résections larges suffisent, même dans des formes « à mauvais pronostic histologique ».

Résections contaminées et par morcellement : Il s'agit en fait d'échecs d'excisions. Du fait de difficultés locales, le chirurgien peut, à un certain moment, pénétrer de façon accidentelle dans la tumeur (résection contaminée) ou être obligé de la fragmenter pour pouvoir l'extirper (résection par morcellement). L'intervention est alors dite « non carcinologique » avec un risque de récurrence nettement accru. Dans certains cas, ces résections incomplètes peuvent être délibérées (résections palliatives).

A. Traitement conservateur :

1. Intervention curetage comblement : [60][61]

Le curetage-comblement est un geste exigeant sur le plan technique, extrêmement minutieux et ne doit pas être réalisé à la légère. Cette intervention qui est le prototype de la chirurgie intralésionnelle s'adresse essentiellement aux tumeurs **bénignes**. L'objectif en est l'ablation de toutes les cellules tumorales par exérèse endolésionnelle. Elle comporte deux temps, un premier temps de curetage visant à l'exérèse des cellules tumorales et un deuxième temps de comblement de la cavité ainsi créée. Dans certaines lésions, une embolisation artérielle préalable peut être indiquée pour diminuer le saignement peropératoire.

a. CURETAGE :

L'utilisation d'un garrot pneumatique, quand elle est possible, est recommandée; un champ exsangue facilitant considérablement le geste opératoire. La zone tumorale osseuse est exposée assez largement. Le curetage nécessite une trépanation corticale suffisante, de plusieurs centimètres carrés, pour permettre un accès large à la masse tumorale, en évitant les « effets de surplomb » sur les bords [14]. Un volet est découpé à la scie oscillante ou au ciseau frappé selon le grand axe de la lésion. Il faut prendre garde à éviter les refends. Le capot osseux n'est en règle pas conservé. L'exérèse du tissu tumoral se fait à la curette, en utilisant des tailles de plus en plus petites pour pouvoir explorer le moindre recoin de la cavité. Les cloisons sont effondrées et les parois avivées au ciseau ou à la fraise. L'ensemble du matériel tumoral est envoyé en anatomie pathologique pour analyse. Il faut prendre garde à respecter les cartilages articulaires ou de croissance s'ils sont adjacents, et à bien protéger les tissus environnants pour éviter leur contamination par des débris de tumeur. La cavité est ensuite lavée au sérum physiologique, le liquide étant récupéré par un aspirateur pour ne pas contaminer l'ensemble de la plaie. L'utilisation d'un « jet pulsé » est souvent commode.

b. COMBLEMENT :

Les objectifs du comblement sont essentiellement le renforcement de la solidité osseuse, mais aussi le fait d'éviter des espaces résiduels vides, facteurs favorisant des récurrences. Le comblement doit donc, en fait, réaliser un véritable « plombage » de la cavité, le matériau de remplissage devant s'insinuer dans la moindre anfractuosité. Différents produits peuvent être utilisés, principalement de l'os spongieux autogène ou allogène, plus rarement du ciment chirurgical. Il peut être nécessaire, dans certains cas, d'y associer une ostéosynthèse pour renforcer un os fragilisé.

- Comblement par allogreffe

On utilise des allogreffes essentiellement en cas de manque d'os autologue, soit du fait de prélèvements antérieurs, soit du fait de la taille de la cavité à combler. Si la résistance mécanique précoce est meilleure, la consolidation est plus longue qu'avec une autogreffe, et bien que minimes, les risques de maladie transmissible ne sont pas totalement écartés. Le meilleur matériau est la tête fémorale de banque cryoconservée ou autoclavée dont on utilise un gros fragment introduit en force dans la cavité, associé à de petits fragments morcelés, associés de préférence à de l'autogreffe, tassés tout autour.

- Comblement par du ciment chirurgical

Le ciment présente l'avantage d'une grande résistance mécanique, immédiate et définitive. Il aurait aussi une certaine activité antitumorale du fait de l'élévation thermique pendant sa polymérisation. Mais il n'établit jamais de liaison intime avec l'os et son utilisation implique la persistance d'une solidité corticale satisfaisante. Il doit donc être réservé en cas de capital osseux insuffisant ou de récurrence. On peut l'utiliser aussi pour le traitement de métastases osseuses quand l'espérance de vie est réduite et qu'une chirurgie de résection apparaît trop lourde. Dans certaines tumeurs infectées, on peut utiliser du ciment aux antibiotiques.

- Renforcement par une ostéosynthèse [62]

Dans certains cas où le curetage entraîne une fragilisation importante de l'os, en emportant plus du tiers de la périphérie corticale sur une diaphyse, ou en laissant une cavité très étendue en zone épiphysaire, il peut être nécessaire de réaliser une ostéosynthèse pour éviter une fracture secondaire. Toutes les techniques d'ostéosynthèse peuvent être envisagées, du moment que la solidité du montage puisse permettre une reprise précoce de la mobilité.

2. Intervention de résection :

a. Stratégie opératoire, objectifs :

Elle est préparée après avoir exposé aux patients ses principes, les sacrifices anatomiques nécessaires (troncs nerveux, articulations), et les modalités de reconstruction. Les complications éventuelles per et postopératoires ne doivent pas non plus être celées sous prétexte que la maladie est déjà suffisamment grave, et toutes les éventualités doivent être envisagées.

La stratégie, face à une tumeur osseuse, se détermine dès avant la biopsie. Le choix d'une voie d'abord en est dépendant, et il importe de ne pas alourdir le pronostic par une biopsie techniquement insuffisante.

Une première phase de traitement par chimiothérapie permet la réalisation d'une prothèse sur mesure ou la recherche d'une allogreffe massive. La qualité du bilan d'extension est primordiale, plus particulièrement le scanner pour l'extension osseuse et dans les parties molles, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour les rapports vasculaires et la recherche de skip métastases, la scintigraphie pour d'autres localisations osseuses. Bien entendu, la recherche de métastases est indispensable.

L'objectif de la chirurgie conservatrice dans les tumeurs malignes est avant tout la conservation d'une fonction. Il vaut mieux une amputation bien appareillée qu'un membre raide, paralysé et insensible. Le but du bilan préopératoire est donc de s'attacher à déterminer l'étendue des sacrifices nécessaires et les éventuels gestes de reconstruction à envisager (ostéoarticulaires bien sûr, mais aussi d'éventuels pontages vasculaires ou de transferts musculaires).

b. Technique : [63]

Le patient doit être installé en tenant compte d'une intervention particulièrement longue, et toutes les précautions sont utiles (points d'appui, sondes). Si le choix d'utiliser un garrot est fait, celui-ci sera gonflé par simple surélévation, en proscrivant tout moyen manuel ou mécanique d'expression sanguine.

Le choix de la voie d'abord est fondamental, circonscrivant systématiquement la cicatrice de la biopsie qui doit être réséquée en bloc avec l'ensemble de la tumeur. Pour éviter tout décollement intempestif, on solidarise par quelques points de suture la palette cutanée de cette cicatrice au plan sous-jacent. Les tissus mous sont sectionnés en tenant compte des zones de sécurité, les vaisseaux sont les plus souvent disséqués en sous adventiciel.

Le plus souvent, la section de la pièce osseuse à l'une des extrémités permet d'obtenir des mouvements de rotation voire de retournement rendant la poursuite de la dissection beaucoup plus aisée. La section osseuse est systématiquement faite en sous-périosté, en prenant soin de ne pas créer de décollement intempestif du périoste le long de la pièce osseuse.

Il faut absolument éviter (dans la mesure du possible) de venir au contact ou de pénétrer dans la tumeur, ce qui péjore considérablement le pronostic. Si cela arrive ou que les marges apparaissent limites, il vaut mieux procéder à une recoupe que refermer sur un doute [64]. Dans ces cas, l'analyse histologique extemporanée est précieuse.

Une fois la tumeur entièrement réséquée, la pièce est mesurée, radiographiée, puis adressée rapidement à l'état frais au service d'anatomopathologie. On réalise systématiquement un prélèvement histologique de moelle osseuse sur le segment osseux restant.

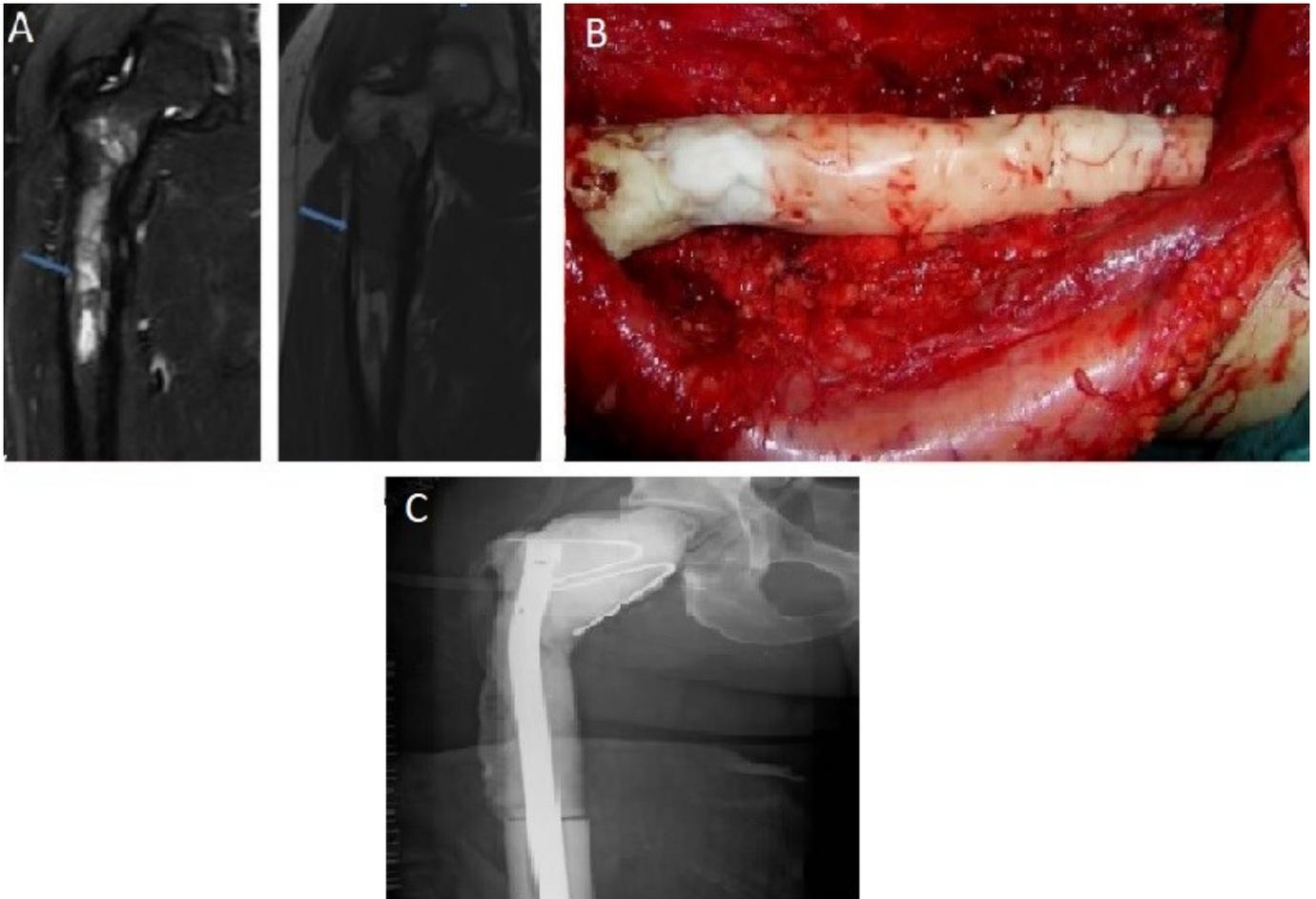


Figure 23 : Exemple d'une intervention de résection (Cas N6)

- A. IRM préopératoire : sarcome d'Ewing de l'extrémité supérieur du fémur.
- B. Résection de la tumeur avec MEP d'un clou et renforcement par du ciment biologique.(Aspect per opératoire)
- C. Contrôle postopératoire.

