



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+052101+ | +015115+ A +0.0X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2018

Thèse N° 199/18

NÉPHROBLASTOME

Expérience du Service de radiothérapie du CHU HASSAN II DE FES (à propos de 09 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/10/2018

PAR

Mr. Thaifa Omar

Né le 30 Novembre 1992 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Néphroblastome - Radiothérapie - Génétique - Complications tardives d'irradiation

JURY

M. HARMOUCH TAOUFIQ	PRESIDENT
Professeur agrégé d'Histologie Embryologie Cyto Génétique	
Mme. BOUHAFI TOURIA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. OULDIM KARIM.....	JUGES
Professeur agrégé de Génétique	
M. KHATTALA KHALID.....	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	
Mme. ALAMI ZENAB.....	
Professeur assistant de Radiothérapie	

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION.....	9
RAPPEL	11
I. Embryologique [1-2]	12
1. Le pronéphros : rein primitif :	12
2. Le mésonéphros : rein intermédiaire :	12
3. Le métanéphros : rein définitif :	13
II. Anatomique [3-4].....	15
1. Anatomie descriptive	15
2. Moyens de fixité :	16
3. Rapports : [5-6].....	16
4. Vascularisation - innervation du rein: [7-8]	20
III. histologique [9-10]	25
1. Anatomie microscopique	25
2. STRUCTURE HISTOLOGIQUE TOPOGRAPHIQUE	26
MATERIELS ET METHODES	29
I. Période :.....	30
II. Critères d'inclusion :	30
III. analyse statistique :.....	30
IV. Fiche d'exploitation :	30
RESULTATS	37
I. Données épidémiologiques.....	38
1. Age	38
2. Sexe	38
3. origine géographique	39
4. Le côté atteint	39
II. données cliniques.....	40

1. durée d'évolution des symptômes.....	40
2. Signes d'appel.....	40
3. Examen clinique.....	41
III. Données para cliniques.....	42
1. Bilan biologique.....	42
2. La radiographie pulmonaire.....	42
3. La radiographie de l'abdomen sans préparation.....	43
4. L'échographie abdominale.....	43
5. La tomodensitométrie.....	44
6. L'IRM abdominale.....	46
IV. Données thérapeutiques.....	47
1. Chimiothérapie préopératoire.....	47
2. La chirurgie.....	47
3. Résultats anatomopathologiques.....	48
4. Chimiothérapie post opératoire.....	50
5. la radiothérapie.....	51
V. Complications thérapeutiques.....	55
1. Complications précoces.....	55
2. Complications tardives.....	56
VI. Evolution.....	57
1. Rémission complète maintenue.....	57
2. Rémission incomplète.....	57
3. Décès.....	57
4. Perdu de vue.....	57
DISCUSSION.....	58
I. Généralité sur le néphroblastome.....	59
1. Etude épidémiologique [11-12-13-14].....	59

2. Facteurs prédisposants : [17-18-19-20-21]	61
3. Etude clinique [22-23]	65
4. Etude para clinique [24-28]	68
5. Etude anatomopathologique	77
II. Prise en charge thérapeutique	84
1. Moyens thérapeutiques	84
III. Radiothérapie du néphroblastome	100
1. But	100
2. Moyens	100
3. Indications	125
IV. Complications thérapeutiques	127
1. Les complications précoces	128
2. Complications tardives	129
V. Résultats thérapeutiques	138
CONCLUSION	143
RESUME	145
ANNEXES	149
BIBLIOGRAPHIE	156

ABREVIATIONS

ADP	:	Adénopathie
AEG	:	Altération de l'état générale
AMG	:	Amaigrissement
ASP	:	Abdomen sans préparation
ATCD	:	Antécédents
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
CRP	:	C-Reactive Protein
CVC	:	Circulation Veineuse Collatérale
ECBU	:	Examen cytobactériologique des urines
HMG	:	Hépatomégalie
HTA	:	Hypertension artérielle
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
LDH	:	Lacticodéshydrogénase
NBL	:	Neuroblastome
NFS	:	Numération formule sanguine
NPH	:	Néphroblastome.
NSE	:	Neuron specific enolase
NWTSG	:	National Wilms tumor study group
PPP	:	péritoine pariétale postérieur
SIOP	:	Société internationale d'oncologie pédiatrique
SMG	:	Splénomégalie
SRCC	:	Sarcome rénal à cellules claires
TAP	:	Thoraco-abdomino-pelvienne
TDM	:	Tomodensitométrie
VCI	:	Veine cave inférieure

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:répartition des malades selon les signes cliniques révélateurs	40
Tableau 2: délai entre la dernière cure de chimio et la chirurgie	47
Tableau 3: Répartition des types histologiques en fonction des stades	49
Tableau 4: répartition des patients selon le site d'irradiation :	52
Tableau 5: l'âge et la prédominance selon les auteurs	61
Tableau 6: Syndromes malformatifs associés au néphroblastome	63
Tableau 7: signes révélateurs selon les auteurs	66
Tableau 8: caractère de la tumeur selon les auteurs	67
Tableau 9: côté atteint selon les auteurs	70
Tableau 10: taille moyenne de la tumeur initiale selon les auteurs (mm)	74
Tableau 11: classification anatomopathologique des néphroblastomes dans le cadre des protocoles SIOP [32]	80
Tableau 12: risque en fonction du type histologique selon les auteurs.....	83
Tableau 13: système de stadification utilisé dans la tumeur de wilms (SIOP) [34]	83
Tableau 14: classification en stade selon les auteurs	83
Tableau 15: les différents protocoles SIOP [85,86,87].....	87
Tableau 16: les différents protocoles américains NTWS [88,89]	88
Tableau 17: taille moyenne de la tumeur à la TDM préopératoire (cm)	89
Tableau 18: geste chirurgical selon les auteurs	99
Tableau 19: protocole de radiothérapie COG (Children's Oncology Group) [52].....	113
Tableau 20 : dose totale/fractionnement SIOP 2001 [53]	114
Tableau 21: les doses du volume ventriculaire gauche reçues par les techniques standards et l'IMRT. [56].....	122
Tableau 22: nombre de cas, technique, dose totale moyenne et l'étalement moyen selon les auteurs	125
Tableau 23: indications de la radiothérapie SIOP 2001 [62].....	126
Tableau 24: Risques d'aménorrhée, de dommage utérin, d'oligospermie ou d'azoospermie à long terme après radiothérapie (RT) directe ou diffusée ovarienne, utérine ou testiculaire.	134
Tableau 25: Facteurs pronostiques de fertilité d'après Sudour et al. [78].....	135
Tableau 26: complications à long terme de la fonction rénale [79]	136
Tableau 27: Evolution selon les auteurs	142

LISTE DES FIGURES

Figure 1: embryologie de l'appareil uro-génital [2].....	14
Figure 2: rapports retro péritonéaux des reins. [8].....	19
Figure 3: variation de l'artère rénale [3]	21
Figure 4: vascularisation rénale (vue de face) [3].....	24
Figure 5: coupe histologique à l'objectif x40 du microscope photonique (rein) [10].....	28
Figure 6: Radiographie thoracique de face montrant des nodules pulmonaires. (CHU Hassan II).....	42
Figure 7: L'échographie abdominale montre une masse tissulaire rétro-péritonéale aux dépens du rein droit. Cette masse d'écho structure hétérogène entourée d'une languette du parenchyme: Signe de l'éperon (flèche). (CHU Hassan II).....	43
Figure 8: Echographie abdominale révélant des métastases hépatiques d'un néphroblastome. (CHU Hassan II)	44
Figure 9: Masse hypo dense rehaussée de façon hétérogène au dépend du rein droit (Signe de l'éperon) (flèche) refoulant les cavités calicielles supérieures qui sont dilatées et les anses intestinales : Néphroblastome droit (CHU Hassan II).....	45
Figure 10: TDM thoracique révélant des métastases pulmonaires d'un néphroblastome (CHU Hassan II)	46
Figure 11: Pièce opératoire de néphrectomie (Service de chirurgie pédiatrique I- CHU Hassan II Fès).....	48
Figure 12: irradiation du flanc gauche	52
Figure 13: irradiation des deux champs pulmonaires.....	53
Figure 14: irradiation abdominale (néphroblastome gauche).....	53
Figure 15: Syndromes de prédisposition au Néphroblastome. [15].....	64
Figure 16: photo montrant une masse de l'hypochondre gauche en rapport avec un néphroblastome [15].....	67
Figure 17: Coupe de reconstruction scannographique coronale montrant un néphroblastome droit avec thrombus de la veine rénale(Flèche)	72
Figure 18: Coupes de reconstruction scannographiques coronales montrant un néphroblastome droit avec des métastase au niveau du bassin (Flèche pointillée) et pulmonaires(Flèche)	73
Figure 19: Réduction de la taille du néphroblastome et des métastases après la chimiothérapie.....	73
Figure 20: aspect macroscopique d'un néphroblastome.....	78
Figure 21: Tumeur de Wilms avec prédominance de la composante stromale [33]	81

Figure 22: Tumeur de Wilms avec prédominance de la composante épithéliale [33]	81
Figure 23: Tumeur de Wilms mixte avec de variables proportions épithéliale, stromale et blastématique [33]	82
Figure 24: Tumeur de Wilms anaplasique [33]	82
Figure 25: Options tactiques lorsqu'une tumeur envahit la VCI.....	94
Figure 26: Différents types d'exérèses partielles.....	97
Figure 27: masque thermoformé de contention thoraco-abdominale (CHU HASSAN II FES) .	102
Figure 28: masque thermoformé de contention thoraco-abdominale (vue latérale) CHU HASSAN II FES	103
Figure 29: plan de radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) écartant le cœur, montrant une ligne iso dose à 95% (bleue), 75% (verte), et 50% (jaune) sur des images anatomiques du ventricule gauche (rouge), ventricule droit (bleu ciel) et le volume cible de planification de l'ensemble des poumons (violet).	122
Figure 30: Description générale d'un équipement de tomothérapie. Un accélérateur localisé dans un anneau permet de réaliser à la fois des images scanographiques pour la vérification du positionnement et de produire un faisceau pour le traitement ; grâce à une collimation mutilâmes, le faisceau peut être modulé tout au long de la rotation de l'accélérateur. [58]	124
Figure 31: Description de l'irradiation hélicoïdale. Pendant que la table se déplace longitudinalement, la source de rayonnement X, modulée par un collimateur mutilâmes, décrit un pas de spire régulier autour du patient. [58]	124
Figure 32: dose maximale (en GY) tolérée par les tissus sains.	128
Figure 33: déficit statural observé à l'âge de 18 ans après irradiation du flanc [65]	130

INTRODUCTION

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est la tumeur rénale maligne la plus fréquente en pédiatrie, Elle représente 8 à 12% des cancers de l'enfant, Elle peut être uni ou bilatérale; avec un âge de prédilection de 1 à 5 ans et un pic de fréquence entre la 2ème et 3ème année de vie.

Le mode de révélation le plus fréquent est la découverte d'une masse abdominale. L'imagerie occupe une place prépondérante dans le diagnostic du néphroblastome ; elle permet également de réaliser le bilan d'extension et d'assurer le suivi après le traitement.

Le néphroblastome exige une prise en charge multidisciplinaire associant la chimiothérapie préopératoire pour réduire le volume tumoral, la néphrectomie totale élargie puis la radiothérapie dans les cas avancés, avec une survie globale supérieure à 90 %.

Le néphroblastome est très radio sensible et même radio curable. Utilisation des radiations de hautes énergies selon des protocoles extrêmement précis avec une grande efficacité pour des doses assez faibles (15 à 30 grays).

L'intérêt de la radiothérapie est :

- le traitement post-opératoire des cellules tumorales résiduelles du lit opératoire.
- le traitement des métastases.

Le but de notre travail est d'évaluer l'apport de la radiothérapie dans le traitement du néphroblastome, à travers une étude rétrospective portant sur 09 malades et à la lumière des données de la littérature.

RAPPEL

I. Embryologique [1-2]

Les ébauches uro-génitales dérivent du mésoblaste intermédiaire. Dès le 18^{ème} jour de la vie embryonnaire, les cordons néphrogènes se différencient progressivement dans le sens crâniens-caudal.

L'apparition du métanéphros à l'origine du rein définitif est précédée de deux ébauches transitoires : le pronéphros et le mésonéphros. Ainsi la formation du haut appareil urinaire passe par trois stades : le pronéphros, le mésonéphros, et le métanéphros

1. Le pronéphros : rein primitif :

Cette structure apparaît vers la troisième semaine de la vie embryonnaire. Elle correspond à un amas cellulaire qui disparaît dans l'ordre d'apparition dès la quatrième semaine à partir du mésoblaste intermédiaire, s'individualise le cordon néphrogène et la partie cervicale de ce cordon correspond au pronéphros.

2. Le mésonéphros : rein intermédiaire :

Au niveau dorsal, le cordon néphrogène se métamérise et forme le mésonéphros ou corps de Wolf. Cette deuxième structure embryonnaire prend naissance à partir du mésoderme intermédiaire, vers la quatrième semaine.

Dès lors apparaissent des vésicules néphrotiques dont certaines s'allongent en véritables tubules. Les extrémités de ces tubules forment l'amorce d'un canal collecteur : le canal de Wolff. Elles possèdent une fonction épuratrice, puis elles vont progressivement disparaître

3. Le métanéphros : rein définitif :

Il apparaît dans la région caudale vers la cinquième semaine. Il se développe à partir de deux structures d'origine différentes : le diverticule métanéphrique et le blastème métanéphrogène

Le diverticule métanéphrique : naît de la partie distale du conduit mésonéphrique et s'accroît dans le sens dorso-crânial pour atteindre le blastème métanéphrique. Il donne naissance à l'uretère, au pelvis rénal, aux calices rénaux et aux conduits collecteurs

Le blastème métanéphrogène : Dérive du mésoblaste. Il se fragmente «coiffes métanéphrogènes» qui recouvrent les extrémités des conduits collecteurs. Chaque coiffe métanéphrogène se différencie en vésicules métanéphrogènes puis en tubules métanéphrogènes L'extrémité distale de chaque tubule s'élargie et s'invagine pour former la capsule glomérulaire

Le blastème métanéphrogène donne ainsi le néphron et la capsule rénale.

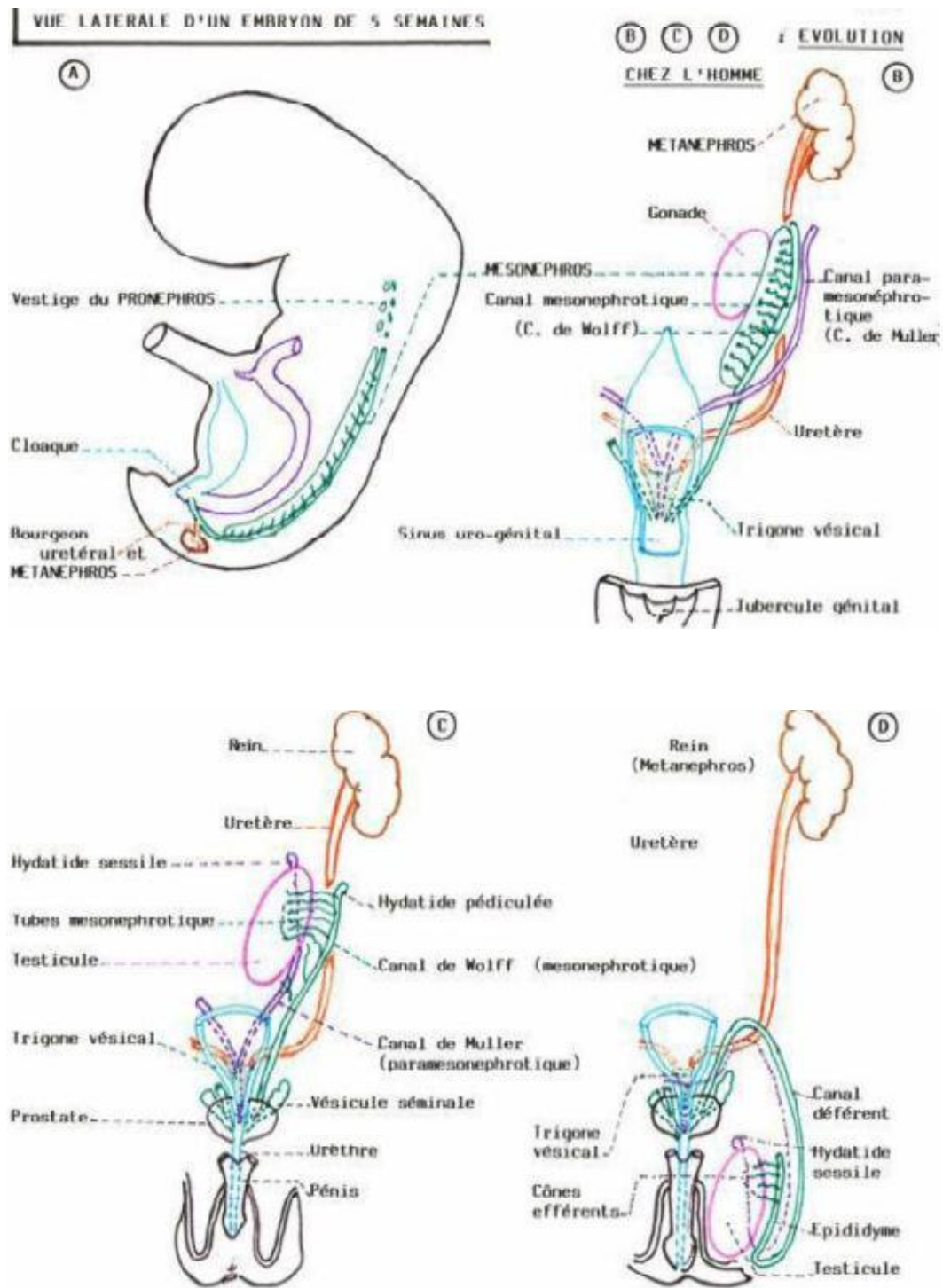


Figure 1: embryologie de l'appareil uro-génital [2]