3. Les moyens chirurgicaux de reconstruction [65] :

Elle fait appel à différentes techniques qui peuvent éventuellement être combinées entre elles (une prothèse massive peut être manchonnée par une allogreffe). Il importe que la qualité de cette reconstruction autorise au moins une mobilisation immédiate, qui seule permet d'obtenir un bon résultat fonctionnel à terme.

ALLOGREFFES.

CHIRURGIE DES LAMBEAUX.

Transferts osseux vascularisés.

CHIRURGIE PROTHETIQUE.

a. **Allogreffes :**

Compte tenu des pertes de substances osseuses engendrées par les grandes résections, où les autogreffes s'avèrent souvent insuffisantes, l'utilisation des allogreffes massives s'est considérablement développée. Il demeure cependant un taux de complications élevé: non-consolidations, fractures, résorptions inexplicables ou complications infectieuses.

Il faut garder à l'esprit que seule une partie superficielle du greffon est réellement réhabilitée, et que la couche profonde déshabillée se comporte comme de l'os sec.

Différents types d'allogreffes existent, en fonction de leur mode de conservation et de leur nature. (os, cartilage, insertions tendineuses)

Les allogreffes massives : [65]

L'intervention doit être planifiée à l'aide de radiographie du patient et du greffon osseux ; dont on aura pris le soin de repérer le facteur d'agrandissement. Il est cependant important de vérifier l'adéquation en taille du greffon et du site receveur. Il faut envisager différentes combinaisons, une résection proximale de fémur pouvant très bien être remplacée par une extrémité distale fémorale que l'on aura recoupée et adaptée, de même un fémur droit pouvant très bien remplacer un segment de fémur gauche. Le plus important est le diamètre du canal médullaire, surtout si l'on envisage d'armer le greffon par un clou ou une prothèse.

Le greffon doit être retaillé et façonné en salle d'opération et il est souhaitable de travailler sur un greffon décongelé depuis deux ou trois heures. Les appareils tels que les râpes, étaux, fraises d'alésage sont indispensables et sont associés aux instruments habituels de la chirurgie orthopédique. Le respect des règles d'asepsie de la manipulation de ces instruments est de rigueur [66].

Il existe plusieurs types de montage mais le plus important est d'obtenir impérativement une fixation solide et rigide de la greffe ; compte tenu des délais longs de consolidation et de réhabilitation. Aux montages de type plaque, lame plaque ou clou-plaque, il est plus commode à chaque fois que possible de faire les montages par clou centro-médullaire qui offrent de meilleures garanties de solidité et permettront une reprise plus précoce de l'appui [67].

Dans l'espoir de favoriser le plus rapidement possible la consolidation les jonctions entre la greffe et l'os receveur peuvent être entourées de greffons autologues spongieux ou cortico-spongieux. Ainsi dans le souci d'amélioration de la congruence entre les deux extrémités (coupe plane, en chevron, oblique) ; différentes découpes peuvent être utilisées. Une autre possibilité, qui pourrait être plus satisfaisante quant à la stabilité et à la fusion, consiste à encastrer le greffon dans l'os hôte, notamment en zone métaphyso-épiphysaire [64].

Greffes intercalaires :[69,68]

On les utilise dans le cadre de résections diaphysaires ou d'arthrodèses, l'allogreffe étant interposée entre deux segments osseux du patient. Le montage par clou centromédullaire, au besoin verrouillé, apparaît le meilleur, mais suppose une longueur osseuse suffisante de part et d'autre du greffon [79]. On utilise de préférence des clous pleins dont la résistance mécanique permet de tenir jusqu'à la consolidation de l'allogreffe, en général vers le huitième mois.

Greffes terminales :[68]

Elles entrent dans le cadre des reconstructions épiphysaires ou métaphysoépiphysaires plus ou moins étendues à la diaphyse. On peut utiliser, soit des allogreffes avec conservation de cartilage, soit plus fréquemment des allogreffes manchonnant une prothèse. Dans ces cas, il est recommandé de cimenter la prothèse dans le greffon et d'utiliser des prothèses massives à haute résistance mécanique. À la

hanche, il semble que le manchonnage des prothèses par une allogreffe joue un rôle protecteur à long terme et soit préférable à l'utilisation de prothèses massives de reconstruction isolées. Au genou, en revanche, le manchonnage par allogreffe semble inutile, voire nocif.

Cas particuliers :[64]

Pour les reconstructions des pertes de substance du bassin, on peut utiliser des allogreffes massives, combinées à une arthroplastie de hanche. Ce procédé semble donner de meilleurs résultats à long terme que l'utilisation de prothèses massives seules, mais il n'est pas exempt de complications.

❖ Différents types d'allogreffe[64][66][68]

▪ Allogreffes cryoconservées :

La cryoconservation est la méthode la plus utilisée. Elle offre l'avantage de ne pas entraîner de modification des propriétés mécaniques du greffon, mais n'offre aucune garantie en matière de stérilisation. Les possibilités de contamination sont nombreuses, lors du prélèvement, du conditionnement, du stockage, du déconditionnement et de la mise en place, sans parler des maladies virales ou à prion. Les prélèvements peuvent être effectués sur donneur vivant ou en coma dépassé. Sur donneur vivant (cas des têtes fémorales de banque), le prélèvement est réalisé dans les conditions d'asepsie de la chirurgie orthopédique réglée, avec la possibilité d'un suivi à distance du devenir sérologique du patient. Les conditions sont donc idéales, comme en témoigne l'utilisation courante de ce type d'allogreffe. Les greffes massives sont en revanche prélevées sur donneur en coma dépassé dans des conditions techniques souvent moins satisfaisantes, pratiquement toujours à la fin d'un prélèvement multiorgane. Plus de 30 % de ces greffons sont éliminés d'emblée du fait d'une contamination. D'autre part, aucun contrôle sérologique à distance n'est possible, ce qui laisse planer un doute quant à la transmission éventuelle de pathologies telles que l'hépatite, le syndrome de

l'immunodéficience acquise (sida), ou la maladie de Creutzfeldt–Jakob. On conçoit donc la nécessité de la réglementation contraignante mise en place par le législateur et appliquée par l'Établissement français des greffes. Mais ceci, associé à des refus fréquents de la part des familles des donneurs, contribue à une pénurie chronique d'allogreffes massives. Ces greffons doivent donc être utilisés avec parcimonie et uniquement à bon escient.

- **Allogreffes lyophilisées :**

Elles n'offrent pas plus de garantie quant à la stérilité que les greffes cryoconservées, et de plus ont une résistance mécanique diminuée. Leur utilisation ne semble intéressante que pour des greffes de petite taille.

- **Allogreffes irradiées :**

Cette technique limite le risque de transmission des maladies infectieuses, mais augmente un peu le risque de complications mécaniques. L'irradiation est le plus souvent associée à la cryoconservation, ce qui permet de diminuer de façon notable le taux de complications infectieuses (de 15 à 7 % selon Loty). Actuellement, la tendance est à l'utilisation d'allogreffes cryoconservées plutôt que d'allogreffes irradiées, compte tenu notamment de leur meilleure résistance mécanique.

- **Allogreffes avec conservation de cartilage :**

Dans certains cas, chez des patients jeunes ou pour des pertes de substance articulaires partielles, il peut être intéressant, plutôt que de réaliser une arthroplastie, d'utiliser une allogreffe avec conservation de cartilage. Il s'agit d'allogreffes cryoconservées, sans irradiation, avec un agent cryoprotecteur comme le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 10 %. Bien que l'efficacité de ce procédé soit discutée Poitout (à propos de huit greffes de ce type, avec un recul de 3 à 7 ans) et Bell (à propos de 16 greffes avec un recul moyen de 9 ans) font état de bons résultats sur le plan articulaire.

En revanche, Mankin observe une évolution arthrosique à 6 ans de recul, imposant une arthroplastie dans 16 % des cas. Cette technique a aussi été utilisée pour le membre supérieur avec de bons résultats. Ce procédé de conservation peut être appliqué aux tendons et ligaments qui permettent d'assurer la stabilité et la mobilité articulaire de ces greffes massives. La fixation apparaît satisfaisante et ne semble pas entraîner de phénomènes de rejet.

b. Transferts osseux vascularisés :[64]

Les techniques microchirurgicales sont aussi utilisées pour les reconstructions des pertes de substance engendrées par les résections osseuses. Le transfert le plus utilisé est le péroné, moins fréquemment l'aile iliaque. Les techniques sont celles de tout transfert microchirurgical. Les indications prédominent au membre supérieur avec un taux de complications plus ou moins élevé selon les séries. Des transferts de péroné libre ont aussi été appliqués au membre inférieur et au rachis. Les complications à type de fracture sont nombreuses, l'adaptation du greffon aux contraintes biomécaniques demandant un certain temps.

Une solution séduisante est l'association d'un péroné vascularisé à une allogreffe, le péroné étant soit posé à côté de l'allogreffe, soit encastré dans cette dernière. Des essais de transfert de plaque de croissance vascularisée ont été réalisés avec un certain succès, mais cette technique n'est pas encore banalisée.

Technique {Fibula vascularisée} :[70]

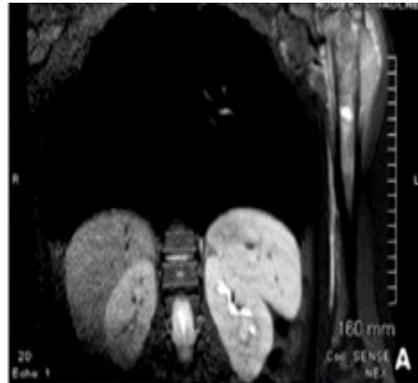
La voie d'abord est latérale, le pédicule fibulaire repéré. La fibula est prélevée de façon extrapériostée avec le pédicule fibulaire. La longueur du greffon fibulaire doit être supérieure de 2 cm à la longueur de la perte de substance osseuse pour qu'il puisse être encastré.(Figures ci-dessus)



Greffon fibulaire vascularisé avec son pédicule vasculaire fibulaire (flèche).

Il est possible de prélever une palette septocutanée à la jonction du tiers moyen et du tiers distal de la diaphyse. Elle permet une surveillance de la bonne vascularisation du greffon et la couverture de la perte de substance cutanée liée à l'excision de la

prélever une palette septocutanée à la jonction du tiers moyen et du tiers distal de la diaphyse.



A. Tumeur d'Ewing de la métaphyse supérieure de l'humérus.
 B. Résection de l'extrémité supérieure de l'humérus.
 C. Reconstruction par transfert épiphysaire fibulaire vascularisé. Aspect peropératoire.
 D. Radiographie postopératoire à 3 mois.

cicatrice de biopsie.

Figure 24 :Exemple d'un transfert du fibula vascularisée [70]

c. Chirurgie des lambeaux [64, 66]

Le succès de la chirurgie conservatrice dépend aussi bien de l'absence de récurrence de la tumeur mais également de la fonction résiduelle.

Toutefois ; il existe une relation étroite entre l'importance des résections des parties molles (muscles; tendons) et la qualité du résultat. D'où il est important de réaliser des transferts musculaires pour réanimer des fonctions compromises ou des pontages vasculaires si un tronc artériel ou veineux principal a dû être sacrifié.

Ces lambeaux musculaires ou musculo-cutanés peuvent aussi jouer un rôle capital de couverture en cas de perte de substance cutanée. Grâce à leur propre vascularisation, ils permettent d'améliorer le trophisme des tissus restants surtout en cas de radiothérapie adjuvante.

d. Chirurgie prothétique:[66,67,72]

Les prothèses massives autrefois utilisées pour les tumeurs de bas grade de malignité représentent les prothèses les plus utilisées pour les reconstructions.

Ainsi, après résection épiphyso-métaphysaire, la reconstruction par prothèses massives représente une solution excellente à court et à moyen terme.

Anciennement réalisées en acier, stellite ou chrome cobalt, ces prothèses sont actuellement réalisées en titane, métal 2 fois plus léger, et 2 fois plus élastique que l'acier.

Elles sont réalisées sur machine à commande numérique après conception assistée sur ordinateur tout en utilisant les données de l'analyse digitalisée des coupes tomodensitométriques de l'os à remplacer, ces prothèses peuvent être fabriquées rapidement en moins d'une semaine.

L'utilisation de ces prothèses massives offre une solution au problème articulaire et permet l'appui rapide sans risque de complications mécaniques précoces. Toutefois, l'impossibilité de toute réinsertion musculaire ou tendineuse sur la prothèse entraîne

une diminution du résultat fonctionnel, et la fréquence des ennuis mécaniques tardifs (fracture de l'implant, résorption osseuse de l'os porteur, descellement de la prothèse) augmente avec la durée de survie. Ainsi ; on distingue plusieurs types de prothèses massives:

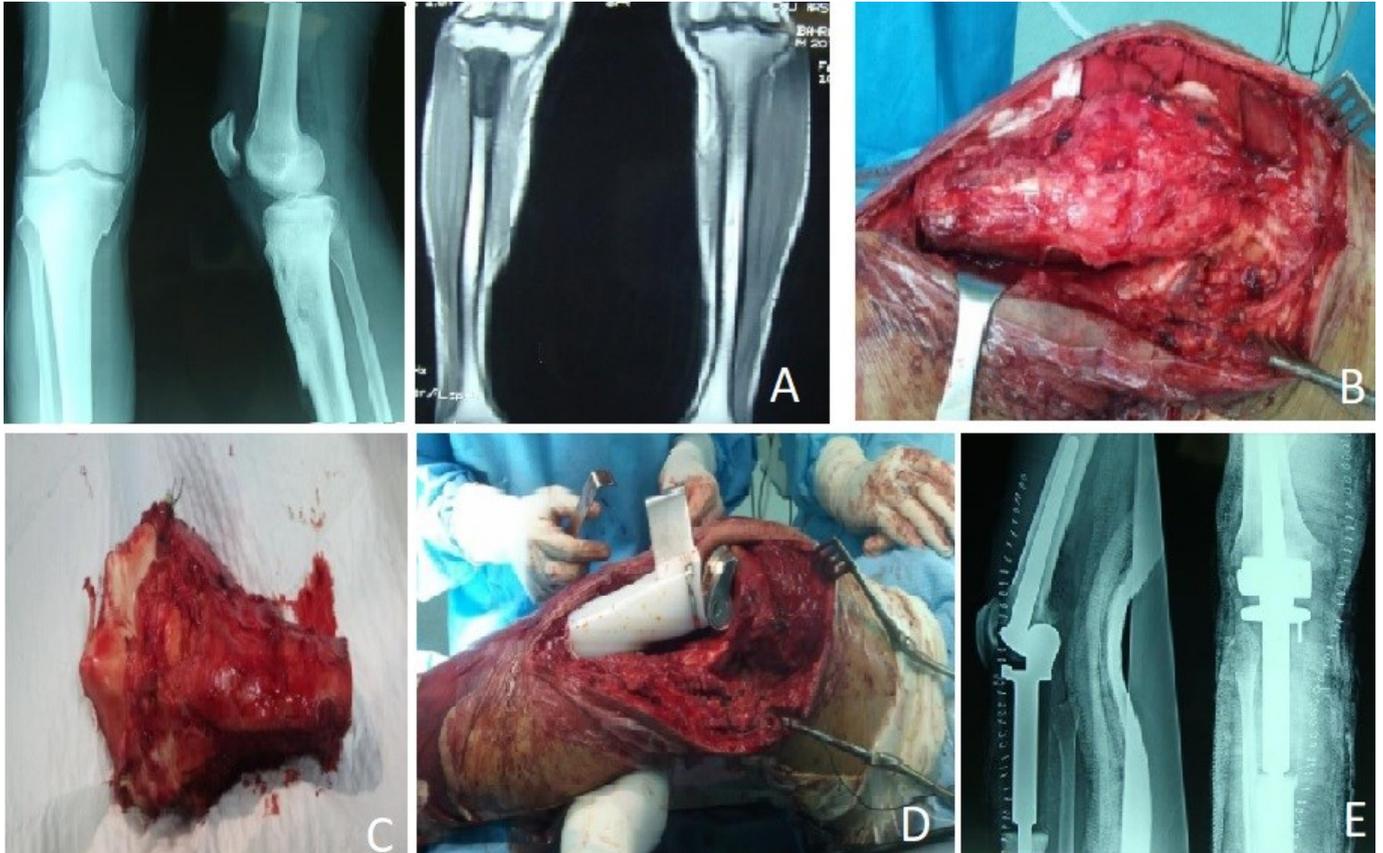


Figure 27 : Exemple d'une resection du Tibia proximal (image du service traumatologie B4)

- A .Tumeur Ewing de l'extrémité tibiale supérieure.
- B. Résection large avec arthrectomie (Aspect peropératoire).
- C. Pièce d'exérèse.
- D. Reconstruction par une prothèse à charnière du genou.
- E. Contrôle radiologique post opératoire.

❖ **Résultats fonctionnels de la chirurgie prothétique : [92]**

Dans la majorité des publications, ces résultats sont évalués à l'aide du score de la **Musculo Squeletal Tumor Society (score MTS)**, qui évalue de 0 à 5 la douleur, la fonction, l'acceptation, l'utilisation d'une canne, la marche. Le TESS score de qualité de vie est aussi largement utilisé. Le score MTS est exprimé en pourcentage de la normale (fixée à trente points).

4. Traitement conservateur des tumeurs d'Ewing des parties molles :[80]

De principe, il s'agit d'une exérèse en bloc retirant la tumeur sans la voir ni l'ouvrir avec son tissu voisin macroscopiquement sain.

L'abord est direct, évitant la loge adjacente et l'incision est étendue longitudinalement, dans l'axe du membre ou selon les trajets musculaires au niveau du tronc. L'envahissement osseux ou vasculaire étant rare, ces structures sont préservées en les pelant du périoste ou de leur fascia, transformant une chirurgie sans marge en une exérèse à marge étroite.

L'os ou les vaisseaux ne sont réséqués que dans des cas exceptionnels d'envahissement directes ; en cas de contact ou d'engainement du pédicule vasculaire par la tumeur il n'y a pas avantage à sacrifier ce pédicule au lieu de le disséquer.

Les différentes modalités d'exérèse sont définies par rapport aux notions anatomiques d'extension tumorale énoncées préalablement et en fonction de la marge minimale d'exérèse. Ce sont les marges histologiques qui constituent le facteur thérapeutique essentiel.

Le caractère « large » de la chirurgie ne préjuge pas du type d'intervention mais de l'étude anatomopathologique des marges chirurgicales.

a. Exérèse intracapsulaire (effraction tumorale)

Elle correspond à une exérèse par fragmentation de la tumeur ou à un drainage de la tumeur (sur un diagnostic préopératoire erroné le plus souvent, par exemple d'hématome ou d'abcès).

b. Exérèse marginale (ou énucléation ou biopsie-exérèse) (Fig N24)

L'exérèse marginale correspond à l'ablation de la tumeur sans tissu sain en périphérie en passant dans le plan de clivage naturel. Le plan de clivage se situe au niveau de la pseudo capsule, laissant toujours en place un reliquat tumoral

microscopique dans les tissus adjacents. Pratiquée seule, l'énucléation expose le patient à un risque de rechute locale de 50 à 93 % (Yang, 1993).

c. **Exérèse large : c'est le standard chirurgical (Fig N29)**

La tumeur est emportée en bloc avec une marge de tissu sain sur toute sa surface, sans être vue au cours de la dissection. Le caractère « large » de la chirurgie ne dépend pas de ce qu'on enlève, mais de la qualité des marges chirurgicales définie par l'anatomopathologiste sur l'ensemble de la périphérie de la tumeur. Ce n'est donc pas parce que la pièce est volumineuse que l'exérèse est large.

La quantité de tissu sain à obtenir autour de la tumeur varie largement selon les auteurs. Par ailleurs, aucune publication ne tient compte de la nature du tissu qui constitue cette marge.

Lorsqu'on réalise une exérèse large, on ne va pas « disséquer » la tumeur, on passe d'emblée à distance à des niveaux préalablement définis sur l'imagerie. De plus, disséquer la tumeur à son contact expose au risque de l'ouvrir car ces lésions, souvent nécrotiques, peuvent être friables. Ouvrir la tumeur ensemente le champ opératoire de cellules tumorales, et faire des recoupes musculaires dans le même temps opératoire à la suite d'une effraction n'évite donc pas les reliquats microscopiques.

Le risque dans ce type d'exérèse est de laisser en place des « skip métastases », surtout en cas de sarcomes de haute malignité. Le risque de rechute locale est de 15 à 30%.