II. Anatomique [3-4]

1. Anatomie descriptive

Les reins sont des glandes richement vascularisées (recevant 20% du débit cardiaque), situés dans le rétro péritoine contre la paroi abdominale postérieure, de part et d'autre de la colonne vertébrale à la hauteur des vertèbres thoraciques T11 et T12, et des vertèbres lombaires L1-L2.

a. Morphologie externe:

Les reins ont la forme d'un haricot avec 2 faces lisses; antérieure et postérieure, 2 bords l'un externe convexe, l'autre interne concave, et 2 extrémités supérieure et inférieure, de couleur rouge sombre chez le vivant.

b. Morphologie interne:

Le rein est recouvert de plusieurs tuniques, un parenchyme et une capsule.

b.1: La capsule rénale

- Fibreuse : elle possède des fibres élastiques et quelques fibres musculaires.
- Elle est détachable facilement du parenchyme rénal.
- La capsule entoure également les voies excrétrices sauf au niveau des sommets des calices.

b.2: Le parenchyme

- plus dense de façon radiaire en regard des papilles, il forme les pyramides.
- Entre les pyramides on retrouve les colonnes.
- Ces pyramides n'atteignent pas la capsule, elles restent à distance, ce qui permet de distinguer deux zones :

o Une zone extérieure du parenchyme : le cortex rénal.

o Une zone intérieure du parenchyme : la médulla (qui comprend les colonnes et les pyramides).

2. Moyens de fixité :

Les moyens de fixité des reins sont le pédicule rénal et le fascia rénal. Le fascia rénal est une condensation du tissu conjonctif rétro péritonéal délimitant la loge rénale. Il se compose de deux feuillets, pré rénal et rétro rénal, qui sont en continuité et entourent le rein et sa capsule adipeuse. Les deux feuillets se rejoignent au pôle supérieur et englobent la glande surrénale qui est séparée du reste de la loge rénale par une fine cloison inter surrénalo-rénale. Latéralement, les deux feuillets fusionnent en arrière de la convexité du rein. Ils se prolongent caudalement sans s'unir et forment un prolongement graisseux de la capsule adipeuse du rein. Sur la ligne médiane, le feuillet antérieur est adhérent au pédicule vasculaire de sorte que les loges rénales droite et gauche ne communiquent pas.

3. Rapports : [5-6]

Le rein présente deux faces (antérieure et postérieure), deux bords (latéral et médial), et deux extrémités (supérieure et inférieure). (Figure2)

a. Rapport antérieur :

a.1: Rein droit ; Il est en rapport :

- A sa partie supérieure avec la face inférieure du péritoine pariétal postérieur.
- Plus bas avec le 2ème segment du duodénum et avec la racine du méso côlon transverse.
- Avec l'angle colique droit dans sa partie inférieure
- Enfin, plus en dedans, en avant du duodénum avec la partie droite du colon transverse et de son méso.

a.2: Rein gauche ; Il est en rapport

- En haut avec la queue du pancréas qui croise la partie supérieure du rein gauche dont elle est séparée par l'accolement du mésogastre postérieur.
- Plus en dehors, la face interne de la rate est séparée de la face antérieure du rein par le péritoine pariétal postérieur (PPP).
- plus en avant, l'extrémité gauche de l'arrière cavité des épiploons sépare la face antérieure du rein, de la grande courbure gastrique, de l'épiploon gastro-splénique, et de la partie gauche du ligament gastro-colique.
- La partie inférieure du rein répond en avant à l'angle colique gauche accolé par le fascia de Told et au méso côlon gauche.

b. Rapport postérieur:

La face postérieure des deux reins est en rapport avec la fosse lombaire par l'intermédiaire du fascia transversalis. Les seuls éléments anatomiques sont les nerfs et les éléments vasculaires et sympathiques dépendant du rachis. Le rein gauche est un peu plus haut que le rein droit. Ses rapports avec la portion thoracique de la fosse lombaire sont plus importants. Cette portion thoracique est essentiellement représentée par la 11ème et la 12ème côte, le ligament lombocostal de Henlé et le diaphragme. La portion abdominale de la fosse lombaire est constituée de dedans en dehors par le psoas, le carré des lombes, le muscle transverse, les muscles petits obliques, et le petit dentelé postérieur et inférieur. Enfin les muscles grand oblique et grand dorsal qui limitent avec la crête iliaque au-dessous du rein, le triangle lombaire inférieur de Jean-Louis Petit.

c. Rapports internes:

Représentés essentiellement par les gros vaisseaux et le psoas, la VCI à droite et l'aorte à gauche. Le pédicule est en rapport direct avec le hile rénal. A la partie inférieure, il existe un rapport direct avec l'origine de l'uretère lombaire.

d. Rapports supérieurs:

A droite comme à gauche, la glande surrénale coiffe le rein dont elle reste distante, séparée du rein par le ligament inter-surrénalo-rénal.

e. Rapports inférieurs:

La loge rénale étant ouverte en bas, les reins sont en rapport lointains avec la crête iliaque.

f. Rapports externes:

Le diaphragme et la ligne de réflexion du PPP constituent les seuls rapports externes.

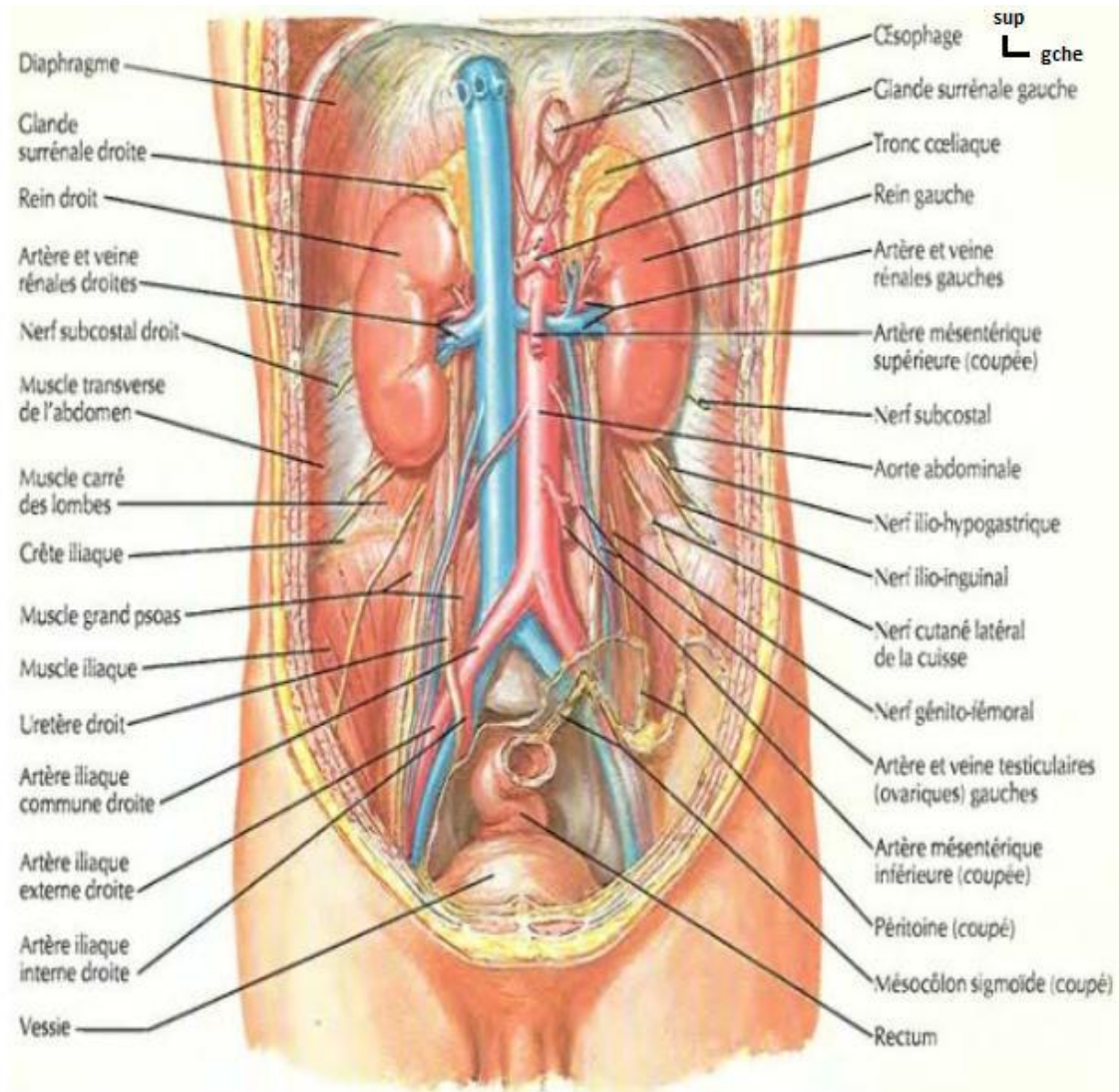


Figure 2: rapports retro péritonéaux des reins. [8]

4. Vascularisation – innervation du rein: [7–8]

La vascularisation rénale est une vascularisation type terminal, assurée par les éléments du pédicule rénal. Au sein du pédicule, l'artère rénale est l'élément le plus postérieur, la veine rénale étant alors antérieure. (Figure 4)

a. Vascularisation artérielle:

Les deux artères rénales ont pour origine les faces latérales de l'aorte abdominale. Elles naissent au même niveau, au tiers inférieur de L1, à environ 2 cm en dessous de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. Elles se portent transversalement, oblique en bas et en arrière, vers chaque hile rénal. Leur diamètre est de 6 à 8 mm, et leur longueur de 3 à 4cm à gauche et de 5 à 6 cm à droite. Physiologiquement, leur débit est de 1,2 l/min, ce qui correspond à environ 20 % du débit cardiaque. Chaque artère repose sur un pilier du diaphragme, puis sur le muscle grand psoas, et constitue l'élément le plus postérieur du pédicule rénal. À droite, l'artère rénale passe en arrière de la veine cave inférieure, puis en arrière de la veine rénale droite. Chaque artère rénale se divise au hile en deux branches terminales principales qui cheminent de part et d'autre de la VES : un rameau antérieur dit prépyélique et un rameau postérieur dit rétropyélique. Chaque rameau se divise ensuite en branches intra rénales dites segmentaires supérieures et inférieures. Le calibre des ramifications artérielles antérieures est plus important que celui des ramifications postérieures.

a.1: Variations des artères rénales: (figure 3)

Dans 75% des cas, il existe une seule artère rénale naissant de l'aorte abdominale et rejoignant le hile rénal. Il existe des variations dans le nombre des artères, dans leur niveau d'origine sur l'aorte abdominale, dans leur mode de vision et dans leur trajet. Lorsqu'une artère gagne directement l'un des pôles sans

cheminer par le hile, elle est appelée artère polaire (supérieure ou inférieure).
Lorsqu'elle est unique l'artère rénale peut se diviser précocement avant le hile rénal.

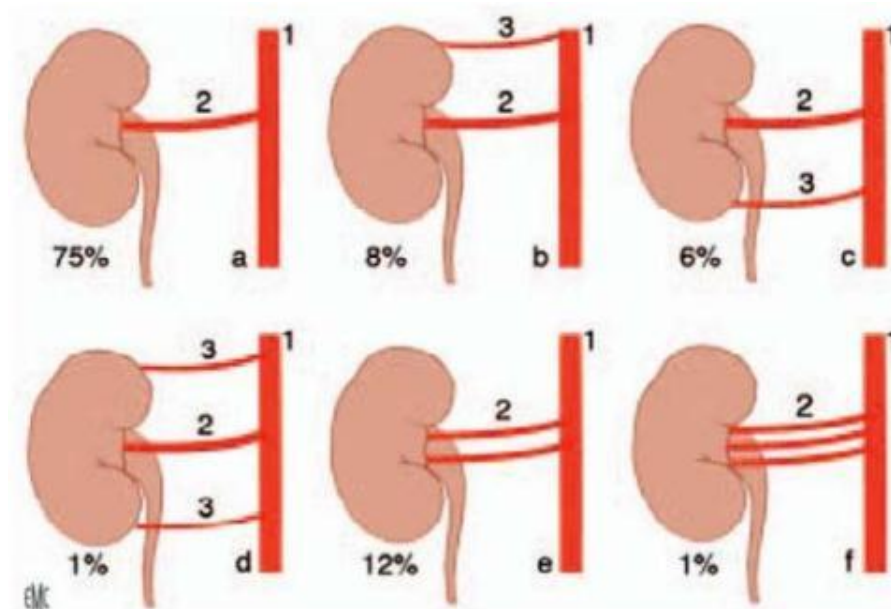


Figure 3: variation de l'artère rénale [3]

- a. Description standard : une artère de l'aorte abdominale
 - b. Une artère polaire supérieure supplémentaire de l'aorte abdominale
 - c. Une artère polaire inférieure supplémentaire de l'aorte abdominale
 - d. Deux artères polaires supplémentaires supérieure et inférieure, de l'aorte abdominale
 - e. Artère hilare double
 - f. Artère hilare triple
- 1. Aorte abdominale
 - 2. artère hilare
 - 3. artère polaire

b. Vascularisation veineuse:

Chaque veine rénale a pour origine la réunion des veines intra rénales à l'intérieur du sinus rénal. Les veines intra rénales dites segmentaires sont disposées en réseau péricaliciel puis péripyélique. Au hile rénal, le réseau péripyélique se résout en deux ou trois troncs veineux antérieurs, à l'origine de la veine rénale. Le diamètre des veines rénales est de 10 mm, et leur longueur de 2 à 3 cm à droite et de 7 à 8 cm à gauche. Physiologiquement, le débit des deux veines rénales représente un tiers du débit de la veine cave inférieure, dont dépendent deux tiers du retour veineux total vers l'atrium droit. Chaque veine a un trajet transversal, oblique en haut et en dedans, et constitue l'élément le plus antérieur du pédicule rénal. Les veines rénales se terminent perpendiculairement sur les faces latérales de la veine cave inférieure, à la hauteur du disque L1-L2. Leur ostium cave est avalvulé. À droite, la veine rénale se jette directement dans la veine cave inférieure. À gauche, la veine, plus longue, croise perpendiculairement la face ventrale de l'aorte abdominale en passant en arrière de l'artère mésentérique supérieure, dans la pince aortomésentérique.

b.1: Variations des veines rénales

La veine rénale est unique dans 90 % des cas. Dans les autres cas, elle peut être double, voire triple, et accompagner une éventuelle artère polaire.

c. Les vaisseaux lymphatiques du rein:

Ils se distinguent dans le pédicule rénal, en antérieur, moyen, et postérieur selon leur localisation, en avant ou en arrière des vaisseaux rénaux ou bien entre l'artère et la veine. Ils se rendent aux ganglions du pédicule rénal et aux ganglions latéro-aortiques compris entre l'origine des artères rénales et celle de la mésentérique inférieure.

d. Innervation du rein :

L'innervation rénale dépend du système nerveux autonome et du plexus rénal. Les afférences sympathiques du plexus rénal proviennent des ganglions du tronc sympathique de T10 à L1, via le nerf petit splanchnique, le nerf splanchnique imus, le premier nerf splanchnique lombaire et le plexus cœliaque. Les afférences parasympathiques proviennent des nerfs vagues. Tous ces nerfs forment un plexus rénal péri artériel qui peut présenter de petits ganglions rénaux, l'un d'eux étant à peu près constant, le ganglion aortico-rénal. Le réseau nerveux autonome pénètre dans le parenchyme rénal en longeant les axes vasculaires et la VES (voie excrétrice supérieure), et se distribue également dans la capsule rénale. Dans le parenchyme, il est essentiellement péri vasculaire, et forme de riches plexus autour de l'artère inter lobulaire et des artères afférentes, dont il va contrôler la vasoconstriction.