L'exerese large a donc une definition clinique et anatomopathologique.l'exerese large consiste à emporter 1 à 2 cm de tissu sain dans tous les plans et/ou une barriere anatomique (par exemple, l'aponévrose) .

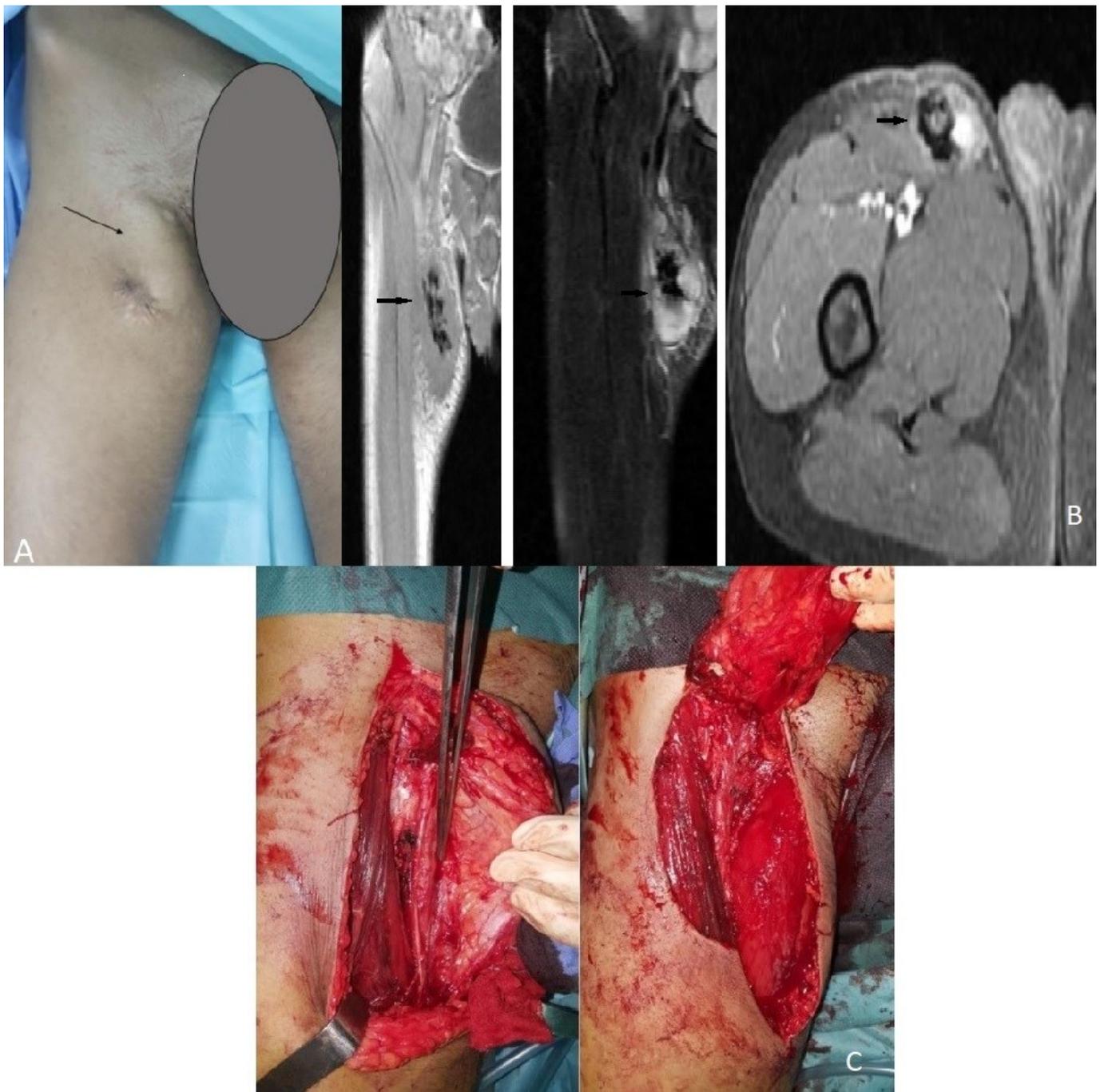


Figure 28 : Exemple d'une exérèse marginale -Cas N 4-

(Images du service traumatologie B4)

- A. Tumefaction d'environ 12 cm au niveau de la face antéro-interne de la cuisse
(Aspect préopératoire flèche)
- B. IRM du patient .
- C. Resection tumorale (aspect peropératoire).



Figure 29 : Exemple d'une exérèse large –Cas N1–

(Images du service traumatologie B4)

A. Tuméfaction au niveau la face externe du 1/3 supérieure de l'avant bras droit d'une tumeur d'Ewing des parties molles .(aspect préopératoire)

B. Pièce d'exérèse.

B. Traitement radicale :[65]

❖ Indications :

- Tumeur ouverte pendant l'intervention
- Siège de la biopsie non résécable en bloc

- Infection du site opératoire
- Envahissement de la peau
- Chimiothérapie inefficace
- Envahissement des pédicules neurovasculaires.

Il faut aussi savoir amputer dans certains cas où une résection large entraînerait des séquelles telles que le résultat fonctionnel du membre restant serait désastreux. Sans entrer dans les détails techniques, il faut garder à l'esprit certains principes [53].

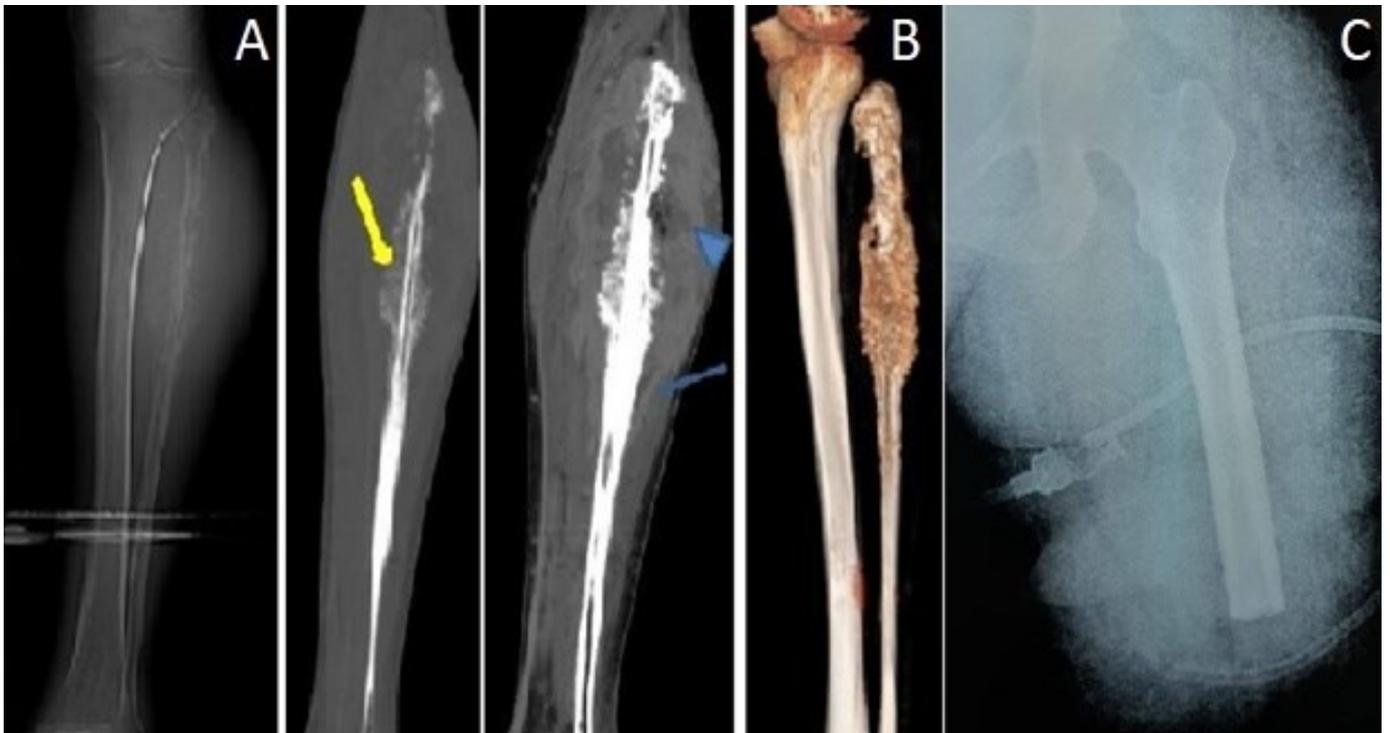
❖ **Au membre inférieur**

Les résultats fonctionnels sont d'autant meilleurs que l'amputation est distale. La conservation du genou transforme le pronostic fonctionnel, permettant au patient appareillé de marcher normalement. En revanche, l'amputé au-dessus du genou voit ses possibilités fonctionnelles diminuer dramatiquement. L'amputation en cuisse donne des résultats fonctionnels d'autant meilleurs que le moignon est long. Un moignon inférieur à 10 cm est difficilement compatible avec un appareillage simple. Les désarticulations de hanche et interilioabdominales entraînent une perte fonctionnelle maximale, à la marche, ainsi que pour s'asseoir ou se lever.

❖ **Au membre supérieur**

Il faut amputer le plus bas possible. La perte du coude entraîne un préjudice important. Les prothèses du membre supérieur sont médiocres, tant sur le plan esthétique que sur le plan fonctionnel.

Figure 30: Exemple d'une amputation transfémorale Cas N2



(Images du service traumatologie B4)

Figure A : Radiographie standard montrant : une ostéolyse permeative du péroné faisant stade 3 selon Lodwick avec corticale discontinue et réaction périostée spiculée en rayon de soleil.

Figure B : IRM montrant un processus tumoral ostéolytique centré sur le 1/3 proximal du péroné épiphyso-diaphysaire, rehaussé de façon hétérogène après contraste, responsable d'une réaction périostée en feu d'herbe (flèche jaune), envahissant les PM adjacentes (tête de flèche) et engainant l'artère tibiale antérieure (flèche bleu).

Figure C : Aspect post opératoire après une amputation transfémorale distale.

❖ Problèmes posés par les amputations

Prise en charge du patient :

L'amputation est dramatique pour le patient, drame qui le poursuit et est vécu en tant que tel toute sa vie durant. L'annonce de ce geste doit être faite progressivement, avec ménagement, par le chirurgien lui-même, qui doit obtenir le consentement du patient. Il ne faut en revanche surtout pas chercher à minimiser la gravité de la perte fonctionnelle résultant de l'amputation pour la faire mieux accepter, au risque de perdre la confiance du malade. Cette annonce doit donc être faite plusieurs jours à l'avance et il faut, si possible, mettre le futur amputé en rapport avec d'autres malades ayant été dans la même situation [53].

Prévention des douleurs du membre fantôme

Elle est très importante pour la bonne évolution du malade et la qualité du résultat final [54, 77]. La prévention des douleurs repose tout d'abord sur des précautions opératoires : éviter les tractions sur les troncs nerveux, ne pas coaguler les artères des nerfs, infiltrer les nerfs avec un anesthésique local avant de les sectionner, et les couper assez haut pour éviter la formation de névromes douloureux en zone d'appui distal du moignon. En postopératoire, outre les traitements antalgiques usuels, la prescription systématique d'un traitement thymoanaleptique et tranquillisant permet d'éviter la survenue de ces phénomènes douloureux.

Dans notre série tous nos patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical :

Deux patients ont bénéficié d'une amputation de propreté : amputation transfémorale (cas N2) et une amputation transtibiale (cas N5).

Le Cas N6 et le Cas N3 ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse type :

- Compartimentectomie externe concernant toute la loge antéro-externe de la jambe avec le péroné (malléole est respectée) emportant une branche du SPE (Cas N3).
- Exérèse de la tumeur - l'extrémité supérieur du fémur = tête fémoral, col fémoral et le massif trochantérien jusqu'à 12cm de la diaphyse avec mise en place d'un spacer formé de ciment biologique et d'un clou-. (Cas N6).

Le Cas N1 a bénéficié d'une exérèse large tandis que le Cas N4 a bénéficié une exérèse marginale.

Les limites d'exérèse étaient saines chez 5 de nos patient soit 83%.

En comparant nos résultats à ceux des autres études marocaines :

	CHU de Marrakech [93]	Hôpital militaire de rabat [94]	Notre série
Traitement conservateur	77%	66%	66%
Traitement radical	22%	33%	33%
Limite exérèse saine	66%	100%	83%

→ Radiothérapie : [17]

Les tumeurs d'Ewing sont connues pour leur radiosensibilité, à l'inverse des ostéosarcomes. La radiothérapie peut être délivrée en pré ou postopératoire selon les indications. Cependant l'irradiation curative d'une tumeur requiert des doses élevées et pose le problème des effets indésirables. La radiothérapie de la tumeur osseuse est

planifiée dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale et doit être discutée avec l'ensemble des spécialistes.

- 3 de nos patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe.

➤ **Traitement général de la maladie :**

➔ **Chimiothérapie :** (selon le protocole EURO EWING 99) [17]

L'objectif de la chimiothérapie néoadjuvante est d'éradiquer précocement les micrométastases et de réduire le volume tumoral afin de faciliter la chirurgie conservatrice.

- En cas de tumeur localisée : (Fig N32)
 - on réalisera une polychimiothérapie séquentielle intensive comportant 6 cures de VIDE (Vincristine-Ifosfamide-Doxorubicine-Etoposide) à 3 semaines d'intervalles ;
 - chirurgie de résection tumorale 3 semaines après la 6eme cure ;
 - après la chirurgie, le traitement post-opératoire dépendra de la réponse histologique.

L'anatomopathologiste détaillera la réponse histologique à la chimiothérapie néoadjuvante selon la **classification de Huvos et Rosen**, en fonction du pourcentage de cellules tumorales viables :

Patient Mauvais Répondeur (MR) :

Grade 1 : peu ou pas de nécrose

Grade 2 : foyers tumoraux histologiquement viables > 10 % masse tumorale

Patient Bon Répondeur (BR) :

Grade 3 : foyers épars de cellules tumorales viables < 10% masse tumorale

Grade 4 : pas de cellules tumorales viables

⇒ En cas de Bon Répondeur (BR), une chimiothérapie conventionnelle sera

poursuivie par VAI (Vincristine–Actinomycine–Ifosfamide) ou VAC (Vincristine–Actinomycine–Cyclophosphamide) réalisée toutes les 3 semaines, jusqu'à 8 cures sont possibles.

⇒ En cas de Mauvais Répondeur (MR), une irradiation ainsi qu'une chimiothérapie seront réalisées : le patient recevra soit une chimiothérapie conventionnelle par VAI, soit une chimiothérapie à haute dose par Busulfan–Melphalan.

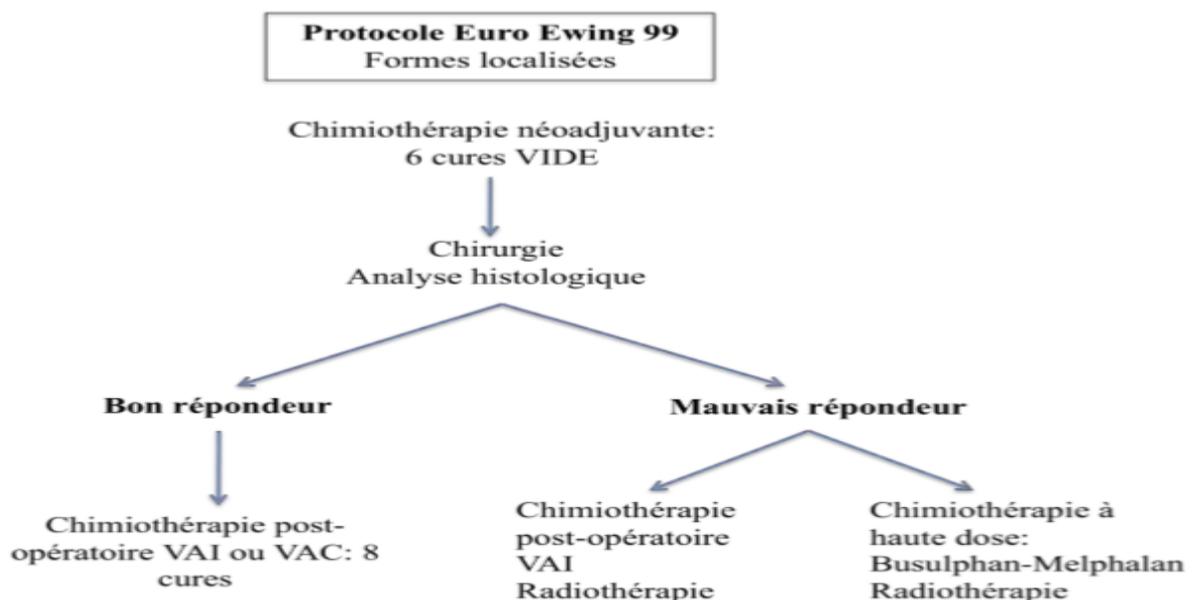


Figure 32: schéma de traitement des formes localisées

- En cas de forme métastatique pulmonaire :
 - chimiothérapie préopératoire par 6 cures de VIDE toutes les 3 semaines ;
 - évaluation pendant cette chimiothérapie par IRM locorégionale et scanner thoracique de la bonne évolution de la maladie après 2, 4 et 6 cures ;
 - chirurgie de la tumeur primitive et d'éventuels nodules pulmonaires résiduels avec étude de la réponse à la chimiothérapie et randomisation ;
 - soit radiothérapie pulmonaire et de la tumeur primitive associé à une chimiothérapie conventionnelle pendant 6 mois, soit chimiothérapie à haute dose associant Busulphan–Melphalan avec support de cellules souches hématopoïétiques (traitement randomisé).

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie néoadjuvante suivant le protocole EURO EWING 99 dont 66% des cas, alors que dans les autres cas on a eu recours à d'autres protocoles.

- Pour les cas N4 ; N3 ; N6 (malades non métastatique) : 06 cures de VIDE.
- Pour le cas N5 (malade non métastatique) : 03 cures de VIDE.
- Pour le cas N1 (patiente non métastatique) : 03 cures de MAIO.
- Pour le cas N2 (patient métastatique) : 06 cures de VAC/IE.

VIII. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT :

A. Complications précoces du traitement

❖ Complications de la chimiothérapie :

- Elles sont essentiellement hématologiques, infectieuses (aplasie), et muqueuses (mucites, diarrhée).
- La cardio-toxicité retardée des anthracyclines et la néphro-toxicité possible des produits utilisés doivent aussi être prises en compte. Ainsi, les doses cumulées seront soigneusement calculées afin de ne pas dépasser la valeur seuil au-delà de laquelle, par exemple, une insuffisance cardiaque serait à craindre.

❖ Complications de la chirurgie :

- L'objectif du traitement chirurgical est d'assurer une exérèse complète et de conserver une qualité de vie satisfaisante grâce à des techniques chirurgicales de plus en plus sophistiquées.
- La reconstruction de la paroi thoracique, lors de la résection d'une tumeur d'Ewing touchant plusieurs côtes, pourra faire appel à des lambeaux et à des plaques de tissu résorbables ou non.
- Une atteinte de la hanche, comme du genou ou de l'épaule, impose à la chirurgie réparatrice d'être fonctionnellement acceptable. Le recours à une prothèse est souvent nécessaire. La taille des prothèses est très variable selon l'âge et la maturation de l'enfant, et les prothèses adultes, souvent trop volumineuses, font préférer un appareillage sur mesure.
- L'inconvénient majeur de ces dispositifs mécaniques reste leur tenue à long terme.
- Les complications secondaires immédiates et tardives, favorisées par la

chimiothérapie, sont fréquentes (**infections, hématomes, fracture du greffon ou de la prothèse**) et le taux de ré-opération peut atteindre 2,5 par patient [83].

La prise en compte de la croissance de l'enfant est aussi un problème à part entière, et en particulier la croissance des os longs.

- La résection du fémur distal chez un enfant pré-pubère risque d'entraîner une inégalité de longueur d'au moins 7 cm en fin de croissance. Certaines équipes ont recours à des prothèses télescopiques qu'ils allongent progressivement pour compenser cette inégalité [84].
- Malgré les progrès techniques constants, l'amputation d'un membre est parfois préférable pour des raisons oncologiques ou fonctionnelles.

❖ **Complications aiguës de la radiothérapie :**

- Les complications aiguës de la radiothérapie les plus fréquentes touchent essentiellement : la peau, l'intestin et surtout le rectum, l'appareil urinaire, la moelle épinière.
- Plusieurs moyens existent pour limiter l'irradiation des organes de voisinage et éviter les complications précédentes et les effets indésirables tardifs.

B. Complications tardives et qualité de vie :

- L'augmentation du nombre de patients guéris justifie l'étude de leur devenir à l'âge adulte.
- L'évaluation des événements tardifs est difficile.
- Il existe peu d'études de suivi à plus de dix ans et il s'agit d'études rétrospectives, sans oublier que les complications observées chez les adultes d'aujourd'hui sont le reflet des traitements appliqués il y a 10 ou 20 ans, souvent considérés comme dépassés aujourd'hui.