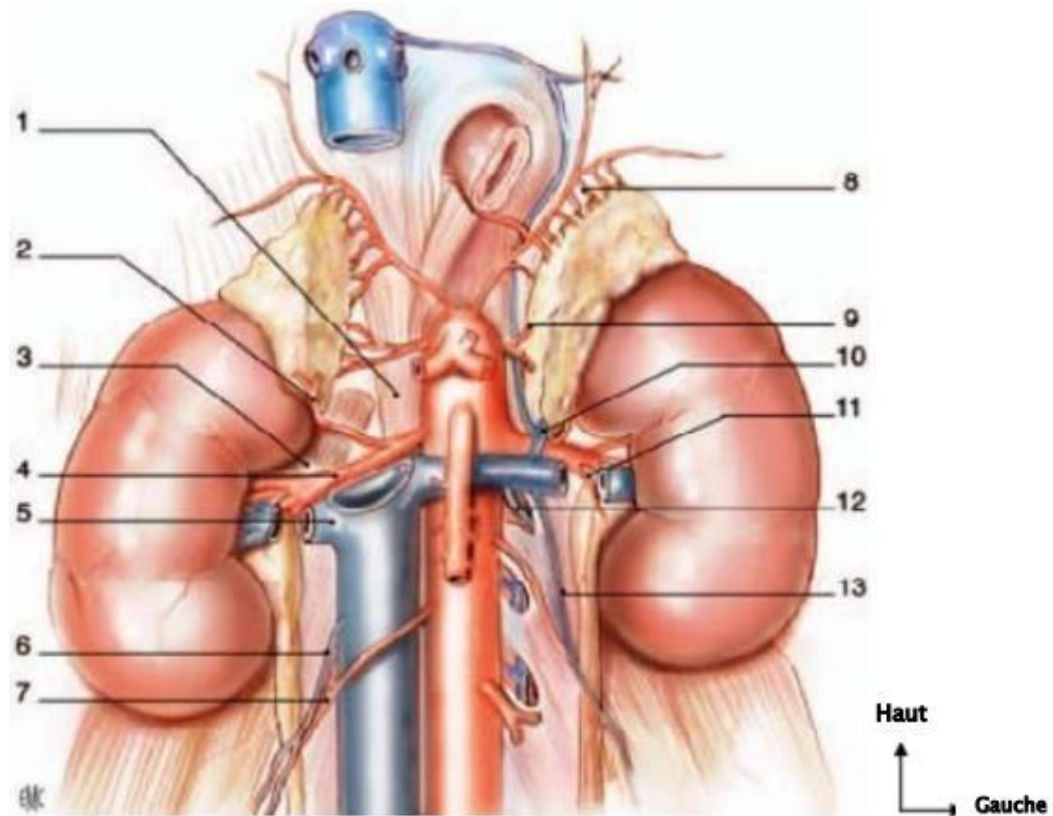


Figure 4: vascularisation rénale (vue de face) [3]

1. Pilier droit du diaphragme gauche
2. Artère surrénale inférieure droite.
3. Muscle grand psoas.
4. Artère rénale droite.
5. Veine rénale droite.
6. Veine gonadique droite.
7. Artère gonadique droite.
8. Artère surrénale supérieure gauche (provenant de l'artère phrénique inférieure gauche).
9. Artère surrénale moyenne gauche.
10. Veine surrénale inférieure gauche.
11. Rameau urétéral.
12. Arc réno-azygo-lombaire.
13. Veine gonadique gauche.

III. histologique [9–10]

L'appareil urinaire comprend 2 portions qui diffèrent sur les plans embryologique, morphologique et physiologique :

- Il y a une portion glandulaire qui correspond aux néphrons et leur système vasculaire.
- Il y a une portion excrétrice qui correspond aux voies excrétrices de l'urine. Ces voies sont intra et extra rénales.

1. Anatomie microscopique

Le rein est constitué de deux régions :

- Une région interne plus claire : c'est la médullaire qui coiffe le hile du rein.
- Une région périphérique : c'est la corticale de couleur rose foncé.

a. La médullaire

Elle est constituée par 4 ou 5 territoires triangulaires à base externe : les pyramides de Malpighi. Leur sommet fait hernie dans le hile et se termine au niveau de la papille dans une espèce d'entonnoir qui débouche dans le calice. Tous les calices débouchent dans le bassinet qui se continue par l'uretère. Les pyramides de Malpighi présentent une striation longitudinale faite de l'alternance de traits clairs (tubes urinaires) et de traits sombres (vaisseaux droits) qui convergent vers la papille. Les pyramides de Malpighi sont séparées les uns des autres par des prolongements de la corticale : les colonnes de Bertin.

b. La corticale

On y observe des formations triangulaires implantées par leur base sur les pyramides de Malpighi, ce sont les pyramides de Ferrein (4 à 500 par pyramide de Malpighi). Entre les pyramides de Ferrein, il y a les labyrinthes dans lesquels il y a de

petites formations arrondies : les capsules de Malpighi qui existent également au niveau des colonnes de Bertin.

c. Notion de lobe et de lobule

Il y a deux notions qui se dégagent de ce schéma :

- Le lobe rénal

Portion du parenchyme centrée par une pyramide de Malpighi et limitée sur les côtés par des plans qui passent dans l'axe des colonnes de Bertin adjacentes.

- Le lobule rénal

Portion de parenchyme centrée par une pyramide de Ferrein et limitée sur les côtes par des plans qui passent dans l'axe des labyrinthes adjacents.

2. STRUCTURE HISTOLOGIQUE TOPOGRAPHIQUE

a. Le tube urinaire

Le rein est constitué par un grand nombre de tubes urinaires comprenant les néphrons et les tubes collecteurs.

Le néphron est une formation tubulaire constituée des éléments suivants :

- Le corpuscule de Malpighi, format arrondie comprenant un pôle vasculaire, lieu d'arrivée et de départ des artérioles afférentes et efférentes, et un pôle urinaire en continuité.
- Le tube proximal, dont le trajet se fait de façon très contournée au voisinage et autour du corpuscule de Malpighi.
- L'anse de Henlé, tube en épingle à cheveux fait de deux branches grêles, descendante et ascendante.
- Le tube distal, il comprend d'une part un segment rectiligne qui correspond à la fonction ascendante large de l'anse de Henlé, et d'autre part un segment contourné qui se met en contact intime avec le pôle vasculaire du corpuscule de Malpighi.

- Le tube contourné distal se jette à angle aigu dans le canal d'union. Les canaux d'union se jettent dans les tubes collecteurs qui se jettent à leur tour dans les tubes de Bellini. Ces derniers se continuent au niveau de la papille par les canaux papillaires qui débouchent dans les petits calices à travers la lamina Cribrosa.

Il existe deux variétés de néphrons :

- Les néphrons courts (85%) : Ils sont caractérisés par un glomérule de petit volume, situé dans la région corticale superficielle (glomérule cortical), une anse grêle courte ne possédant pratiquement pas de branche grêle ascendante.
- Les néphrons longs (15%) : le glomérule plus volumineux situé près de la base de la pyramide de Malpighi (glomérule juxta-médullaire). L'anse grêle est longue. Ce sont des néphrons gardeurs de sel.

b. La circulation rénale

L'artère rénale aborde le rein au niveau du hile où elle donne des branches de subdivision. Celles-ci donnent à leur tour des branches qui parcourent les colonnes de Bertin : ce sont les artères inter lobaires qui abandonnent quelques artérioles afférentes aux corpuscules de Malpighi. Les artères inter lobaires se terminent presque à angle droit en artères arciformes. De ces dernières naissent les artères inter lobulaires qui donnent les artérioles afférentes aux corpuscules de Malpighi. De ces dernières partent des artérioles efférentes très courtes qui se résolvent en réseaux capillaires péri tubulaires qui vont rejoindre ensuite les veines inter lobulaires. En ce qui concerne le retour veineux, les veines inter lobulaires se jettent dans les veines arciformes et ces dernières rejoignent les veines inter lobaires, puis les veines rénales.

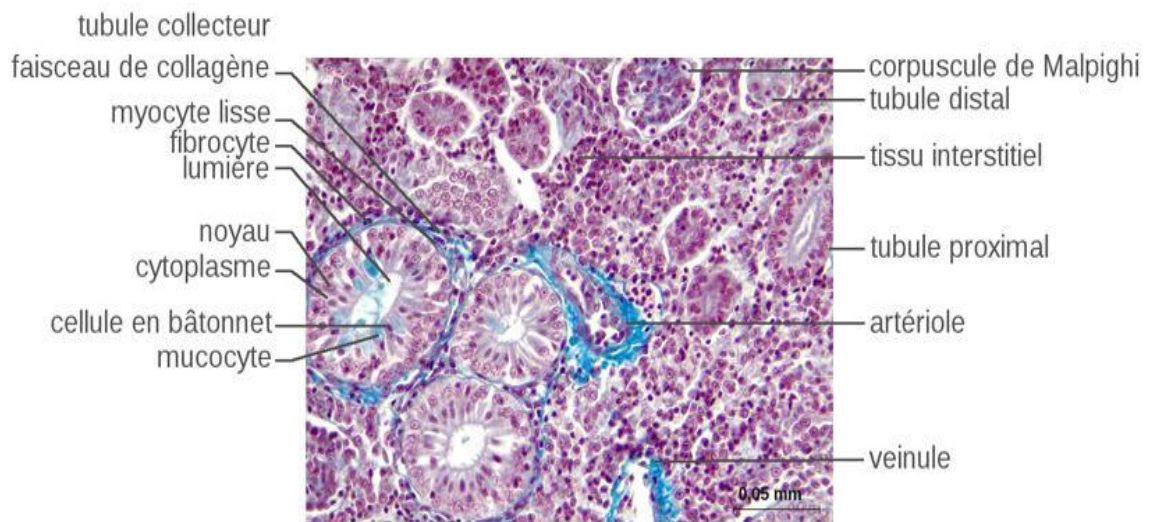


Figure 5: coupe histologique à l'objectif x40 du microscope photonique (rein) [10]

MATERIELS ET METHODES

I. Période :

C'est une étude rétrospective, descriptive et analytique étalée sur une période de 5 ans entre janvier 2012 et décembre 2017 réalisée au sein du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

II. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu tous les cas de néphroblastome, colligés au sein du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès, âgés moins de 16 ans.

III. analyse statistique :

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme de papiers et la forme informatisée. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique.

IV. Fiche d'exploitation :

Nous avons établi une fiche d'exploitation en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de données épidémiocliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques

Fiche d'exploitation du néphroblastome

Identité

Nom et prénom : IP :

Age : Sexe : M / F

Origine : Ville :

Milieu : urbain rural

Niveaux socioéconomique : bas moyen élevé

Assurance médicale : RAMED CNOPS CNSS FAR AUTRES

Date de diagnostic

ATCD Pathologiques

ATCD personnels :

RAS présents

MEDICAUX :

CHIRURGICAUX :

ATCD familiaux :

RAS

Consanguinité: Oui Non

Cas similaires dans la famille : Oui Non

Données cliniques

Circonstances de découverte : fortuite signes fonctionnels

Date de début :

Durée d'évolution des symptômes :

Symptômes :

RAS

Masse : siège :, diamètre ombilical, diamètre de la masse ...

Douleur : aigue chronique

Siège : fosse lombaire droite fosse lombaire gauche bilatérale

Troubles mictionnels hématurie dysurie énurésie anurie

Troubles de transit constipation diarrhées

Fièvre AEG AMG

Autres :

Signes généraux :

Altération état général : Oui Non

Fièvre : Oui Non

Anorexie : Oui Non

Amaigrissement : Oui Non

Examen physique :**Examen général:**

TA :/..... élevé normale

T°=..... FC :..... FR :.....

Poids :.....Kg (DS) Taille :..... cm (DS)

Conjonctives : (0) Normo colorées (1) décolorées

Sd dysmorphique : oui Non

Examen abdominal :

Distension abdominale : oui non

CVC : oui non

Masse abdominale oui non siège :.....

Dimensions :.....

Hépatomégalie : oui non

Contact lombaire : oui non

Sensibilité abdominale : oui non

Globe vésical : oui non

Orifices herniaires : libres hernie siège :.....

Examen pleuro pulmonaire :

Déformation thoracique : oui non

Masse : oui non siège:..... Dimensions :.....

Détresse respiratoire : oui non

Syndrome d'épanchement liquidien : oui non

Syndrome d'épanchement aérien : oui non

Examen cardiovasculaire :

Pouls : réguliers irréguliers

Souffle cardiaque : oui non

Turgescence spontanée des veines jugulaires : oui non

OMI : oui non

Examen neurologique :

Déficit moteur : oui non

Déficit sensitif : oui non

Troubles sphinctériens : oui non

ROT : présents normaux vifs (2) abolis

Paires crâniennes : intacts atteinte d'un nerf crânien

Examen des OGE :

Normal

Ambigüité sexuelle

Aires ganglionnaires :

Libres ADP siège :.....

Les malformations :

Non Oui

Reste de l'examen clinique :.....
.....**Imagerie**➤ **ASP** : Non faite faite

Normale

Calcifications refoulement de clartés digestives

➤ **Rx thorax** : Non faite faite

Normale

Métastases siège

➤ **Echographie abdominale** : Oui Non

Métastases hépatiques : Oui Non

Description du Néphroblastome :

+siège : unilatéral

Bilatéral

➤ Rein droit

➤ Rein gauche

❖ Pole sup

❖ Pole inf.

❖ Pole medio rénale

+ Taille

+ Nécrose : Oui Non

+Envahissement de la veine cave inferieure : Oui Non

+Envahissement des veines rénales : Oui Non

.....
➤ **TDM** : Oui Non TAP : Oui Non

Siège de la tumeur :Taille :.....

Extension locale :..... Nécrose.....

+Envahissement de la veine cave inferieure : Oui (0) Non

+Envahissement des veines rénales : Oui (0) Non

Localisations secondaire :

Métastases hépatiques : Oui Non

❖ Siège :

❖ Nombre :

❖ Taille :

Métastase pulmonaire : Oui Non

❖ Siège :

❖ Nombre :

❖ Taille :

Autres :

BIOLOGIE :

- NFS : HB : PLQ : GB : PNN :
- Ionogramme sanguin : Na+ : K+ : Urée : Créatinine :
- Calcémie : Glycémie : Protidémie : Albuminémie :
- acide urique : ALAT : ASAT : BILT : BILC :
- PAL : GGT :
- TP : TCA :
- catécholamines urinaires : VMA : HVA : dopamine :
- VMA/HVA :
- BHCG : AFP :
- LDH :
- ECBU :
- COMPTE D'ADDIS

TRAITEMENT**Chimiothérapie :**

Protocole:.....

Date du début du traitement :.....

❖ Chimiothérapie pré op : faite non faite

❖ Evaluation pré opératoire par :

Echographie

TDM

- Pourcentage de réduction
- Métastases pulmonaires :

✓ Absente

✓ Présente : Nombre:.....

Chirurgie :

• Voie d'abord:.....

• Exploration chirurgicale :.....

• Geste réalisé :.....

• Stade chirurgical.....

Anapath de la pièce opératoire :**Protocole de chimiothérapie postopératoire :.....**

Stadification postopératoire:.....

Radiothérapie :

Faite non faite

Doses :.....

- Dose totale :.....
- Fractionnement :.....
- Etalement :.....

Technique : 3D IMRT

Toxicité : aigue : oui non

si oui : type :.....

Chronique : oui non

si oui : type :...

Evolution

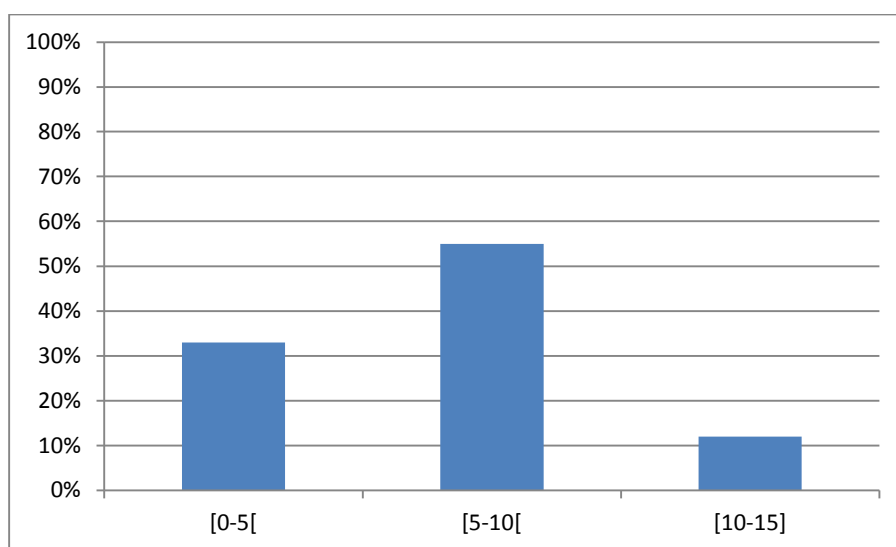
- Guérison : oui non
- Rémission : complète partielle
- Rechute : précoce tardive siège :.....
- Complications
- Reprise chirurgicale
- Décès
- perdu de vu : oui non
- abandon thérapeutique : oui non
- date de fin de TTT :.....
- délai entre la consultation ou hospitalisation chez nous et le début du traitement :.....
- délai entre la fin de la dernière cure pré opératoire et la chirurgie:.....
- délai entre la chirurgie et le résultat Anapath :.....
- Recul.....