❖ Récidives et cancers secondaires :

- Le risque de rechute pèse lourd dans le pronostic de tout cancer. Dans la tumeur d'Ewing, le délai médian est habituellement court, inférieur à dix mois pour les formes métastatiques et environ 18 mois pour les formes localisées.
- Cependant, une particularité des tumeurs d'Ewing est l'existence de rares mais indiscutables récurrences très tardives.
- Plusieurs études montrent, chez des patients suivis au-delà de dix ans, que les risques de récurrence de la tumeur d'Ewing et d'apparition de tumeur secondaire sont comparables.
- La survenue d'une deuxième tumeur est la complication la plus redoutée de la radiothérapie. Certes, le défaut de croissance et les rétractions musculotendineuses secondaires à la radiothérapie sont à craindre d'autant plus, de même que les fractures et les problèmes de consolidations sur un os irradié.
- Cependant, le risque de deuxième tumeur à 20 ans varie de 5 à 35 % selon les études [85].
- Il existe une relation entre la dose de radiothérapie reçue (notamment pour des doses supérieures à 60 Gy), l'association d'une chimiothérapie par agents alkylants et l'augmentation de l'incidence des sarcomes secondaires. Les leucémies secondaires (leucémie aiguë myélo-blastique, myélo-dysplasie) surviennent surtout dans les dix ans suivant le diagnostic et sont essentiellement liées à la chimiothérapie. Même si leur incidence est faible (2%), leur pronostic est mauvais [85-86].

❖ Fertilité et descendance :

- Les traitements anticancéreux (notamment les agents alkylants et la radiothérapie) diminuent la fertilité, même s'ils sont administrés chez un enfant

pré-pubère.

- La fertilité relative des survivants des tumeurs osseuses (tous traitements confondus) est de 85% par rapport aux couples normaux [87].
- Chez le garçon, il existe une atteinte préférentielle de la spermatogénèse. L'atteinte des cellules germinales induit une stérilité parfois définitive.
- Chez la fille, une diminution du stock des follicules peut survenir avec un risque de ménopause précoce ; réel problème, étant donnée l'augmentation de l'âge de la première grossesse de nos jours. – Les fortes doses de busulfan, utilisées chez les sujets à haut risque, induisent une insuffisance ovarienne profonde et prolongée nécessitant une hormonothérapie substitutive [87].
- Les mesures de protection de la fertilité doivent être prises tôt, autant que possible avant le début du traitement. Il est parfois difficile d'aborder ce sujet lors de l'annonce du diagnostic, néanmoins il faut proposer un recueil de sperme avec cryo-préservation pour le garçon pubère et prévoir une ovaripexie chez la fille, si une irradiation pelvienne est nécessaire.
- Malgré les possibles dommages causés par le traitement au niveau des cellules germinales il n'a pas été démontré, dans la descendance des patients guéris et fertiles, une incidence de maladies génétiques sporadiques ou de cancers « non-héréditaires » supérieure à celle de la population générale [88].
- On peut donc rassurer les survivants de tumeur d'Ewing désireux d'avoir des enfants.

❖ **Qualité de vie et devenir psychosocial** :[89]

- Le devenir psychosocial est le résultat des interactions complexes entre les traitements subis, les mesures sociales et le stade de maturité physique et émotionnelle du patient au moment du diagnostic.
- Une étude américaine de 694 survivants de tumeurs des membres inférieurs et

du pelvis attire l'attention sur un groupe à risque : les enfants traités après l'âge de 12 ans et ayant subi une amputation. Ces patients ont plus de difficultés que les témoins pour trouver un travail ou terminer leurs études.

- En revanche, il n'a pas été démontré d'excès de troubles psychiatriques.
- L'analyse des questionnaires d'autoévaluation des 9535 survivants des cancers pédiatriques fait ressortir une altération globale de l'état de santé en cas de tumeur osseuse par rapport aux leucémies.
- Il ne faut donc pas négliger les difficultés quotidiennes des adultes guéris d'une tumeur d'Ewing liées aux séquelles du traitement ou de la maladie comme la paraplégie, la scoliose paralytique... Quoiqu'il en soit, une très grande majorité des anciens malades considèrent leur état de santé comme bon.

IX. Surveillance :[90]

Actuellement, la surveillance d'un SE en rémission est basée sur le protocole Euro

Ewing 99.

Tableau 11 : Protocole Euro Ewing 99 de surveillance du SE et des TNEP des os et des tissus mous chez les sujets en rémission complète. [1]

Examens	1ère, 2ème, 3ème année	4ème et 5ème année	>6 ans
Examen clinique	3 mois	6 mois	1 an
Radiographie standard pulmonaire	3 mois	6 mois	1 an
TDM/IRM (lésion Primitive +/- métastase)	3 mois	6 mois	1 an
Scintigraphie osseuse	1 an	1 an	2 ans

X. Devenir des patients :

Pour le cas N1 : rémission complète.

Deux patients ont présenté au cours de leurs chimiothérapie néoadjuvante des

ulcérations avec des saignements qui ne cédaient ni aux pansements compressifs ni aux hémostatiques, ce qui a nécessité un traitement radical type amputation transfémorale (cas N2) et amputation transtibiale (cas N5).

Pour le cas N3 : L'évolution était favorable probablement due à l'absence de la majorité des facteurs de mauvais pronostiques. Actuellement le patient est déclaré guéri.

Pour le cas N4 : L'évolution a été marquée par une récurrence tumorale ainsi que l'apparition de métastases pulmonaires 6 mois après la chirurgie, malgré la bonne évolution sous chimiothérapie néoadjuvante initialement. Et ce, pouvant probablement s'expliquer par les limites de résection qui n'étaient pas saines et le volume important de la tumeur. Le patient fut après mis sous chimiothérapie.

Pour le cas N6 : Malgré l'administration d'une chimiothérapie néoadjuvante, une exérèse large de la tumeur, ainsi qu'une chimiothérapie adjuvante, le malade a présenté 5 mois après des métastases cérébrales et pulmonaires ainsi qu'au niveau de l'aile iliaque droite.

Le patient a été ensuite perdu de vue, par conséquent, aucune suite n'a été répertoriée.

CONCLUSION

Les tumeurs de la famille Ewing/PNET sont des sarcomes agressifs appartenant à la grande famille morphologique des tumeurs à cellules rondes basophiles.

Son tableau clinique est aspécifique, il comprend généralement des douleurs et une tuméfaction.

Si le diagnostic de sarcome d'Ewing/PNET peut être suspecté devant la

morphologie et l'expression membranaire du CD99, la biologie moléculaire est actuellement indispensable pour assoir un diagnostic de certitude et classer la tumeur parmi les Ewing à transcrits classiques, ou parmi les nouveaux variants, ou les Ewing-like voire dans la catégorie des sarcomes à cellules rondes inclassées en l'absence d'anomalie moléculaire connue.

La détermination des facteurs pronostiques est obligatoire, ce qui permettra de guider l'attitude thérapeutique à rappeler, le volume de la tumeur, son site initiale, l'âge du patient et la réponse histologique à la chimiothérapie d'induction.

Son traitement est défini par le protocole Euro-Ewing 99 ; il comprend une Chimiothérapie néoadjuvante, une chirurgie carcinologique, l'association ou non d'une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante.

Le but des traitements actuels est de diminuer les séquelles directement liées aux thérapeutiques dans les formes dites de bon pronostic et d'améliorer les résultats du traitement des formes dites de mauvais pronostic, dont les taux de survie restent actuellement décevants.

RESUMES

Résumé

Titre : Chirurgie des tumeurs de la famille EWING/PNET (A propos de 06 cas)

Auteur : Elkhannouche Marouane

Mots clés : Ewing/PNET, Tumeur maligne, sarcome d'Ewing, chirurgie, technique Thérapeutique.

Les tumeurs de la famille Ewing/PNET sont des sarcomes agressifs majoritairement osseux mais survenant également au niveau des tissus mous, qui présentent des caractéristiques communes : morphologiques sous la forme de tumeurs à cellules rondes basophiles, immunophénotypiques avec une positivité membranaire du CD99, et génétiques avec la présence d'une translocation impliquant les gènes *EWS* et *FLI1* dans environ 90 % des cas. C'est la découverte de cette anomalie moléculaire qui a permis d'unifier en une seule entité des lésions jusqu'alors décrites séparément, telles que les PNET, neuroépithéliomes, tumeurs d'Askin, sarcomes d'Ewing.

De 2013 à 2018, 06 cas de tumeurs d'Ewing ont bénéficié d'un traitement chirurgical au service de traumatologie orthopédique 2 du CHU Hassan 2 de Fès.

L'âge moyen de nos patients était de 31 ans.

La localisation la plus fréquente a été retrouvée au niveau des membres inférieur dans 83% des cas.

Le délai du diagnostique variait entre 04 et 12 mois.

La douleur et la tuméfaction étaient les principaux signes révélateurs.

Le bilan radiologique initial comportait une radiographie standard et une IRM qui ont été réalisés chez tous nos patients.

La biopsie chirurgicale a été réalisée chez tous nos malades et a montré une tumeur à cellules rondes de la famille Ewing/PNET.

Tous nos patients ont été renvoyés au service d'oncologie pour débiter une chimiothérapie néoadjuvante sous le protocole Euro Ewing et ils ont bénéficié d'un traitement chirurgical, conservateur chez Quatre d'entre eux et radical fait d'une amputation transfémorale et transtibiale chez les deux cas restants.

L'évolution a été marquée par une rémission de deux patients qui peut être expliqué par l'absence de la majorité des facteurs de mauvais pronostic et la bonne réponse à la chimiothérapie ainsi qu'une bonne prise en charge chirurgicale qui répondait au principe de la résection carcinologique.

Concernant les autres patients l'évolution a été décevante soit par la récurrence tumorale soit par l'apparition des métastases et cela peut être expliqué par le retard de diagnostic, le volume tumoral important et la présence de métastase au moment du diagnostic.

Abstract

Title: surgery of Ewing/PNET sarcoma family tumors (About 06 cases)

Author: Elkhannouche Marouane

Key words: Ewing/PNE, Malignant tumor, Ewing's sarcoma, surgery, therapeutic technique.

Ewing sarcoma family tumors are mainly aggressive sarcomas of bone and also arising in soft tissues, which share common features: morphological features of basophilic round cell tumors, immunohistochemical features by expression of membrane CD99 protein, and genetic features with a translocation involving *EWS* and *FLI1* in approximately 90% of cases. The discovery of this translocation has made it possible to unify in a single entity several lesions such as PNET, neuroepitheliomas, Askin tumors, Ewing sarcomas

From 2013 to 2018, 06 cases of Ewing/PNET sarcoma family were collected at the Department of Orthopedic Traumatology 2 of the CHU Hassan 2 in Fez.

The average age of our patients was 31 years.

The most frequent localization was found in the lower limbs, which were affected in 83% of the cases.

Diagnosis delay ranged from 4 to 12 months.

Pain and swelling were the most frequent signs.

The initial radiological assessment included a standard radiology and an MRI that were performed for all our patients.

The surgical biopsy was performed for all our patients and showed a round cell tumor.

All our patients were referred to the oncology department to begin neoadjuvant chemotherapy under the Euro Ewing protocol Four of them underwent conservative

surgical treatment, while the two other cases were treated by radical surgery which consisted of transfemoral and transtibial amputation.

The evolution was a complete remission of Two patients which can be explained by the absence of bad prognosis factors and the good response to chemotherapy as well as a good surgical management responding to the principle of carcinological resection.

the other patients was the evolution disappointing either by the tumor recurrence or by the appearance of the metastases and this could be explained by the delay of diagnosis, the tumoral volume important and the presence of the metastases at the time of the diagnosis.

ملخص

العنوان: جراحة عائلة أورام سرطان إيوينغ (6 حالات)

المؤلف: مروان الخنوش

الكلمات الرئيسية: عائلة أورام سرطان إيوينغ PNET - ورم خبيث - ساركوم إيوينغ - جراحة-

تقنية علاجية

أورام عائلة إيوينغ / PNET هي ساركوما عدوانية غالباً ما تكون عظمية ولكنها تحدث أيضاً في الأنسجة اللينة ، التي لها سمات مشتركة: على شكل أورام الخلايا المستديرة القاعدية ، مناعية ذات غشاء يتوفر على 99CD ، والوراثية مع وجود جينات EWS و 1FLI في حوالي 90٪ من الحالات. هذا الاكتشاف سمح بتوحيد مجموعة من الأمراض في كيان واحد و التي وصفة سابقا بشكل منفصل ، مثل PNET ، ورم عصبي ، ورم أسكين ، ساركوما إيوينغ.

من عام 2013 إلى عام 2018 تم جمع ستة حالات من ساركوما إيوينغ في قسم جراحة العظام والمفاصل بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

كان متوسط عمر مرضانا 31 عاماً.

ثم العثور على الموقع الأكثر شيوعاً في الأطراف السفلية.

تراوح التأخير التشخيصي بين 4 إلى 12 شهر.

كان الألم والتورم العلامات الرئيسية المكتشفة.

وشمل التقييم الإشعاعي الأولي الأشعة الاعتيادية والتصوير بالرنين المغناطيسي الذي أجري لجميع مرضانا.

تم إجراء الخزعة الجراحية لجميع مرضانا وأظهرت ورم الخلايا المستديرة من عائلة إيوينغ / PNET.

تم إحالة جميع مرضانا إلى قسم الأورام لبدء العلاج الكيميائي البدائي بموجب بروتوكول يورو إيوينغ.

خضع أربعة من المرضى للعلاج الجراحي المحافظ، في حين اثنان من المرضى الآخرين أجريت لهما

عملية البتر عبر الفخذ وعبر الساق .

شوفي مريضان بصفة كاملة، و يمكن تفسير هذا بعدم وجود غالبية العوامل السلبية والاستجابة الصحيحة

للعلاج الكيميائي، فضلا عن العملية الجراحية الجيدة التي احترمت مبدأ استئصال السرطان.

المرضى الآخرين كان التطور مخيباً للأمل إما بسبب تكرار الورم أو ظهور الانبثاث وهذا يمكن تفسيره

بتأخير التشخيص ، حجم الورم المهم ووجود الانبثاث في وقت التشخيص.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1]. Référentiel «Tumeurs d'Ewing et PNET» – Oncologik *12 janvier 2005*.
- [2]. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. Proc NY Pathol Soc 1921;21: 17-24.
- [3]. Aurias A, Rimbaut C, Buffe D, et al. Chromosomal translocations in Ewing Sarcoma. N Engl J Med 1983;309:496-8.
- [4]. Whang-Peng J, Triche TJ, Knutsen T, et al. Chromosome translocation in peripheral neuroepithelioma. N Engl J Med 1984;311:584-5.
- [5]. Taylor M, Guillon M, Champion V, Marcu M, Arnoux JB, Hartmann O. La tumeur d'Ewing. Arch Pédiatr 2005; 12(9): 1383-91.
- [6]. Delattre O. Tumeurs d'Ewing, aspects génétiques et cellulaires Pathologie Biologie 2008 ; 56 : 257-9.
- [7]. Franck Triod, Karine Laud-Duval, Alexandre Prieur, Bruno Delorme, Pierre Charbord, Olivier Delattre. Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. Cancer Cell, 8 MAI 2007.
- [8]. PNET/Ewing tumours: current treatments and future perspectives
P. Marec-Bérard¹, F. Chotel², L. Claude³
- [9]. O'KEFFE F, LORIGAN JG, WALLACE S. Radiological features of extra skeletal Ewing's sarcoma. Br J Radiol 1990; 63:456-60.
- [10]. RANEY RB, ASMAR L, NEWTON WA JR, BAGWELL C, CRIST W et AL. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood : a report from the intergroup Rhabdomyosarcoma study, 1972 to 1991. J Clin Oncol 1997 ; 15 : 572-82
- [11]. KLAASSEN R, SASTRE-GARAU X, AURIAS et AL. Sarcome d'Ewing osseux de l'adulte : étude anatomoclinique de 30 observations. Bull cancer 1992, 79 : 167-167
- [12]. De Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 204-213

- [13]. Horowitz ME, Malawer MM, Woo SY, Hicks MJ. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In : Pediatric oncology. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1997 : 831-863
- [14]. MIRRA JM, PICCI P. Ewing's sarcoma. In: MIRRA JM, PICCI, GOLD RH. Bone tumors. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. Lea & Febiger, Philadelphia, 1989: 1088-1116.
- [15]. E. Mascard, N. Gaspar, J.-M. Guinebretière. Sarcome d'Ewing. EMC – Appareil locomoteur 2012;7(4):1-13 [Article 14-719].
- [16]. Paquement H., Michon J, Zucker J.M.
Tumeurs d'Ewing. Cancer, Document Medespace-1999
- [17]. Louise DESTOMBES BENSID
These : evaluation en IRM des marges tumorales des sarcomes d'Ewing des os longs et correlation anatomoradiologique : serie retrospective de 22 cas
- [18]. Wenaden AE.T, Szyszko TA, Saifuddin A.
Imaging of periosteal reactions associated with focal lesions of bone.
Clinical Radiology 2005; 60: 439-56.
- [19]. Diard F, Chateil JF, Moinard M, Soussotte C, Hauger O.
Approche diagnostique des tumeurs osseuses.
Encycl Méd Chir Radiodiagnostic-Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 31-480-A-10, 2000, 20 p.
- [20]. UNNI KK. Ewing's tumor In : UNNI KK Dahlin's bone tumors – General aspects and Data on 11, 087 cases. 5 th ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996: 249-261

- [21]. Brisse H, Ollivier L, Edeline V, Pacquement H, Michon J, Glorion C, et al. Imaging of malignant tumours of the long bones in children: monitoring response to neoadjuvant chemotherapy and preoperative assessment. *Pediatr Radiol*. 2004 Apr 22;34(8):595–605.
- [22]. Leung JC, Dalinka MK. Magnetic resonance imaging in primary bone tumors. *Semin Roentgenol*. 2000 Jul 1;35(3):297–305.
- [23]. Bloem JL, Taminiau AH, Eulderink F, Hermans J, Pauwels EK. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination. *Radiology*. 1988 Dec 1;169(3):805–10.
- [24]. Fletcher BD. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to chemotherapy: imaging evaluation. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Oct;157(4):825–33.
- [25]. Petit P, Brisse H, Cellier C, Feydy A. Recommandations pour l'imagerie Euro Ewing. 2012.
- [26]. Panuel M, Gentet JC, Scheiner C, Jouve JL, Bollini G, Petit P, et al. Physeal and epiphyseal extent of primary malignant bone tumors in childhood. *Pediatr Radiol*. 1993;23(6):421–4.
- [27]. Baunin C, Schmidt G, Baumstarck K, Bouvier C, Gentet JC, Aschero A, et al. Value of diffusion-weighted images in differentiating mid-course responders to chemotherapy for osteosarcoma compared to the histological response: preliminary results. *Skeletal Radiol*. 2012 Feb 9;41(9):1141–9.
- [28]. Hayashida Y, Yakushiji T, Awai K, Katahira K, Nakayama Y, Shimomura O, et al. Monitoring therapeutic responses of primary bone tumors by diffusion-weighted image: Initial results. *Eur Radiol*. 2006 Dec;16(12):2637–4

- [29]. Shuman WP, Patten RM, Baron RL, Liddell RM, Conrad EU, Richardson ML. Comparison of STIR and spin-echo MR imaging at 1.5 T in 45 suspected extremity tumors: lesion conspicuity and extent. *Radiology*. 1991 Apr;179(1):247-52.
- [30]. Dyke JP, Panicek DM, Healey JH, Meyers PA, Huvos AG, Schwartz LH, et al. Osteogenic and Ewing sarcomas: estimation of necrotic fraction during induction chemotherapy with dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003 Jul;228(1):271-8.
- [31]. Holscher HC, Bloem JL, Nooy MA, Taminiau AH, Eulderink F, Hermans J. The value of MR imaging in monitoring the effect of chemotherapy on bone sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Apr;154(4):763-
- [32]. Cariven P. Apports de l'IRM dans les ostéosarcomes et les tumeurs d'Ewing des membres. 2001
- [33]. Bérard J. Biopsie. In: Les tumeurs malignes de l'enfant. Monographies de la Société Française d'Orthopédie Pédiatrique. Montpellier: Sauramps Médical; 2004. p. 55-60
- [34]. Folpe AL, Goldblum JR, Rubin BP, Shehata BM, Liu W, Dei Tos AP, et al. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1025-33.
- [35]. Folpe AL, Hill CE, Parham DM, O'Shea PA, Weiss SW. Immunohistochemical detection of FLI-1 protein expression: a study of 132 round cell tumors with emphasis on CD99-positive mimics of Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1657-62.

- [36]. Llombart-Bosch A, Machado I, Navarro S, Bertoni F, Bacchini P, Alberghini M, et al. Histological heterogeneity of Ewing's sarcoma/PNET: an immunohistochemical analysis of 415 genetically confirmed cases with clinical support. *Virchows Arch* 2009;455:397—411.
- [37]. Gu M, Antonescu CR, Guiter G, Huvos AG, Ladanyi M, Zakowski MF. Cytokeratin immunoreactivity in Ewing's sarcoma: prevalence in 50 cases confirmed by molecular diagnostic studies. *Am J Surg Pathol* 2000;24:410—6
- [38]. Le Deley M-C, Delattre O, Schaefer K-L, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PCW, et al. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1982—8.
- [39]. Ng TL, O'Sullivan MJ, Pallen CJ, Hayes M, Clarkson PW, Winstanley M, et al. Ewing sarcoma with novel translocation t(2;16) producing an in-frame fusion of FUS and FEV. *J Mol Diagn* 2007;9:459—63.
- [40]. Bridge RS, Rajaram V, Dehner LP, Pfeifer JD, Perry A. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in routinely processed tissue: a comparison of two FISH strategies and RT-PCR in malignant round cell tumors. *Mod Pathol* 2006;19:1—8.
- [41]. Newby R, Rowe D, Paterson L, Farquharson MA, MacDuff E, Coupe A, et al. Cryptic EWSR1-FLI1 fusions in Ewing sarcoma: potential pitfalls in the diagnostic use of fluorescence in situ hybridization probes. *Cancer Genet Cytogenet* 2010;200:60—4.
- [42]. Fisher C. The diversity of soft tissue tumours with EWSR1 gene rearrangements: a review. *Histopathology* 2014;64:134—50.