RESULTATS

I. Données épidémiologiques

1. Age

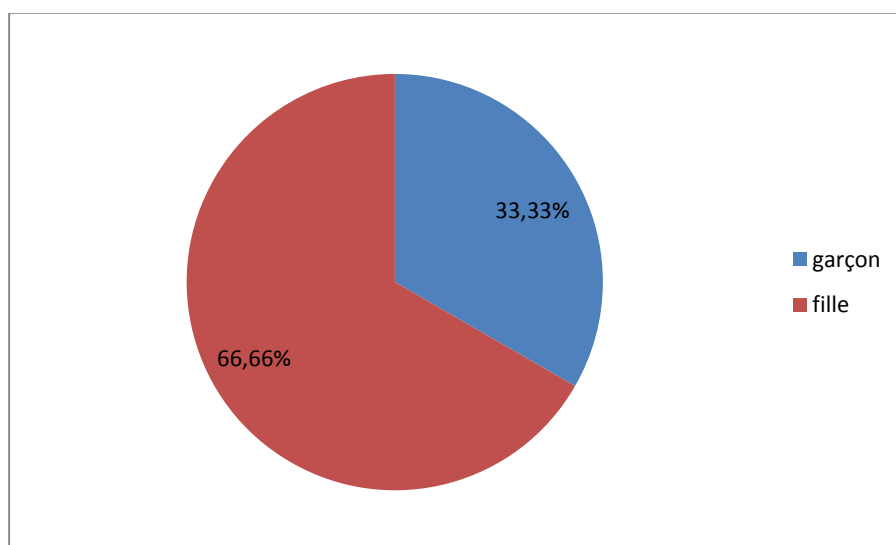
L'âge moyen des patients était de 6 ans avec des extrémités allant de 1 an à 15 ans, la répartition en tranche d'âge est représentée dans le graphique 1



Graphique 1 : répartition par tranche d'âge

2. Sexe

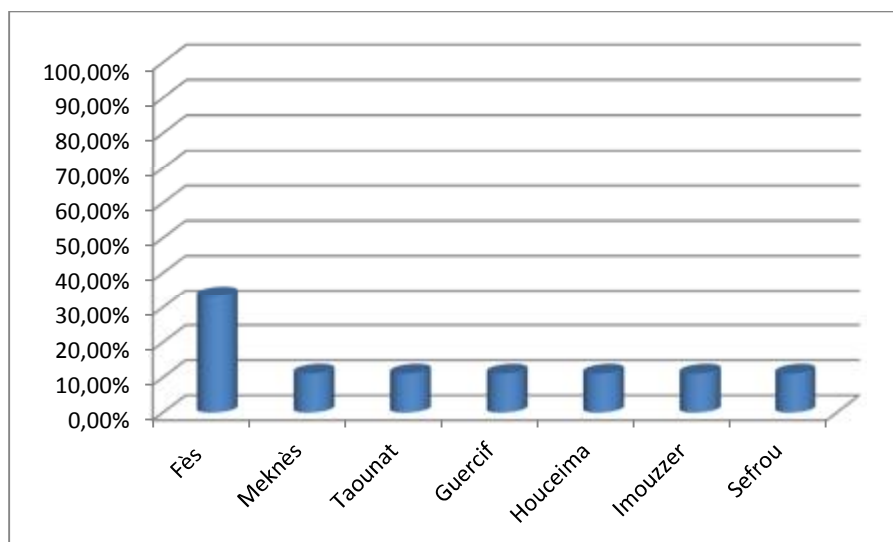
Nous avons noté une discrète prédominance féminine avec 6 filles pour 3 garçons.



Graphique 2: répartition des malades selon le sexe

3. origine géographique

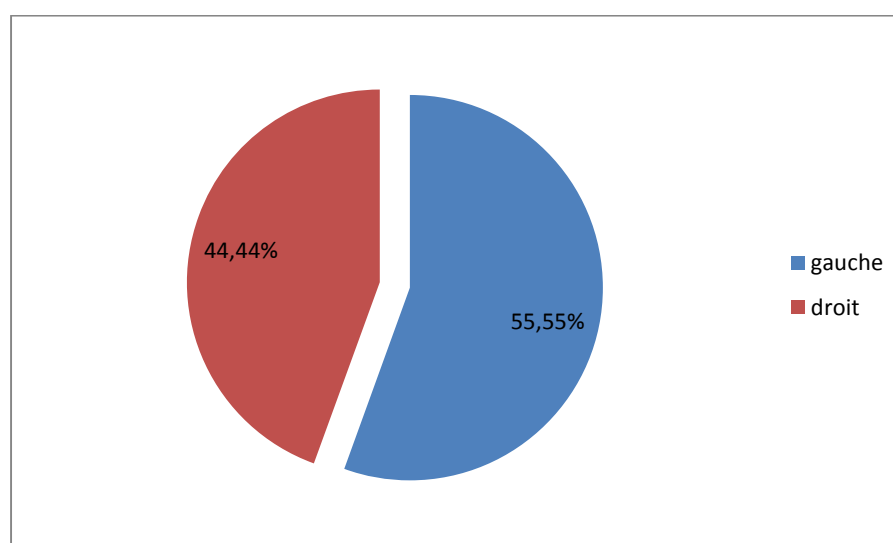
Les patients issus de la région de Fès sont majoritaires et ils représentent 33,33% des cas, ceux qui proviennent de la ville de Meknès, Taounat, Guercif, Houceima, Imouzzet et Séfrou représentent 11.11% pour chacune.



Graphique 3: répartition des malades selon l'origine géographique.

4. Le côté atteint

Le néphroblastome était du côté gauche chez 5 malades, et à droite chez 4 malades.



Graphique 4: répartition des malades selon le coté atteint.

II. données cliniques

1. durée d'évolution des symptômes

Le délai entre l'apparition des manifestations cliniques et la première consultation variait entre 1 mois et 6 mois.

2. Signes d'appel

La distension abdominale représentait le motif de consultation le plus fréquent (77.77%). Les douleurs abdominales sont retrouvées chez 2 patients (22.22%) ainsi que l'hématurie macroscopique. L'altération de l'état général est notée chez 3 patients soit 33.33% des cas. La fièvre est retrouvée chez 6 patients soit 66.66% des cas. Les troubles digestifs (nausées, vomissement) sont retrouvés chez un patient soit 11.11% des cas

Tableau 1:répartition des malades selon les signes cliniques révélateurs

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Distension abdominale	7	77.77%
Douleur abdominale	2	22.22%
Altération de l'état général	3	33.33%
Signes digestifs	1	11.11%
Fièvre	6	66.66%
Hématurie macroscopique	2	22.22%

3. Examen clinique

a. Examen général

L'examen général a trouvé un état général altéré chez 6 patients (66.66%), et un assez bon état général dans le reste des cas (33.33%). La pâleur cutanéomuqueuse est retrouvée chez 2 patients (22.22%). Aucun syndrome dysmorphique n'a été noté.

b. Examen abdominal

Il a objectivé une énorme masse abdominale avec distension abdominale chez les 9 patients (100%), une hépatomégalie chez 2 patients (22.22%) et une sensibilité abdominale chez 4 patients (44.44%). Le contact lombaire est retrouvé chez 5 patients soit 55.55% des cas.

c. Examen pleuro pulmonaire

L'examen pleuro pulmonaire est revenu normal chez tous les patients.

d. Examen cardio vasculaire

L'examen cardio vasculaire est revenu normal chez 8 patients, alors que l'hypertension artérielle était retrouvée chez 1 patient soit 11.11 % des cas.

e. Examen des aires ganglionnaires

L'examen a révélé des adénopathies inguinales et cervicales chez un patient soit 11.11% des cas

f. Examen des organes génitaux externes

L'examen des organes génitaux externes n'a noté aucune anomalies chez les patients notamment pas d'ambigüité sexuelle.

III. Données para cliniques

1. Bilan biologique

Les 9 patients ont bénéficié d'un bilan qui est revenu normal notamment la NFS, la fonction rénale, les catécholamines pour éliminer un neuroblastome, la sérologie virale dans le cadre du bilan pré-chimiothérapie

2. La radiographie pulmonaire

Elle a été demandée chez tous les patients, elle permet de détecter des métastases pulmonaires.

La radiographie pulmonaire de face a objectivé des opacités multiples bilatérales chez 3 patients soit 33.33% des cas.

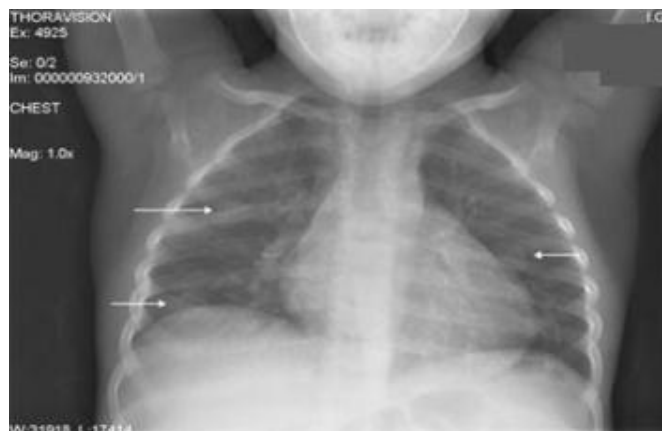


Figure 6: Radiographie thoracique de face montrant des nodules pulmonaires. (CHU

Hassan II)

3. La radiographie de l'abdomen sans préparation

Elle a été demandée chez tous les patients.

Elle a objectivé un refoulement des clartés digestives chez 3 patients soit 33.33% des cas.

4. L'échographie abdominale

Elle reste l'examen radiologique de 1^{ère} intention en matière de masse abdominale, elle a été demandée chez tous les patients. Elle a objectivé un néphroblastome droit chez 4 patients soit 44.44% des cas, et à gauche chez 5 patients soit 55.55% des cas, avec absence d'envahissement de la VCI et des veines rénales. Elle a mis en évidence un nodule hépatique hypoéchogène chez 2 patients soit 22.22% des cas.

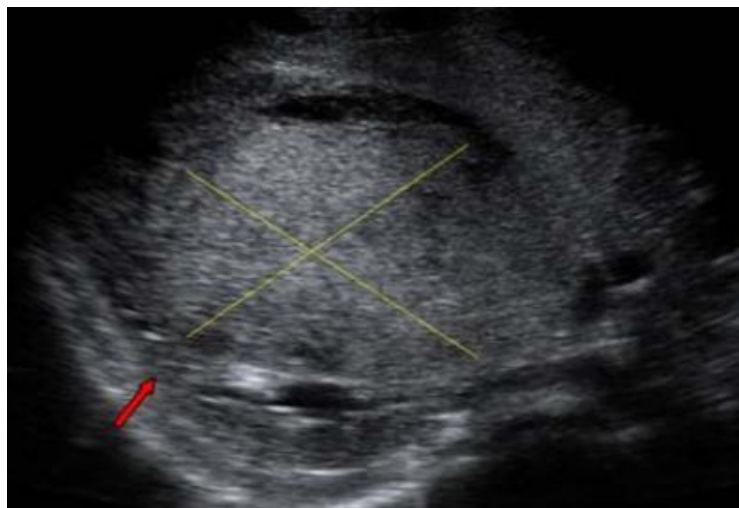


Figure 7: L'échographie abdominale montre une masse tissulaire rétro-péritonéale aux dépens du rein droit. Cette masse d'écho structure hétérogène entourée d'une languette de parenchyme: Signe de l'éperon (flèche). (CHU Hassan II)

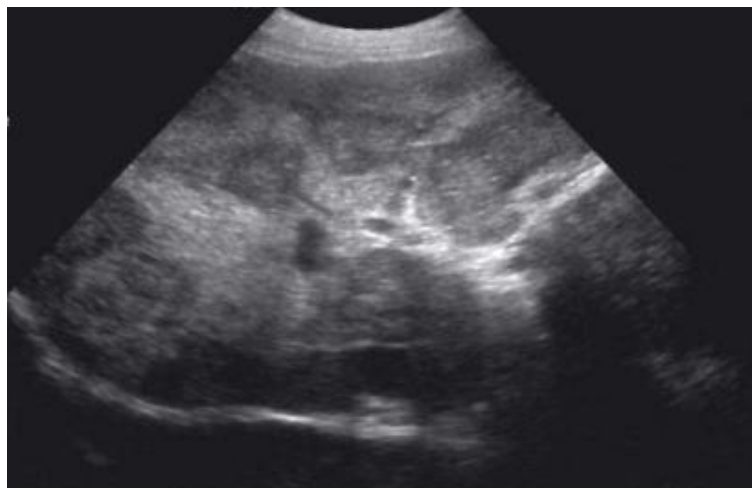


Figure 8: Echographie abdominale révélant des métastases hépatiques d'un néphroblastome. (CHU Hassan II)

5. La tomodensitométrie

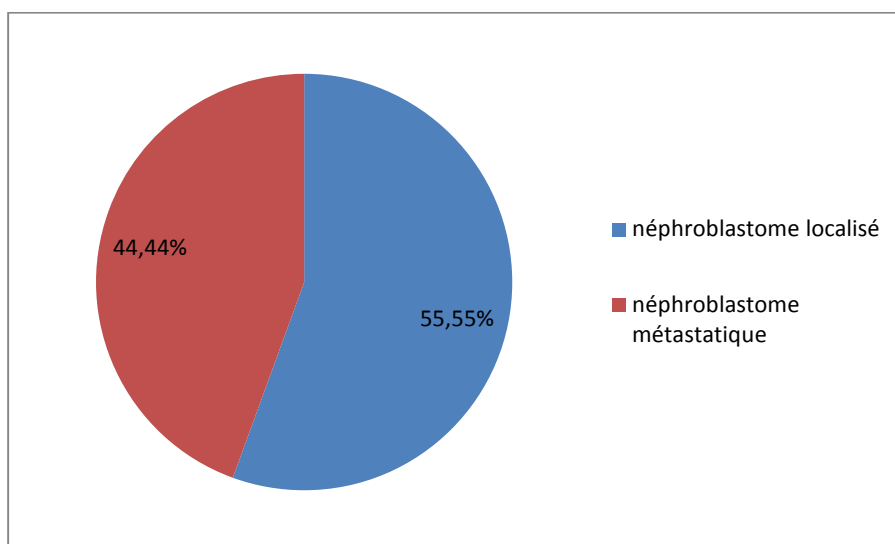
Elle a été demandée chez tous les patients, permettant ainsi de confirmer le diagnostic du néphroblastome, de préciser son siège, sa taille et ses rapports.

La TDM abdomino-pelvienne a mis en évidence un néphroblastome droit chez 4 malades soit 44.44 % des cas, dont le plus grand mesurant 140*140*160mm, et 5 cas de néphroblastome gauche soit 55.55% des cas dont le plus grand mesurant 170*75*144mm. Elle avait objectivé une extension locorégionale chez 3 patients soit 33.33% avec envahissement de la VCI chez 1 patients soit 11.11% des cas, et les veines rénales chez 3 patients soit 33.33% des cas. Elle a mis en évidence des métastases hépatiques dans 33.33% des cas.

Elle a objectivé un épanchement intra-péritonéal de faible chez 1 patient soit 11.11 % avec la présence d'adénopathies profondes chez 22.22% des cas. Elle a mis en évidence un néphroblastome siégeant au niveau du pôle supérieur chez 4 patients (44.44% des cas) et au niveau médio-rénal dans 2 cas (22.22% des cas) et au niveau du pôle inférieur chez 3 cas (33.33% des cas).

La TDM thoracique a mis en évidence des micronodules pulmonaires diffus au niveau des 2 champs chez 3 patients soit 33.33% des cas.

5 patients ont été classés néphroblastome stade localisé non métastatique, et 4 patients ont été classés néphroblastome stade IV vu les métastases pulmonaires et hépatiques.



Graphique 5: pourcentage de néphroblastome localisé et métastatique.

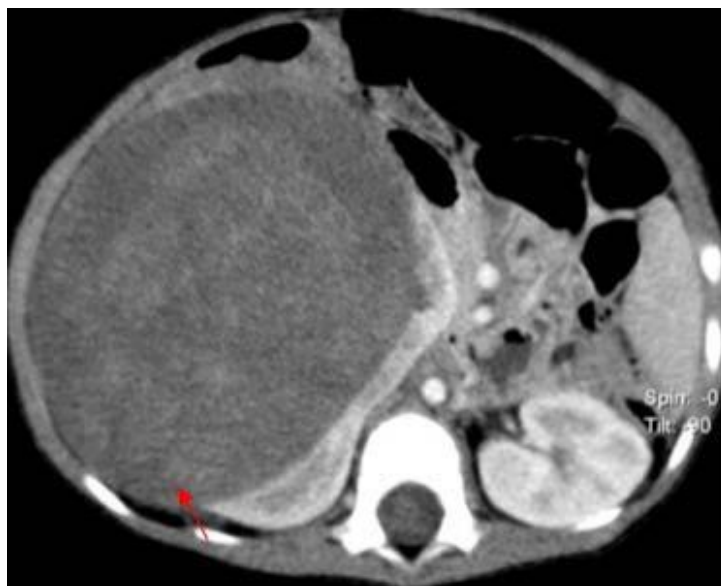


Figure 9: Masse hypo dense rehaussée de façon hétérogène au dépend du rein droit (Signe de l'éperon) (flèche) refoulant les cavités calicielles supérieures qui sont dilatées et les anses intestinales : Néphroblastome droit (CHU Hassan II)

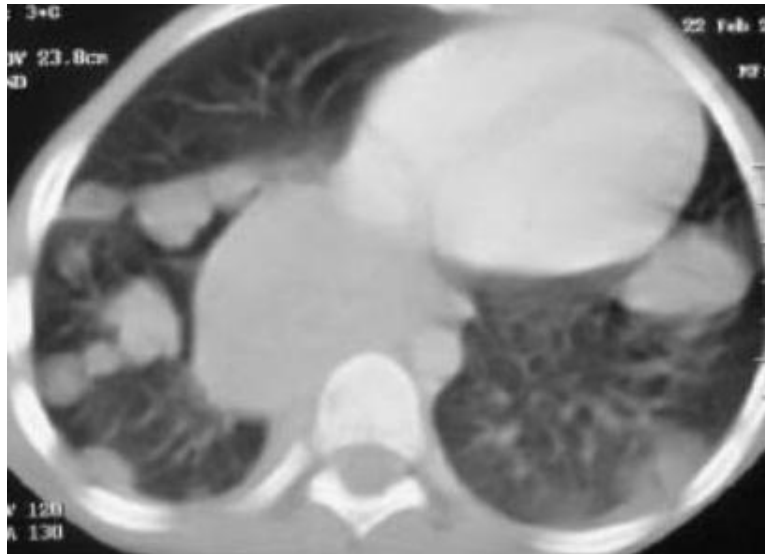


Figure 10: TDM thoracique révélant des métastases pulmonaires d'un néphroblastome (CHU Hassan II)

6. L'IRM abdominale

Elle n'a été demandée chez aucun de nos malades, vu que l'échographie et la TDM abdominale étaient suffisantes pour décrire la tumeur.

IV. Données thérapeutiques

1. Chimiothérapie préopératoire

Elle a été administrée chez tous les patients selon le protocole GFA nephro 2005 (Annexe I). La réponse clinique et radiologique étaient bonne lors de l'évaluation qui a été faite juste avant la chirurgie par une TDM TAP chez tous les patients.

Le délai entre la chirurgie et la dernière cure de chimiothérapie a varié entre 07 jours et 31 jours avec une moyenne de 11 jours

Tableau 2: délai entre la dernière cure de chimio et la chirurgie

Délai entre la dernière cure et la chirurgie	Nombre des patients
A 7 jours	1 patient
Entre 7 et 16 jours	4 patients
Entre 16 et 22 jours	3 patients
Entre 22 et 31 jours	1 patient

2. La chirurgie

Tous les malades ont bénéficié d'une urétéro-néphrectomie totale élargie (UNTE) (figure 11), la procédure chirurgicale s'est faite selon les normes :

- Incision transversale sus-ombilicale du côté de la tumeur.
- Dissection prudente de la masse
- Ligature du pédicule rénal, artère la première
- Urétéronéphrécomie
- La surrénale est enlevée quand la tumeur siège au niveau du pôle supérieure.

- Recherche et exérèse des adénopathies locorégionales
- Vérification de l'hémostase
- Péritonisation et fermeture sans drainage

Il est à noter que nous avons eu 2 cas de rupture tumorale peropératoire soit 22.22% des cas.



Figure 11: Pièce opératoire de néphrectomie (Service de chirurgie pédiatrique I- CHU Hassan II Fès)

3. Résultats anatomopathologiques

Les pièces opératoires ont été envoyées à l'anatomopathologie et ont été étudiées selon les recommandations de la SIOP (**Annexe II**). La classification par stade est déterminée après l'intervention chirurgicale, en fonction du compte rendu opératoire et anatomopathologique. La stadification utilisée est celle de la SIOP.

Dans les 20 dernières années, les 2 groupes coopérateurs, SIOP et NWTS, ont précisé les sous-types histologiques. Le groupe SIOP distingue 3 groupes pronostiques pour adapter le traitement postopératoire.

Dans notre série, l'étude anatomopathologique des pièces de néphrectomie a confirmé le diagnostic de néphroblastome dans tous les cas

La classification selon les stades :

- Stade I : 0 cas (0%)
- Stade II : 0 cas (0%)
- Stade III : 5 cas (55.55%)

La classification histologique :

- Bas risque : 0 cas (0%)
- Risque intermédiaire : 5 cas (55.55%)
- Haut risque : 4 cas (44.44%) dont 2 cas de type blastémateux, un cas rhabdoïde et un cas anaplasique

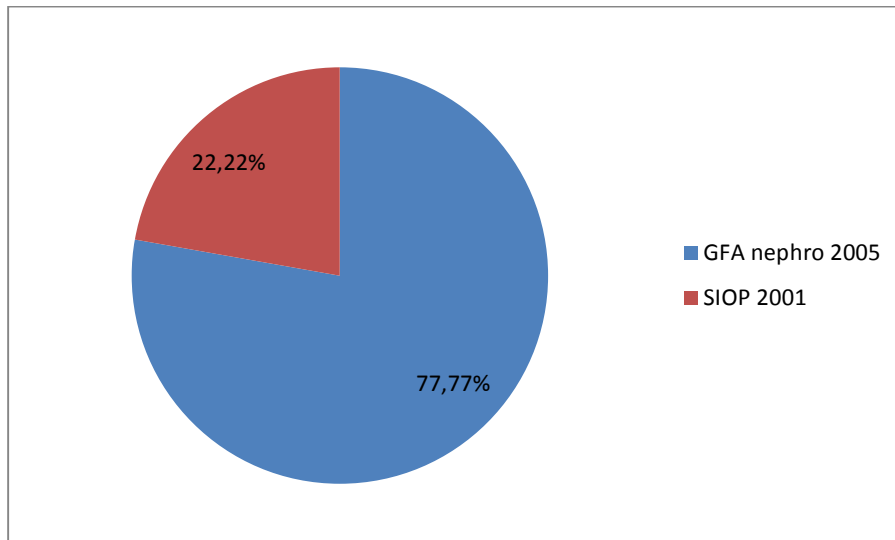
Tableau 3: Répartition des types histologiques en fonction des stades

	Stade I	Stade II	Stade III	Total
Bas risque	0	0	0	0
Risque intermédiaire	0	0	2	2
Haut risque	0	0	3	3
Total	0	0	5	5

Parmi les 4 cas métastatiques (stade IV), 3 cas étaient de risque intermédiaire et 1 cas de haut risque type blastémateux.

4. Chimiothérapie post opératoire

Elle a été administrée chez tous les malades opérés ,7 patients ont reçu une chimiothérapie post-opératoire selon le protocole GFA nephro 2005 (**annexe I**) et 2 patients selon le protocole SIOP 2001.



Graphique 6: répartition des malades selon le protocole de la chimiothérapie post opératoire

5. la radiothérapie

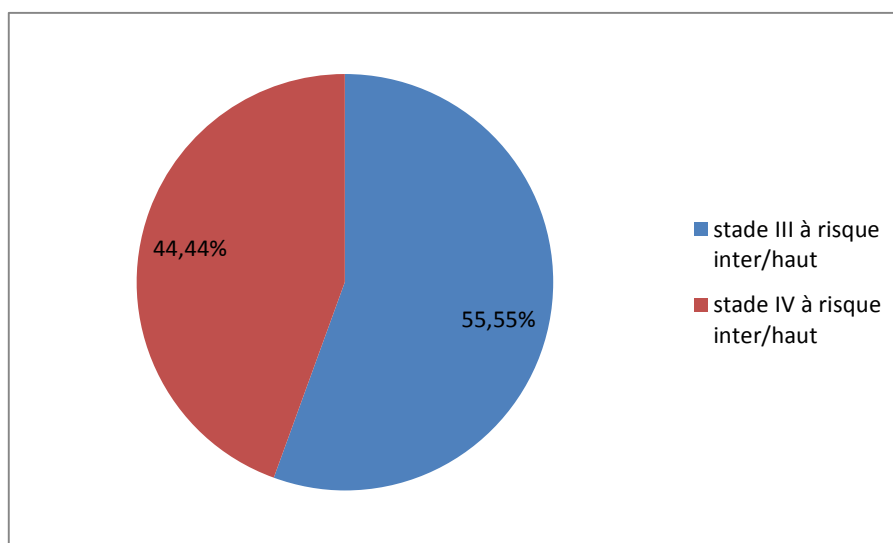
Tous les patients ont bénéficié d'une radiothérapie

a. Appareil et énergie

La radiothérapie a été délivrée par des photons à haute énergie, 100% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

b. Indications de radiothérapie

Les indications retenues pour la radiothérapie locorégionale postopératoire étaient le groupe à haut risque de stade III chez 3 patients soit 33.33% des cas, le stade III à risque intermédiaire chez 2 patients soit 22.22 % des cas, le stade IV à haut risque dans 11.11% des cas et le stade IV de risque intermédiaire chez 3 patients soit 33.33% des cas.



Graphique 7: répartition des patients selon les indications de la RTH

c. Délai chirurgie–radiothérapie

Le délai médian entre la chirurgie et la radiothérapie était de 25 jours [20 et 35].

d. Site de la radiothérapie

Les sites qui ont été irradiés étaient les flancs chez 4 patients soit 44.44% des cas, l'abdomen entier chez 5 patients soit 55.55% des cas vu la rupture peropératoire de la tumeur chez 2 patients et les métastases hépatiques chez 3 patients.

Le poumon entier chez 2 patients soit 22.22% des cas qui avaient des métastases pulmonaires

Tableau 4: répartition des patients selon le site d'irradiation :

Site d'irradiation	Nombre de patients	Pourcentage
Flancs	4	44.44%
Abdomen entier	5	55.55%
Poumon entier	2	22.22%

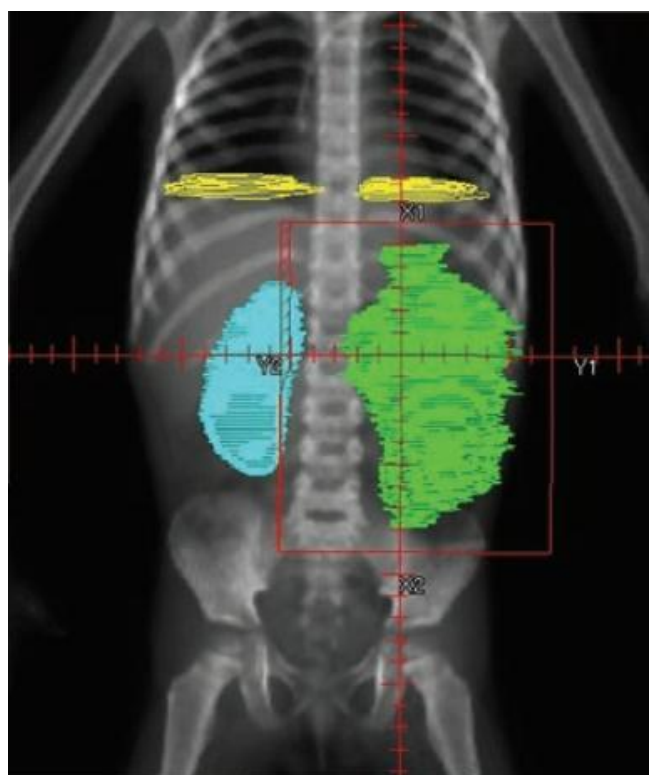


Figure 12: irradiation du flanc gauche



Figure 13: irradiation des deux champs pulmonaires

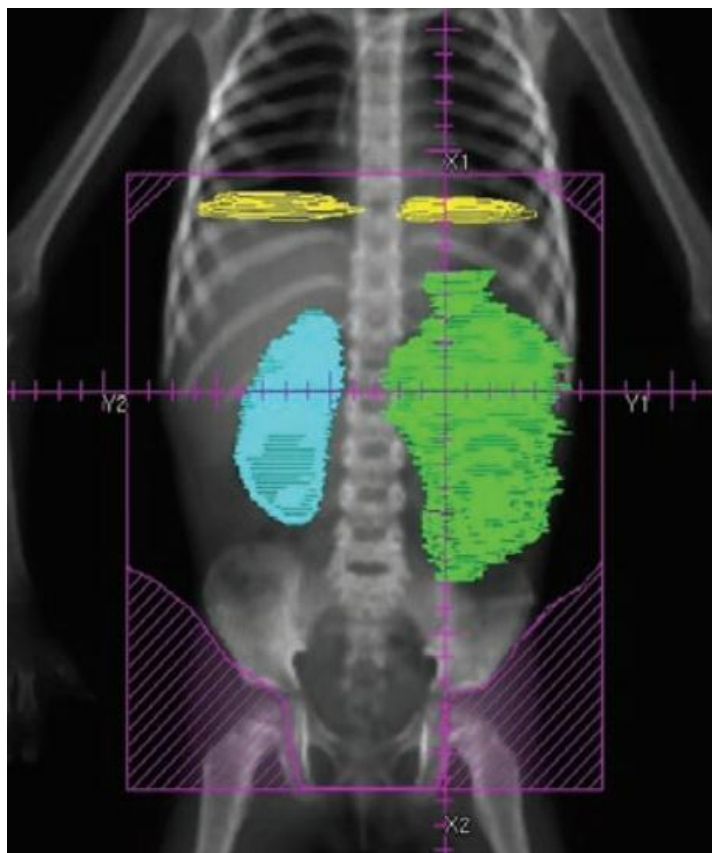


Figure 14: irradiation abdominale (néphroblastome gauche)

e. Dose totale

La dose totale moyenne était 12.6 GY avec des extrémités allant de 10.5 GY à 21 GY

Les critères de bonne couverture imposent pour les organes à irradier que 95 % de la dose prescrite soit délivrée dans 95 % du volume à irradier sans dépasser 107 % de cette dose.

f. Dose par fraction

Une fraction quotidienne de 1.5 GY a été délivrée chez 5 patients soit 55.55 % des cas (pour l'irradiation de l'abdomen entier) et 1.8 GY chez 4 patients soit 44.44% des cas (pour l'irradiation du flanc correspondant à la tumeur).

3 patients soit 33.33% des cas ont bénéficié d'une fraction quotidienne de 1.5 GY (pour l'irradiation bi pulmonaire).

g. Etalement

L'étalement moyen était 13.3 jours allant de 8 à 22 jours.

V. Complications thérapeutiques

Les ionisations créées par l'irradiation entraînent des altérations de l'ADN nucléaire dont certaines induisent la mort cellulaire (plus souvent par impossibilité de réplifications), mais d'autres lésions peuvent être réparées par le jeu des systèmes enzymatiques spécifiques.

Lorsque le traitement est étalé ou si le nombre des séances est augmenté, la réparation des radiolésions est augmentée. Ainsi la tolérance des tissus sains peut être améliorée en augmentant l'effet différentiel.

1. Complications précoces

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

a. Mal de rayon :

Il survient précocement, dès la 1ère séance de radiothérapie et constitue un motif fréquent d'arrêt du traitement, d'où la nécessité de rassurer les malades et de prévenir ce mal en utilisant des anxiolytiques et des antiémétiques.

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

b. Réactions hématologiques :

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

L'anémie a été observé chez 2 patients soit 22.22% des cas.

La thrombopénie a été notée chez un seul patient.

c. Réactions locorégionales :**c.1: Réactions cutanées**

Dans notre série, aucune réaction cutanée n'a été objectivée y compris la radiodermite

2. Complications tardives

Les complications tardives ont été sous-estimées dans notre étude.

a. Complications digestives :

Dans notre série, aucun patient n'a présenté de complications digestives.

b. Complications respiratoires

Dans notre série, aucune complication respiratoire n'a été objectivée.

VI. Evolution

1. Rémission complète maintenue

La rémission complète a été maintenue chez 5 patients soit 55.55% des cas avec un recul compris entre 6 mois et 2 ans.