- [43]. Huvos AG. Ewing's sarcoma. In: Huvos AG ed. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. Philadelphia: WB Saunders, 1991: 523–552.
- [44]. Unni KK.
Ewing's tumor. In: Unni K ed. Dahlin's bone tumors.
General aspects and data on 11, 087 cases. Philadelphia: Lippincott–Raven, 1996: 249–261.
- [45]. VENEL D, SHAPEERO L. Bone In: VANEL D, STARK D. Imaging strategies in oncology. Martin Dunitz, London 1993: 375–407.
- [46]. MIETTINEN M, LEHTO V–P, VIRTANEN I. Histogenesis of Ewing's sarcoma. An evaluation of intermediate filaments and endothelial cell markers. Virchows arch (cell Pathol) 1982, 41: 277–284.
- [47]. STANDARDS, OPTIONS et RECOMMANDATIONS. Sarcomes des tissus mous et ostéosarcomes. Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer. Volume 1. Arnette Blackwell, 1995.
- [48]. KLAASSEN R, SASTRE–GARAUX, AURIAS et AL. Sarcome d'Ewing osseux de l'adulte : étude anatomoclinique de 30 observations. Bull cancer 1992, 79 : 167–167.
- [49]. JURGENS H, EXNER U, GADNER H et AL Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6– year experience of European Cooperative Trial Cancer 1988, 61: 23–32
- [50]. O'CONNOR MI, PRITCHARD DJ Ewing's sarcoma, Prognostic factors, disease control, and the reemerging Role of surgical treatment Clinical orthopaedics and related research 1991, 262: 78–78

- [51]. BARBIERI E, EMILLIANI E, ZINI G et AL Combined therapy of localized Ewing's sarcoma of bone : analysis of results in 100 patients *Ind J Radiation Oncology Biol Phys* 1990, 19 : 1165–1170
- [52]. VAN DER WOUDE HJ, BLOEM JL, TAMINIAU AHM, NOOY MA, HOGENDOORN PCW Classification of histopathologic changes following chemotherapy In Ewing's sarcoma of bone *Skeletal Radiol* 1994, 23 : 501 – 507
- [53]. KIM EE, CHUNG SK, HAYNIE TP et AL Differentiation of residual or recurrent tumors from post-treatment Changes with F-18 FDG PET *Radiographics* 1992, 12 : 269–279
- [54]. CANGIR A, VIETTI TJ, GEHAN EA et AL Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis: Results and comparision of two Intergroup Ewing's Sarcoma Studies *Cancer* 1990, 66: 887–893
- [55]. MRUEL J, ROSELLE R, LORENZO JC Poor prognosis Ewing's sarcoma and peripheral primitive Neuroectodermal tumours (PNET) *Cancer traitement revieus* 1996, 22 : 425 – 436
- [56]. Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Donati D, De Paolis M, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's Sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992 and 1992. *J Eur Cancer* 2004; 40: 73–83.
- [57]. Bone biopsy for tumors
B. Tomeno (Professeur des universités, praticien hospitalier) Service d'orthopédie B, pavillon Ollier-Merle d'Aubigné, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

- [58]. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop* 1986;204:9-24
- [59]. Sandoval C, Meyer W. H. Parham D.M et Al.
Out-come in 43 children presenting with metastatic Ewing's sarcoma, The St. Jude Research Hospital Experience. 1962 to 1992. *Med. Pediatr. Oncol* 1996; 26: 180-5.
- [60]. Courpied JP. Curetage-comblement. In: Tomeno B, Forest M. Les tumeurs osseuses de l'appareil locomoteur. Paris : Shering-Plough, 1994:791-798
- [61]. Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG, Bullough PB. Giant cell tumors treated by cryosurgery. *J Bone J Surg [Am]* 1973 ; 55:1633-1644
- [62]. Chiron P. Les points sur les allogreffes et les substituts osseux (Table ronde du GESTO 1997). *Rev Chir Orthop* 1998;84; (1 Suppl);35-63
- [63]. P. Journeau, G. Dautel, P. Lascombes.
Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant.
Surgical management of paediatric malignant bone tumours. PP. 3 à 8. *Annales françaises d'anesthésie et réanimation* 25 (2006)
- [64]. Enneking WF, Maale GE. The effect of inadvertent tumor contamination of wounds during the surgical resection of musculoskeletal neoplasms. *Cancer* 1988 ; 62 (7) : 1251-1256
- [65]. Ph. Vichard, E. Gagneux.
Traitement chirurgical des tumeurs des os EMC Appareil locomoteur, 14-701, 2001 p (1, 2).

- [66]. Dr Zoubir KARA. Service d'orthopédie CHU de Blida- Algérie
Traitement conservateur des tumeurs osseuses malignes primitives des membres
(2009)
PP. 2 à 93.
- [67]. Pierre Mary ;
Service d'orthopédie et de chirurgie réparatrice de l'enfant Hôpital d'enfants A.
Trousseau Paris.
Chirurgie des tumeurs osseuses : Les nouvelles techniques pp 1-3, 2006, société
française chirurgie traumatologique et orthopédique.
- [68]. Lee MY; Finn HA; Lazda VA; Thistlethwaite JR; Simon MA.
Bone allografts are immunogenic and may preclude subsequent organ
transplants. Clin
Orthop; 1997; 340; 215-219.
- [69]. Lord CF; Gebhardt MC; Tomford WW; Mankin HJ. Infection in bone allografts.
Incidence; nature; and treatment. J Bone Joint Surg [Am] 1988; 70; 369-76.
- [70]. Sales de Gauzy J., Accadbled F., Aziz A., Knorr G., Darodes P. Résection-
reconstruction dans les tumeurs osseuses malignes chez l'enfant. EMC (Elsevier
Masson SAS, Paris), Techniques chirurgicales - Orthopédie-Traumatologie, 44-
100, 2009.
- [71]. Delattre O, Zucman J, Melot T, Sastre Garau X, Zucke JM, Lenoir G et al.
The Ewing's family of tumours: a subgroup of small round cell tumors defined
by specific chimeric transcripts. N engl J Med 1994; 331:294-299.
- [72]. P. Journeau, G. Dautel, P. Lascombes.
Prise en charge chirurgicale des tumeurs osseuses chez l'enfant.
Surgical management of paediatric malignant bone tumours. PP. 3 à 8. Annales
françaises d'anesthésie et réanimation 25 (2006)

[73]. M. Kassab, V. Dumaine, A. Babinet, A. Ouaknine, B. Tomeno, P. Anract.

Reconstruction après résection tumorale de l'extrémité supérieure de l'humérus : A propos d'une série de 29 reconstructions avec un recul moyen de 7 ans(2005) PP 3-6. Revue de chirurgie orthopédique 2005.

[74]. F. Chotel DESC

De Chirurgie Pédiatrique Session de Septembre 2010 Paris. Résection chirurgicale section ou «carcinologique »des tumeurs osseuses malignes des malignes.

[75]. P. Anract , B. Tomeno

Résections–reconstructions pour tumeurs osseuses malignes du membre supérieur Resection–reconstruction of upper limb bon tumors. PP. 1 à 20. EMC–Rhumatologie Orthopédie 2 (2005)

[76]. Benabid Mounir

Prothèse totale de la hanche à double mobilité (à propos de 23 cas) (2010) pp. 34-39. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine.

[77]. P. Lascombes

Service de chirurgie orthopédique infantile – Hôpital d'Enfants – Nancy (1995). Tumeurs malignes du fémur proximal. Pp 1-2. Tiré de medicalex (1995).

[78]. J.L. Cotte, Ph. Anract, B. Loty, B.

TomeNo, Hôpital Cochin Paris. Reconstruction de l'extremite supérieure du fémur à l'aide de prothèse massive (1995) pp 2-4.

[79]. M. Perrin, J. Fraisse, I. Benoit, J. cuisenier.

Remplacement femoral total par prothèse pour tumeur osseuse maligne primitive de l'adulte : à propos de 5 cas. PP. 1–21, (2002), Revue de chirurgie orthopédique et traumatologique.

[80]. Baldini E, Lapidus M, Wang Q, Manola J, Orgill D, Pomahac B, et al.

Predictors for major wound complications following preoperative radiotherapy and surgery for soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk: importance of tumor proximity to skin surface. *Ann Surg Oncol* 2013

[81]. La croissance du pied utilisé comme genou après gyroplastie pour tumeurs osseuses. Daniel Vanel, Jennifer Kreshak, Marco Gambarotti, Marco Manfrini. Institut Rizzoli. Bologne. Italie

[82]. Diagnostic des tumeurs osseuses édition 2015, Abdelmajid el Mrini, Alaoui Lamrani Youssef

[83]. Schwameis E, Dminkus M, Krepler P, et al. Reconstruction of the pelvis after tumor resection in children and adolescent. *Clin Ortho Rel Res* 2002; 402: 220–35.

[84]. Tillman RM, Grimer RJ, Carter SR, et al. Growing endoprostheses for primary malignant bone tumors. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 41–8.

[85]. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, et al. Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 379–84.

[86]. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer* 1998; 77: 370–7.

- [87]. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al. Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 1987;317:1315-21.
- [88]. Teinturier C, Hartmann O, Valteau-Couanet D, et al. Ovarian function after autologous bone marrow transplantation in childhood: high-dose busulfan is a major cause of ovarian failure. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 989-94.
- [89]. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, et al. Education, employment, insurance, and marital status among 694 survivors of pediatric lower extremity bone tumors: a report from the childhood cancer survivor study. *Cancer* 2003; 97: 2554-64.
- [90]. Girma A, Paycha F, Carrier P, Razzouk M, Deville A, Piche M, Boyer C, Darcourt J. La TEP/TDM au FDG-(18F) apparaît plus sensible que la scintigraphie osseuse planaire et tomographique aux bisphosphonates-(99mTc) dans la récurrence du sarcome d'Ewing localisations ostéomédullaires. À propos d'une observation de sarcome d'Ewing à localisation initiale mandibulaire et récurrence sternale chez un enfant de 13 ans et revue de la littérature *Médecine Nucléaire*, 2009 ; 33, 7 : 398-409.
- [91]. Renard C, Ranchère-Vincent D.
Tumeurs de la famille Ewing/PNET: vers un nouveau paradigme? *Annales de pathologie*(2014)
- [92]. Principes du traitement chirurgical des tumeurs osseuses malignes primitives. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 2009, 193, no 1, 107-126, séance du 20 janvier 2009
- [93]. Thèse sur les tumeurs osseuses malignes primitives: aspects anatomocliniques et évolutifs SOUTENUE par Mlle. Selma JANATI Rapporteur : Mme. B. BELAABIDIA CHU Mohamed VI de Marrakech 2011

[94].Thèse sur le sarcome d'Ewing à-propos de 7cas présentée PAR Mr. Tarik
ESSADSI Hôpital militaire de Rabat 2010

[95]. Tumors and Tumorlike Lesions of Bone, Joints, and the Soft Tissues
Lodwick classification of the growth rate of tumors and tumorlike lesions
Musculoskeletal Key