2. Rémission incomplète

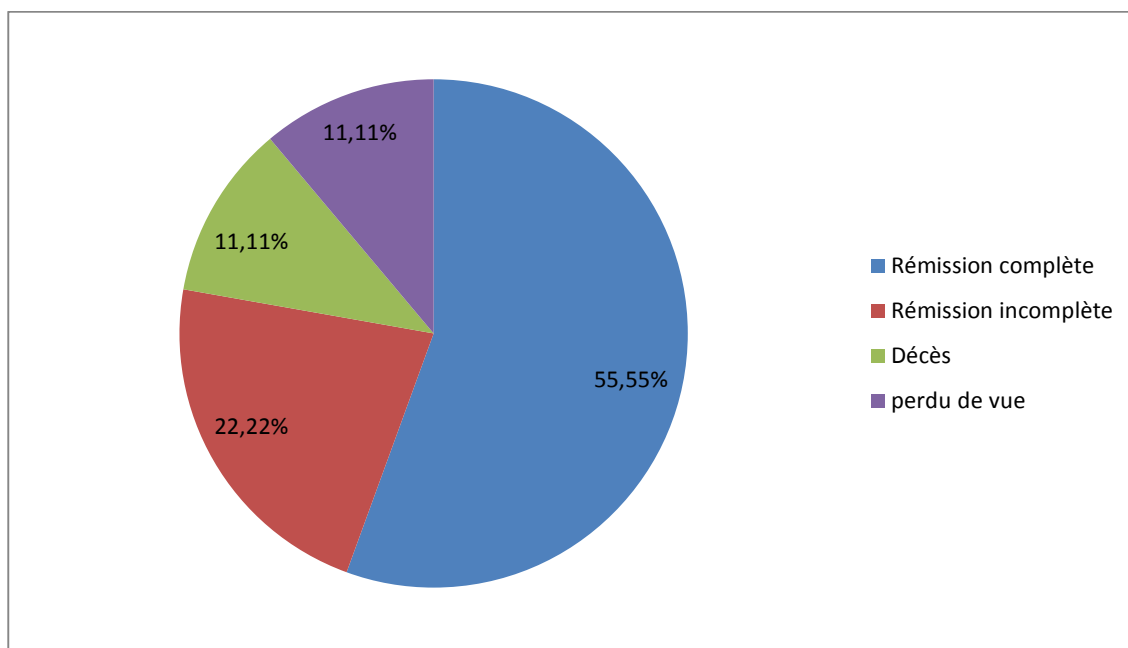
2 patients sont en rémission incomplète, toujours sous chimiothérapie post opératoire soit 22.22% des cas.

3. Décès

Dans notre série 1 patient est décédé suite à un choc septique.

4. Perdu de vue

Dans notre série un patient a été perdu de vue juste après la fin de la radiothérapie.



Graphique 8: répartition des patients selon l'évolution

DISCUSSION

I. Généralité sur le néphroblastome

1. Etude épidémiologique [11-12-13-14]

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est une tumeur maligne du rein développée aux dépens du tissu rénal embryonnaire et quasi spécifique de l'enfant. Il s'agit de la tumeur maligne du rein la plus fréquente chez l'enfant (plus de 90% des tumeurs du rein chez l'enfant et environ 5 à 14% des cancers de l'enfant). Bien que cette tumeur embryonnaire porte le nom de Wilms qui en a fait une description clinique en 1899, c'est Rance qui l'a documenté en premier en 1814. Le néphroblastome occupe le 4ème rang des affections malignes rencontrées chez l'enfant après les leucémies, les lymphomes et les tumeurs cérébrales. Il touche principalement les enfants de 1 à 5 ans avec un pic entre 2 et 3 ans.

Le néphroblastome est le plus souvent unilatéral et uni focal (88 %). Les tumeurs bilatérales et/ou multifocales sont associées à la présence dans le rein de résidus néphrogéniques embryonnaires (néphroblastomatose), et leur survenue peut alors être asynchrone dans un tiers des cas. Dans les statistiques de la Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP), le sex-ratio révèle un léger excès chez les filles : 0,89/1. L'atteinte des filles représente 52,6 % des cas totaux.

Selon les données fournies par les registres disponibles en Europe et en Amérique du Nord, l'incidence du néphroblastome ne s'est pas modifiée au cours des dernières décennies. Il est même relativement stable à travers les différentes régions géographiques du globe (5 à 10 cas par million d'enfants de moins de 15 ans et par an). Le diagnostic clinique du néphroblastome est le plus souvent facile. Son évolution sans traitement est rapide et sévère. Son pronostic est bon grâce aux progrès considérables réalisés dans sa prise en charge. Le nombre de nouveaux cas par an en Europe, Australie et Amérique du Nord est estimé à environ 7 cas / million

d'enfants, âgés de 0 à 15 ans. Il touche donc un enfant pour 10 000 naissances. Ces chiffres ne semblent pas avoir variés au cours des quarante dernières années. Le nombre de nouveaux cas de néphroblastome est plus faible dans les populations d'Asie comme le Japon, l'Inde ou Singapour, mais aussi chez les migrants de même origine ethnique. En revanche il est augmenté en Scandinavie et chez tous les enfants originaires d'Afrique noire, d'Amérique du Nord et du Brésil. Au Maroc, les seuls chiffres rapportés sont 380 cas en 17 ans (1983–2000) pour le CHU de Rabat et 180 cas en 22 ans (1978–2000) dans le seul service de chirurgie pédiatrique du CHU de Casablanca. Dans une étude réalisée Au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès ; durant 3 ans et 3 mois ; 34 cas de néphroblastome ont été identifiés soit 8,9%, ce qui correspond à un cas pour 11 malades. [15]

Nous avons répertorié dans la littérature 121 cas qui ont été pris en charge dans des services de radiothérapie :

K.LAHMER a rapporté 30 cas en Algérie (ORAN) traités au cours d'une période de 8 ans [98]

S.TOUHEM a rapporté 42 cas en Algérie (CHU de BENBADIS) entre janvier 1995 et décembre 2007 [16]

A.NAIM : a rapporté 14 cas au CHU IBN ROCHD CASABLANCA entre janvier 2008 et décembre 2010 [99]

A.LANDOLSI : a rapporté 35 cas en Tunisie traités au cours d'une période de 8 ans entre 1991 et 1999 [100]

Dans notre étude, il y avait 6 filles et 3 garçons, on a retrouvé un âge moyen de 6 ans, avec des extrêmes de 1 an et 15 ans, et prédominance du côté gauche atteint. (janvier 2012–janvier 2018)

Tableau 5: l'âge et la prédominance selon les auteurs

Auteur	Pays	Nombre de cas	Age moyen	Prédominance
K.LAHMER	Algérie (ORAN)	30	4.5 (1-9)	Féminine
S.TOUHEM	Algérie (benbadis)	42	4 (1-14)	Masculine
A.NAIM	Maroc (chu ibn rochd)	14	3.5 (1-10)	- sexe ratio : 1
A.LANDOLSI	TUNISIE	35	3.5 (3-14)	Masculine
Notre série	Service de radiothérapie (CHU HASSAN II FES)	9	6 (1-15)	Féminine

2. Facteurs prédisposants : [17-18-19-20-21]

Le développement de cette tumeur est déterminé par des anomalies (au sein des cellules tumorales) d'une famille de gènes suppresseurs de tumeur WT portés par le chromosome 11 qui contrôle la différenciation du rein au stade embryonnaire.

Les néphroblastomes sont le plus souvent sporadiques. Néanmoins, dans 10 % des cas, le néphroblastome est associé à des malformations congénitales à savoir:

- Génito-urinaires: qui sont vues dans 5 % des néphroblastomes. Il peut s'agir de cryptorchidie, d'hypospadias, de duplication rénale, de rein en fer à cheval ou d'ambiguïté sexuelle de degré variable
- L'aniridie qui est présente dans 1% des néphroblastomes. Environ 33% des enfants aniridiques développent un néphroblastome
- L'hémi-hypertrophie d'un segment corporel ou d'un hémicorps entier qui est observée dans 2% des cas de néphroblastome
- D'autres anomalies plus rares qui ont aussi été notées comme la microcéphalie, le retard mental, le cartilage mou et mal ourlé de l'oreille, la cataracte congénitale, les nævi pigmentaires ou vasculaires et des anomalies septales cardiaques

Plusieurs syndromes malformatifs sont associés à un risque plus élevé de développer un néphroblastome. Ces syndromes peuvent être classés en syndrome sans macrosomie ou hyper croissance (WAGR, Denys– Drash) ou avec macrosomie (Beckwith–Wiedemann, Sotos, Perlman, Simpson–Golabi–Behmel).

En cas d'anomalies associées, l'âge de survenue est plus précoce.

Une surveillance systématique et régulière tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 6 ans est recommandée ; il ne faut pas cependant sous-évaluer les répercussions psychologiques significatives sur les parents.

Les formes familiales : sont très rares (1%), ont un âge de survenue à peine plus précoce que les formes sporadiques et ne comportent pas plus de formes bilatérales ni plus d'associations à des malformations congénitales.

La prédisposition familiale au néphroblastome est liée à deux gènes de localisation différente : FWT1 en 17q12 et FWT2 en 19q13.

Les néphroblastomes « totalement » sporadiques ne sont ni familiaux, ni survenant dans un contexte de malformation ou de syndrome de prédisposition et représentent plus de 90% des cas de néphroblastome.

Les gènes impliqués dans le néphroblastome sporadique sont: 11p13 (WT1); 11p15.5(WT2) ; 16q ; 1q ; et 17 p.

Différentes anomalies génétiques somatiques ont été décrites dans le néphroblastome. Le gène WT1 joue un rôle primordial dans le développement du rein fœtal, et des mutations somatiques du gène WT1 sont observées dans 5 à 10% des néphroblastomes sporadiques. Ces altérations du gène WT1 sont souvent associées à des mutations activatrices de la bêta-catenine qui est impliquée dans la voie de signalisation WNT, également importante dans le développement du rein fœtal.

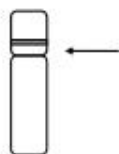
Néanmoins, dans la majorité des cas de néphroblastome, les altérations génétiques sous-jacentes restent inconnues.

Tableau 6: Syndromes malformatifs associés au néphroblastome

syndrome	Clinique	Génétique locus (gène)	Risque tumoral
WAGR	Tumeur de wilms Aniridie Anomalies génito-urinaires Retard mental	11p13 (WT1, facteur de transcription et gène suppresseur de tumeur). Délétion constitutionnelle.	Environ 40%
Denys-Drash	Ambiguïté sexuelle Glomérulopathie par sclérose mésangiale néphroblastome	11p13 (WT1 : facteur de transcription et gène suppresseur de tumeur). Mutation ponctuelle constitutionnelle	>30%
Aniridie isolée		11p13 (PAX8)	
Beckwith Wiedemann	viscéromégalie omphalocèle macroglossie hémihypertrophie hypoglycémie néonatale	11p15.5 (gènes candidats : IGF2, H19, KCNQ10T1), 2 domaines de gènes soumis à un contrôle de l'expression par l'empreinte parentale. Altérations épigénétiques.	5-10%
Sotos	Macrosomie Macrocranie Anomalies cérébrales (risque tumoral : tumeurs lymphohématogènes, néphroblastome)	5q35 (NSD1, nuclear receptor binding SET domain protein 1) Délétions, mutations	4%
Simpson-Golabi-Behmel	Macrosomie Anomalies viscérales, Anomalies squelettiques, néphroblastome.	Xq26 (GPC3, glypican 3) : Protéoglycane ayant une interaction avec IGFII Délétions, mutations	
Perlman	Macrosomie, cryptorchidie, anomalie faciales, dysplasie rénale, néphroblastome.		

Le syndrome WAGR

Région du gène WT1

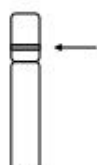


Chromosome 11 normal

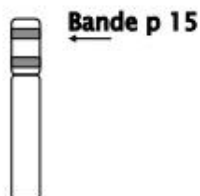
absence du gène WT1



chromosome 11 dans le syndrome WAGR

Le syndrome de Denys-Drash

mutation dans le gène WT1

Le syndrome de Beckwith-Wiedemann

Chromosome 11

Figure 15: Syndromes de prédisposition au Néphroblastome. [15]

Au total :

L'enfant porteur d'un néphroblastome est le plus souvent un cas unique dans une famille et ne présente aucune malformation congénitale particulière. Le risque d'avoir un autre enfant atteint est proche de zéro. Dans le cas de syndrome malformatif, une étude génétique familiale peut être entreprise afin d'évaluer le risque qu'un autre enfant soit atteint. Il n'est pas encore possible d'apporter une réponse à toutes les situations. Une meilleure compréhension des processus génétiques permettra de progresser dans le diagnostic, peut-être dans le traitement des quelques formes graves, et essentiellement dans le conseil génétique.

3. Etude clinique [22–23]

a. Signes d'appel

La symptomatologie se réduit presque toujours à une masse abdominale isolée, augmentant progressivement de volume, découverte souvent par les parents lors du bain ou des jeux, parfois lors d'un examen systématique, chez un enfant avec un état général conservé.

La masse se présente sous forme d'une voussure au niveau du flanc, dépassant ou non la ligne médiane et pouvant descendre jusqu'à la fosse iliaque plus rarement, on peut trouver :

- Une hématurie microscopique ou macroscopique (20% des cas)
- Une HTA peut être observée, qui est secondaire à la libération par la tumeur d'une substance rénine-like ou à la compression du pédicule rénal par une volumineuse tumeur.
- Un tableau de fissuration voire de rupture tumorale avec abdomen aigu et déglobulisation mènent au diagnostic.
- Une varicocèle surtout à gauche en cas d'extension tumorale dans la veine rénale et dans la veine cave inférieure, une hépatomégalie par obstruction des veines sus hépatiques.

Le dépistage et la découverte du néphroblastome au cours de la surveillance des malades à risque présentant une malformation associée reste possible mais très rare

Dans notre série, La distension abdominale représentait le motif de consultation le plus fréquent (77.77%). Les douleurs abdominales sont retrouvées chez 2 patients (22.22%) ainsi que l'hématurie macroscopique. L'altération de l'état général est notée chez 3 patients soit 33.33% des cas. La fièvre est retrouvée chez 6

patients soit 66.66% des cas. Les troubles digestifs (nausées, vomissement) sont retrouvés chez un patient soit 11.11% des cas

Tableau 7: signes révélateurs selon les auteurs

Auteur	Signes d'appel
K.LAHMER	Distension abdominale (80%)
S.TOUHEM	Distension abdominale (78%)
A.NAIM	Distension abdominale (78%)
A.LANDOLSI	Distension abdominale (65%)
Notre série	Distension abdominale (77.77%)

b. Examen physique

A l'examen clinique ; la tumeur est volumineuse, à développement antérieur, ferme, lisse, peu mobile, indolore. La masse augmente rapidement de volume de façon évidente à quelques jours d'intervalle. On peut trouver également une HTA et des malformations qu'il faut savoir rechercher pour les plus discrètes comme l'hémi hypertrophie corporelle, l'aniridie et de légères anomalies génito-urinaires.

Dans notre série, l'examen avait objectivé une énorme masse abdominale avec distension abdominale chez les 9 patients, une hépatomégalie chez 2 patients et une sensibilité abdominale chez 4 patients. Le contact lombaire est retrouvé chez 5 patients, on a noté également des ADP inguinales et cervicales chez un seul patient.



Figure 16: photo montrant une masse de l'hypochondre gauche en rapport avec un néphroblastome [15]

Tableau 8: caractère de la tumeur selon les auteurs

Série	Caractère	
	Unilatéral	bilatéral
K.LAHMER	97%	3%
S.TOUHEM	98%	2%
A.NAIM	92%	8%
A.LANDOLSI	90%	10%
Notre série	100%	0%

4. Etude para clinique [24–28]

Contrairement à la plupart des situations diagnostiques en oncologie pédiatrique où une preuve histologique préalable à tout traitement est exigée, la prise en charge du néphroblastome impose toujours une confrontation radio-clinique et histologique.

Les explorations dont on dispose pour étudier l'abdomen d'un enfant par ordre de complexité et de caractère invasif croissant sont les suivant :

- La radiographie de l'abdomen sans préparation (ASP)
- L'échographie abdominale
- L'échographie doppler couleur
- Le scanner
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM)
- L'urographie intraveineuse (UIV)
- L'angiographie

Tous ces examens n'ont pas le même impact sur le diagnostic. Il faut privilégier les examens les moins invasifs, qui peuvent être obtenus facilement et rapidement, tout en apportant le maximum d'informations sur le siège et la nature de la tumeur.

a. Diagnostic positif

a.1: La radiographie de l'abdomen sans préparation : ASP

Elle donne un aperçu global de la cavité abdominale en montrant une opacité anormale du flanc pouvant dépasser la ligne médiane, effaçant l'image du bord externe du psoas, refoulant les clartés digestives qui la moulent.

Elle montre parfois des calcifications.

Elle n'apporte pas d'informations supplémentaires et n'est plus pratiquée.

Dans notre série, elle a objectivé un refoulement des clartés digestives chez 3 patients soit 33.33% des cas.

a.2: L'échographie abdominale

Elle assure le plus souvent à elle seule le diagnostic de la tumeur rénale.

Elle est particulièrement bien adaptée au petit enfant (absence de graisse, organes peu profonds), ce qui rend possible l'utilisation de sondes de haute fréquence pour obtenir une meilleure analyse anatomique.

Elle montre la tumeur, précise son siège rétro péritonéal intra- rénal, montre ses limites et rapports avec les organes de voisinage. Il existe une pseudo-capsule déterminant habituellement avec netteté les contours de la masse.

Elle précise son échogénicité, solide, kystique ou le plus souvent mixte.

Elle renseigne sur l'existence d'hémorragie, de nécrose et ou de calcifications intra-tumorales.

Elle précise la taille de la tumeur dans les trois dimensions, et par conséquent le volume.

Grâce au doppler, l'échographie peut nous renseigner sur la vascularisation du rein, peut montrer l'artère rénale et la veine cave inférieure jusqu'au niveau de l'oreillette droite.

Elle précise l'état du rein controlatéral, du foie, et les ganglions **rétro péritonéaux**.

Dans notre série, Elle a objectivé un néphroblastome droit chez 4 patients soit 44.44% des cas, et à gauche chez 5 patients soit 55.55% des cas, avec absence d'envahissement de la VCI et des veines rénales. Elle a mis en évidence un nodule hépatique hypoéchogène chez 2 patients soit 22.22% des cas.

Tableau 9: côté atteint selon les auteurs

Série	Côté atteint	
	Droit	Gauche
K.LAHMER	47%	50%
S.TOUHEM	35%	60%
A.NAIM	40%	55%
A.LANDOLSI	65%	30%
Notre série	44.44%	55.55%

a.3: La tomодensitométrie

Il est indispensable avant de débiter le traitement pour assurer un degré de confiance plus élevé au diagnostic dans les cas litigieux.

Permet d'identifier un parenchyme rénal cerclant partiellement la tumeur, cette masse apparaît bien limitée, arrondie parfois polylobée, le plus souvent hétérogène avec des plages centrales hypo denses après injection du produit de contraste, des plages kystiques et des cloisons épaisses.

Permet d'éliminer une autre cause de masse rénale non tumorale : dysplasie rénale, pyélo-urétérale, rein en fer à cheval, pyélonéphrite xantogranulomateuse ou abcès rénal pseudo-tumoral.

Permet de mesurer la tumeur dans ses 3 dimensions,

Complète l'échographie dans l'exploration des extensions intravasculaires (thrombose de la VCI ou de la veine rénale).

Permet l'étude de l'état du rein controlatéral, du parenchyme hépatique.

Plus sensible pour la détection des restes nephrogéniques synchrones sur le rein controlatéral.

Si le tableau clinique est douloureux, il faut systématiquement songer à une hémorragie intra-tumorale ou à une rupture tumorale, 3 stades de rupture peuvent se voir :

La fissuration: image péri-tumorale en croissant, spontanément hyperdense.

La rupture rétro-péritonéale : plage spontanément hyper dense péri-rénal.

La rupture intra-péritonéal : épanchement liquidien péri-hépatique, inter hépatorénal et dans le cul de sac de douglas.

Enfin d'examen, il est utile d'effectuer une radiographie de l'abdomen permettant d'avoir tout l'arbre urinaire opacifié par l'injection effectuée lors du scanner (uro-scanner). Cela est utile pour mieux préciser la morphologie des voies excrétrices, et pour repérer la loge rénale en prévision d'une éventuelle irradiation.

Dans notre série, La TDM abdomino-pelvienne a été réalisée chez tous les patients, Elle a mis en évidence un néphroblastome droit chez 4 malades soit 44.44 % des cas, et 5 cas de néphroblastome gauche soit 55.55% des cas. Elle avait objectivé une extension locorégionale chez 3 patients soit 33.33% avec envahissement de la VCI chez 1 patients soit 11.11% des cas, et les veines rénales chez 3 patients soit 33.33% des cas. Elle a mis en évidence des métastases hépatiques dans 33.33% des cas.

On a noté un épanchement intra-péritonéal de faible chez 1 patient soit 11.11 % avec la présence d'adénopathies profondes chez 22.22% des cas.

La TDM thoracique a mis en évidence des micronodules pulmonaires diffus au niveau des 2 champs chez 3 patients soit 33.33% des cas.

Dans la série de Duarte [101] ; la tumeur la plus volumineuse était de 120*110*100 mm, devenant après la chimiothérapie 50*65*80 mm, parmi ces 17 cas ; 3 patients avaient présenté des métastases pulmonaires.

Dans la série de F.Varlet [102] ; parmi ces 18 cas, 12 patients avaient une tumeur de taille supérieure à 50 mm à la TDM initiale, tandis que 6 cas avaient une tumeur inférieure à 50 mm. Après la chimiothérapie seul 3 cas ont gardé une taille entre 50 et 80 mm. 7 cas avaient une tumeur au niveau du pôle supérieur du rein ; 3 cas au pôle inférieur et 7 cas au niveau centrale. 2 cas avaient des métastases pulmonaires au moment du diagnostic.

Ben Xu a présenté un cas de néphroblastome droit opéré par voie laparoscopique rétro-péritonéale. A la TDM ; il y avait une tumeur de 7,9*6,5*6 cm avec un thrombus de la veine rénale de 2,5cm. [103]



Figure 17: Coupe de reconstruction scannographique coronale montrant un néphroblastome droit avec thrombus de la veine rénale(Flèche)

Patrick J Javid [104] a présenté un cas de néphroblastome droit dont la taille à la TDM initiale est 18*13*13cm avec des métastases pulmonaires et carcinose péritonéale.

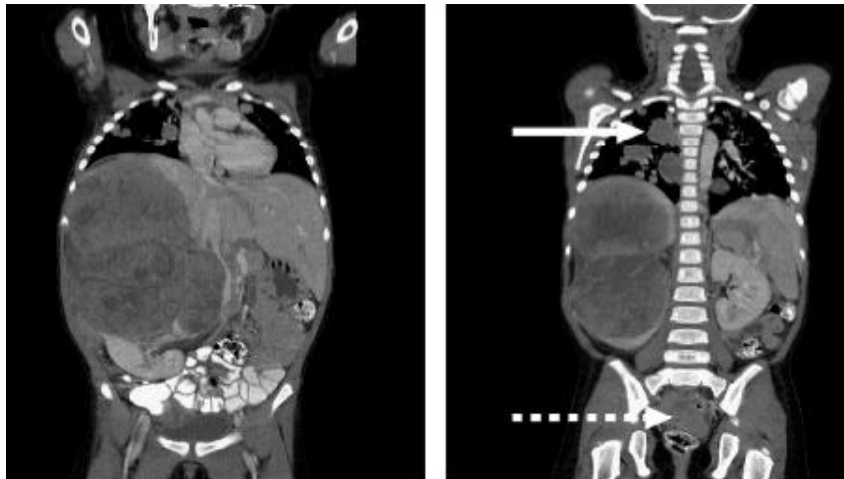


Figure 18: Coupes de reconstruction scannographiques coronales montrant un néphroblastome droit avec des métastase au niveau du bassin (Flèche pointillée) et pulmonaires(Flèche)

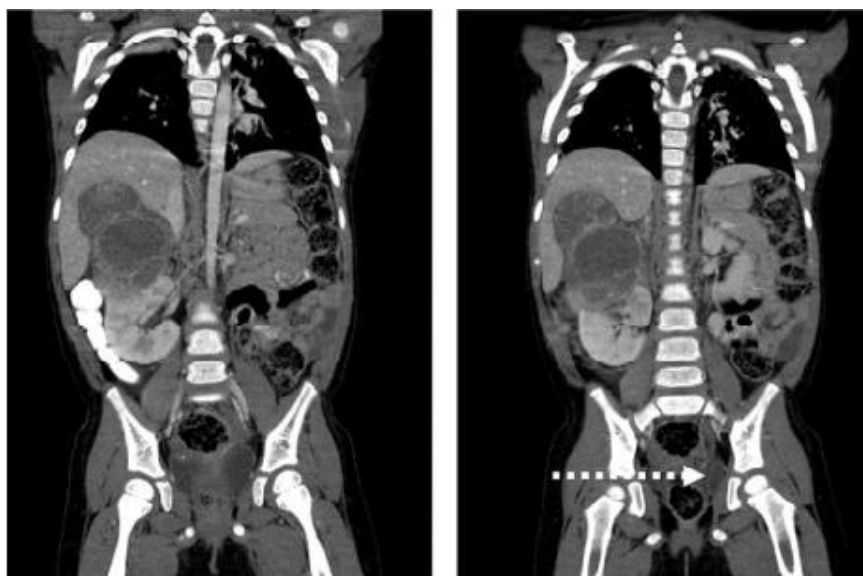


Figure 19: Réduction de la taille du néphroblastome et des métastases après la chimiothérapie.

Tableau 10: taille moyenne de la tumeur initiale selon les auteurs (mm)

Auteur	Pays	Nombre de cas	Taille moyenne à la TDM initiale (mm)
Duarte	Brésil	17	120*95*80
F.varlet	France	18	Sup à 50 mm
Patrick.j.javid	USA	1	18*130*130
Ben Xu	Chine	1	79*65*60
Notre série	Service de radiothérapie (CHU HASSAN II FES)	9	110.5*72.2*95.3

a.4: Imagerie par résonance magnétique IRM

A des indications exceptionnelles, lorsque l'échographie et le scanner n'ont pas pu faire la preuve de l'appartenance rénale de la tumeur et dans la néphroblastomatose.

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'IRM pour confirmer le diagnostic de néphroblastome.

a.5: Urographie intraveineuse UIV

L'UIV ne permet pas une bonne étude du parenchyme rénal et par conséquent ne montre pas la tumeur elle-même mais les conséquences sur les cavités rénales et les contours du rein. Actuellement l'UIV est très souvent supplantée par l'échographie et le scanner abdominal. En effet elle n'apporte pas d'informations supplémentaires par rapport à ces examens et n'est plus pratiquée depuis une vingtaine d'années.

Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié l'UIV.

b. Bilan d'extension

b.1: Local

Il est fait par l'échographie et la TDM abdominales permettant de :

- Rechercher les adénopathies rétro-péritonéales
- Vérifier la liberté de la lumière de la veine rénale et de la VCI, s'il existe un thrombus cave, il faut préciser la position de son extrémité supérieure par rapport au confluent sus hépatique et à l'oreillette droite,
- Préciser l'état du rein controlatéral.

b.2: A distance

➤ Le poumon

La radiographie du thorax de face et de profil est systématiquement faite à la recherche des métastases pulmonaires. En cas de métastases visibles à la radiographie standard, un scanner est nécessaire pour localiser et mesurer les lésions. C'est le contrôle scannographique au décours de la chimiothérapie initiale en préopératoire qui déterminera l'attitude ultérieure. Dans notre série, la radiographie thoracique de face a objectivé des nodules pulmonaires bilatéraux en faveur de métastases **pulmonaires chez 3 patients soit 33.33 %** des cas.

Le scanner thoracique n'est pas systématique, il est pratiqué si :

- La radiographie pulmonaire est anormale afin de mieux localiser les nodules et les suivre sous traitement.
- Ou si la radiographie pulmonaire est douteuse et ne permet pas de différencier des images nodulaires d'une pathologie infectieuse.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'emblée d'une TDM TAP.

➤ Le foie

L'échographie hépatique et le scanner font le bilan des métastases

Dans notre série, on a noté 3 patients ayant des métastases hépatiques

➤ **L'os**

Les métastases osseuses sont très rares dans le néphroblastome (inférieur à 1%).

En revanche, elles sont fréquentes dans les tumeurs rénales d'histologie défavorable

Elles peuvent être mises en évidence sur :

- Les radiographies standards
- La scintigraphie osseuse
- L'IRM sur des os suspects si scintigraphie normale.

Dans notre série aucun cas de métastases osseuses n'a été rapporté.

➤ **Le cerveau**

Les métastases cérébrales sont recherchées lors du diagnostic en cas de tumeur rénale d'histologie défavorable, l'IRM est plus sensible que le Scanner.

Dans notre série, aucun cas de métastases cérébrales n'a été rapporté.

c. Bilan biologique

Il n'y a pas d'examen biologique dont le résultat est pathognomonique du néphroblastome. Il comporte :

NFS, ionogramme avec calcémie, CRP, LDH, Acide urique, ECBU

Sérologies virales: hépatite B, C, VIH (dans le cadre du bilan pré-chimiothérapie)

Marqueurs tumoraux: Dosage des catécholamines dans les urines afin d'éliminer le neuroblastome, AFP pour éliminer un tératome.

5. Etude anatomopathologique

L'étude des pièces de néphrectomie pour les tumeurs rénales doit obéir à une check-list recommandée par la SIOP (**annexe II**).

a. Etude macroscopique [29-30]

Dans les néphroblastomes unilatéraux, la tumeur naît dans le parenchyme rénal souvent à un pôle mais elle peut être multicentrique ou encore exo-rénale. Elle se développe en désorganisant et refoulant les cavités calicielles et l'uretère. A la coupe, son aspect est hétérogène avec des zones charnues, des zones nécrotiques parfois importantes et des zones kystiques.

La tumeur induit la formation d'une pseudo-capsule plus ou moins épaisse qui la sépare du parenchyme sain en entourant la tumeur. Elle est parfois franchie par des cellules tumorales notamment dans la graisse péri-rénale ou du hile rénal ou à travers le sinus du rein ou vers la surrénale, le foie adjacent voire le méso-côlon.

La capsule peut se fissurer ou se rompre, parfois après un traumatisme minime, et les cellules tumorales peuvent se disséminer dans la loge rénale en rétro-péritonéal ou en pleine cavité péritonéale réalisant alors un ensemencement tumoral majeur

L'extension locale se fait principalement par voie vasculaire, avec thrombose de la veine rénale puis de la veine cave. Les métastases par voie hématogène sont essentiellement pulmonaires. Les métastases extra-pulmonaires sont plus rares: hépatiques et osseuses.

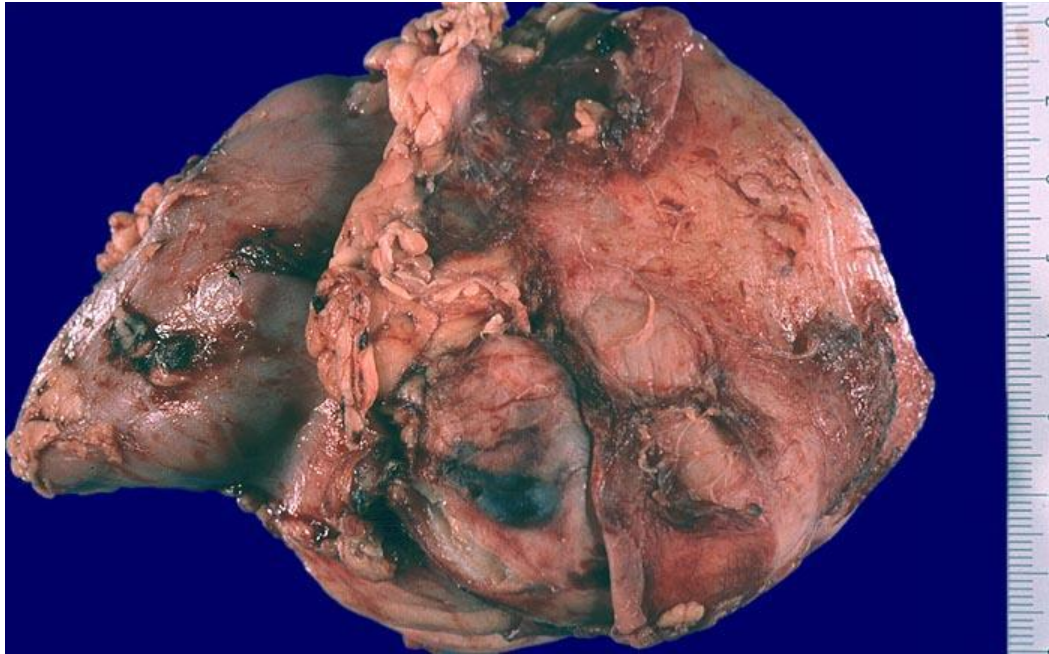


Figure 20: aspect macroscopique d'un néphroblastome.

b. Etude microscopique [31]

Le néphroblastome est une tumeur maligne embryonnaire. Les cellules tumorales sont de trois types : **blastémeuse, épithéliale, mésenchymateuse.**

Il contient dans les formes triphasiques, les trois composantes principales:

- **le blastème** ou nappe de petites cellules indifférenciées monomorphes, basophiles.
- **le tissu à différenciation épithéliale** plus ou moins poussée pouvant donner des tubes, des ébauches de glomérules ou des zones papillaires et pouvant générer des zones kystiques plus ou moins volumineuse.
- **le stroma, un tissu conjonctif mésenchymateux** malin à différenciation surtout fibroblastique, musculaire (rhabdomyomateux) ou plus rarement cartilagineux, osseux, voire neuroïde.

Ces différents types cellulaires sont associés en proportions variables. Il existe des formes dites blastémateuses ou épithéliales ou stromales «prédominantes» dès lors qu'au moins 2/3 d'une de ces composantes prédomine.

Des embolies tumorales sont souvent constatées dans la tumeur ou dans le rein sain voisin qui doivent être soigneusement examinées à la recherche soit d'îlots tumoraux indépendants, soit de restes néphrogéniques associés, du parenchyme rénal comme une sclérose mésangiale ou une dysplasie rénale.

L'examen d'une tumeur après chimiothérapie préopératoire peut s'avérer difficile en montrant de larges zones tumorales voire toute la tumeur en involution nécrotique avec présence de cellules xanthomateuses ou spumeuses dans un stroma amorphe [25].

Il faut rechercher attentivement sur de nombreux prélèvements, la présence de quelques formations kystiques, de tubules ou de petites plages de cellules blastémateuses ou de zones conjonctives souvent mieux conservées pour faire le diagnostic.

L'expérience montre que la chimiothérapie préopératoire n'empêche pas de reconnaître dans la majorité des cas l'extension tumorale en dehors des limites du rein, de la pseudo-capsule, dans le sinus ou dans les ganglions ; ni souvent la variété de tumeur rénale en cause. Des modifications importantes sont néanmoins observées, après chimiothérapie préopératoire.

Toutes ces caractéristiques macroscopiques et moléculaires différentes peuvent avoir une importance sur le plan diagnostique et pronostique. Les tumeurs ont ainsi été classées en tumeur de bas risque, de risque intermédiaire et de haut risque par la SIOP.

Tableau 11: classification anatomopathologique des néphroblastomes dans le cadre des protocoles SIOP [32]

Groupe de risque	Formes histologiques
Bas risque	<ul style="list-style-type: none"> – Néphrome mésoblastique – Néphroblastome kystique partiellement différencié – Néphroblastome complètement nécrotique
Risque intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> – Néphroblastome – type épithélial – Néphroblastome – type stromal – Néphroblastome – type mixte – Néphroblastome – type régressif – Néphroblastome – anaplasie focale
Haut risque	<ul style="list-style-type: none"> – Néphroblastome – type blastémateux prédominant – Néphroblastome – anaplasie diffuse – Sarcome à cellules claires du rein – Tumeur rhabdoïde du rein

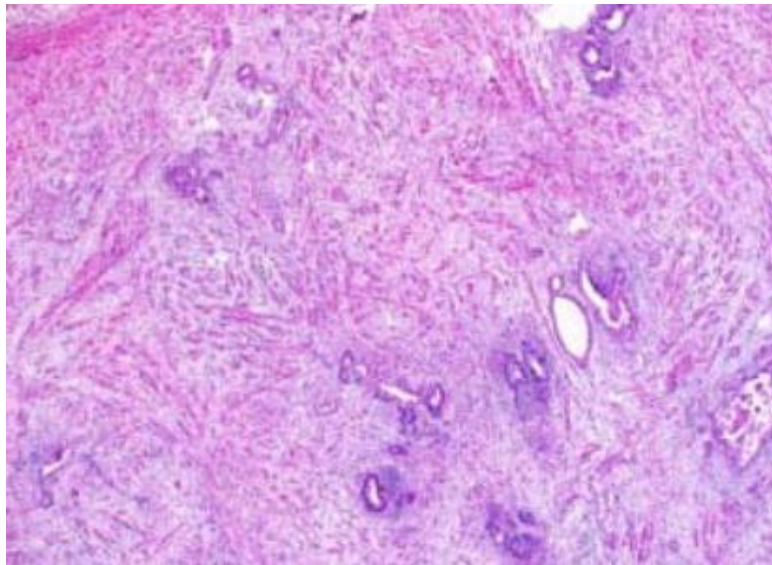


Figure 21: Tumeur de Wilms avec prédominance de la composante stromale [33]

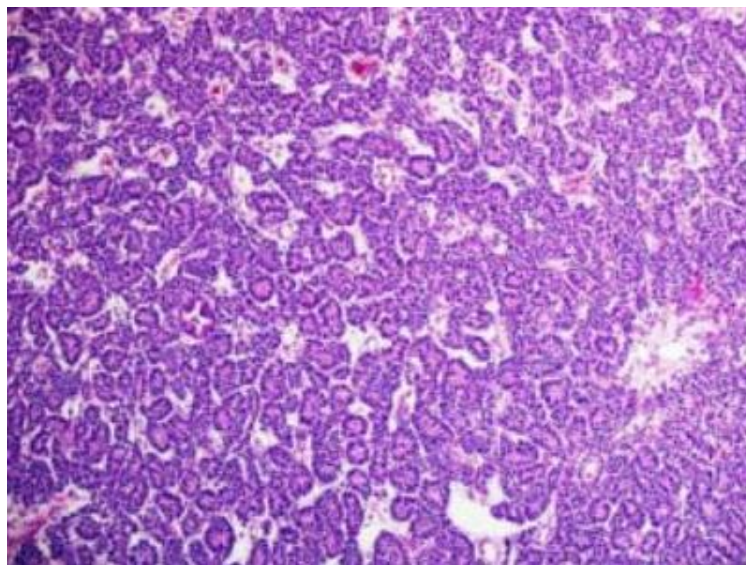


Figure 22: Tumeur de Wilms avec prédominance de la composante épithéliale [33]

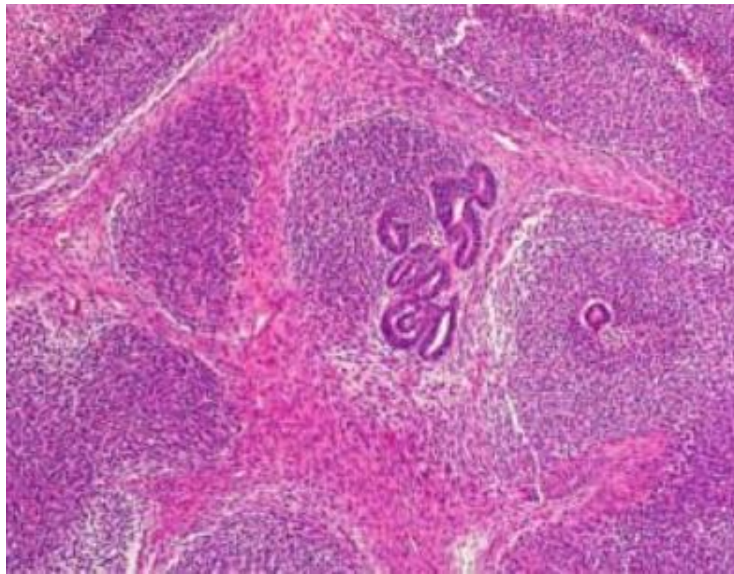


Figure 23: Tumeur de Wilms mixte avec de variables proportions épithéliale, stromale et blastémateuse [33]

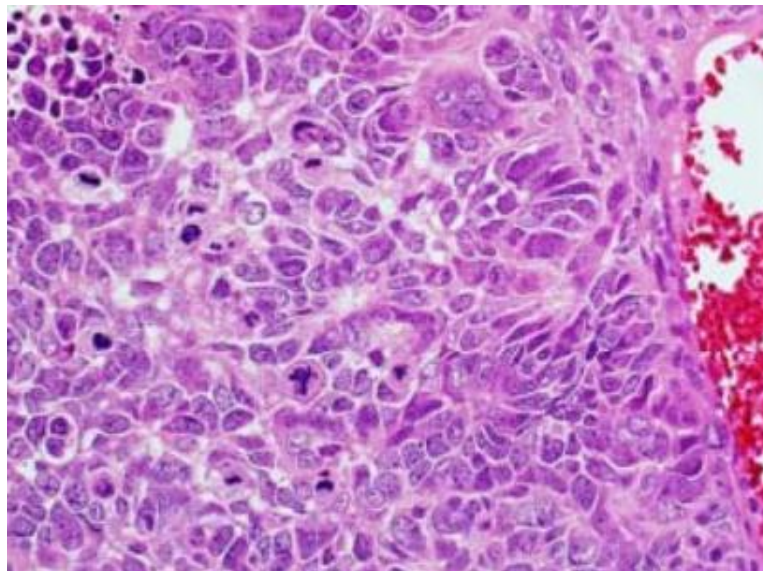


Figure 24: Tumeur de Wilms anaplasique [33]

Tableau 12: risque en fonction du type histologique selon les auteurs

Risque \ Auteur	Bas	Intermédiaire	haut
A.NAIM	-	40%	60%
A.LANDOLSI	-	94.1%	5.8%
Notre série	-	55.55%	44.44%

Tableau 13: système de stadification utilisé dans la tumeur de wilms (SIOP) [34]

Stade 1	La tumeur est limitée au rein et complètement excisée
Stade 2	La tumeur s'étend à l'extérieur du rein mais elle est complètement excisée
Stade 3	Excision incomplète de la tumeur mais sans propagation métastatique hémotogène
Stade 4	Les métastases hémotogènes sont présentes
Stade 5	Tumeurs rénales bilatérales

Tableau 14: classification en stade selon les auteurs

Stade \ Auteur	I	II	III	IV	V
K.LAHMER	-	57%	4.43%	-	-
S.TOUHEM	3%	13%	47%	29%	-
A.NAIM	-	21.4%	57.1%	21.5%	-
A.LANDOLSI	31.4%	48.6%	5.7%	11.4%	2.9%
Notre série	-	-	55.55%	44.44%	-

II. Prise en charge thérapeutique

La progression remarquable des taux de guérison dans les 40 dernières années (de 20% à plus de 90%) est liée aux progrès de la chimiothérapie et à son association avec la radiothérapie et la chirurgie. Le néphroblastome est un exemple de l'intérêt d'une prise en charge thérapeutique multidisciplinaire et des études multicentriques.

Depuis 1969, les deux principaux groupes coopérateurs que sont la SIOP en Europe et le NWTS en Amérique du Nord ont contribué, chacun à sa manière, au traitement pré-opératoire pour la SIOP [104], chirurgie d'emblée pour le NWTS – à l'amélioration des résultats et ont permis l'échange d'expériences et des données utiles.

1. Moyens thérapeutiques

a. Chimiothérapie [81,82,83]

« Le néphroblastome est une tumeur très chimio sensible ».

L'époque actuelle se caractérise par la définition de protocole de plus en plus affinés et adaptés au risque particulier de chaque enfant: paramètres cliniques (âge, métastases), histologiques, chirurgicaux, réponse obtenue par les dernières séquences de chimiothérapie. Une chimiothérapie première est habituelle dans la SIOP dans le but de réduire le volume tumoral, facilitant ainsi l'exérèse chirurgicale et réduisant le risque de rupture tumorale per -opératoire.

Les médicaments actifs sont maintenant au nombre de sept

- L'actinomycine D (Cosmegen(R) ou Lyovac(R)) a été la première utilisée avec succès. Elle a été employée actuellement à la dose de 15 microgrammes (µg) par kg et par injection, en cures de 3 ou 5 jours ; l'injection unique de

45µg/Kg du protocole dit « pulse intensive » objet de la randomisation de l'essai NWT5 4 s'est révélée équivalent au protocole sur plusieurs jours, sur le plan de l'efficacité sans ajouter de toxicité hépatique [84]

- La vincristine (Oncovin (R) est arrivée par la suite). On l'emploie toujours à la dose hebdomadaire de 1,5 mg/m² en séries de 2, 4 ou 8 injections selon la phase de protocole. Pour ce médicament, la dose maximale par injection ne doit pas excéder 2 mg.

Il faut rappeler les complications possibles à court terme de l'actinomycine D: d'une part l'effet radio-sensibilisant sur les tissus sains, notamment peau, foie, intestin ; d'autre part l'aggravation de certaines viroses comme la rougeole, chez les non-vaccinés, et la varicelle, maintenant efficacement traitée par l'aciclovir.

- La doxorubicine (adriamycine ou Adriblastine(R)) introduite dans l'essai NWT5-2 (1974-78), a amélioré la survie sans récurrence des stades II à IV. Sa toxicité cependant préoccupante, cardiaque, cumulative et accrue par l'irradiation médiastinale, conduit à réserver son emploi aux formes les plus graves. La dose usuelle est de 50 mg/m² toutes les 3 ou 4 semaines.
- L'ifosfamide (Holoxan(R)) est un alkylant dérivé du cyclophosphamide, dont la myélotoxicité est inférieure à celle du cyclophosphamide (Endoxan(R)) à des doses égales. Les doses de 3 g/m² d'Holoxan(R), deux jours de suite, ont démontré une activité en phase II sur 21 rechutes supérieure à 50% et mérité ainsi l'incorporation dans le protocole des hauts risques de l'étude SIOP 9 (schéma « DEVI »). Sa toxicité est vésicale avant tout, prévenue efficacement par l'Uromitexan (Mesna(R)) mais aussi tubulaire rénale (tubulopathie), neurologique, et cardiaque en cas d'association aux anthracyclines données en bolus.

- Le cyclophosphamide (Endoxan(R)), analogue plus anciennement connu de l'ifosfamide. Sa toxicité gonadique cumulative, au-delà de 5 grammes, est marquée surtout chez le garçon. Quoiqu'il en soit, à dose suffisante et en association avec le VP-16, son activité dans les situations de rechutes s'avère très proche de celle de l'Holoxan.
- L'Étoposide ou VP16 (Vépéside(R)) ou son analogue hydrosoluble (Etopophos(R)) est administré à la dose de 100 mg/m²/jour, 5 jours de suite, au prix d'une toxicité muqueuse et hématologique.
- Le Carboplatine (Paraplatine(R)), est un analogue beaucoup moins néphrotoxique et ototoxique que le Cis-platine. L'atteinte tubulaire qu'il entraîne est cependant classique, surtout sur le rein unique restant, plus encore irradié même faiblement. Il ne nécessite pas d'hyperhydratation préalable, mais sa toxicité hématologique en particulier plaquettaire est majeure à haute dose. Son efficacité en monothérapie est claire en néo adjuvant et moins évidente en situation de rechute. Son action en association à l'étoposide est très impressionnante.

Les études successives du NWTS et de la SIOP ont permis d'optimiser le traitement des néphroblastomes en identifiant les facteurs de risque (extension locale, atteinte ganglionnaire et métastatique, type histologique) et en réalisant des essais randomisés successifs sur des questions touchant la réduction de traitement des formes favorables, sans perdre sur leur survie, et l'amélioration du pronostic des formes graves en intensifiant leur traitement.

Tableau 15: les différents protocoles SIOP [85,86,87]

Etude	Début	Patients inclus	Principales conclusion
SIOP 1	09/1971	398	<ul style="list-style-type: none"> • l'irradiation préopératoire prévient la rupture tumorale, et induit une distribution favorable des stades. • 6 cures d'Actinomycine D n'améliorent pas les résultats.
SIOP 2	10/1974	246	<ul style="list-style-type: none"> • confirmation des avantages de la radiothérapie préopératoire • une chimio post-opératoire de 6 mois est aussi efficace pendant 15 mois (6 mois = 15 mois)
SIOP 5	01/1977	407	Une chimio préopératoire faite de 2 drogues, est aussi efficace que la radiothérapie préopératoire, pour éviter la rupture tumorale en cours d'intervention
SIOP 6	07/1980	918	<p>La chimio préopératoire faite de 2 drogues augmente la proportion des tumeurs stade I (56%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade I = pas de différence entre 17 et 38 semaines de Vincristine + Actinomycine D post-opératoire • Stade II N 0 = l'irradiation n'a pas d'impact sur les survies sans récurrence et globale • Stade II N+ et III: la doxorubicine améliore les survies sans récurrence et globale.
SIOP 9	12/1987	852	<p>La chimiothérapie préopératoire : 8 semaines versus 4 semaines (Vincristine + Actinomycine D) n'améliorent pas la distribution des stades, par exemple pour les stades I = 62% versus 64%. Une chimiothérapie de 4 semaines est donc le « standard » pour les formes non métastatiques ;</p> <p>Stade 4 : confirmation que l'obtention de la rémission complète des métastases après chimiothérapie préopératoire de 6 semaines par 3 drogues permet d'éviter l'irradiation des métastases.</p>
SIOP 93-01	1993	1104	<p>Stade I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • une chimiothérapie post-opératoire ; il est possible de réduire la durée de la chimiothérapie post-opératoire (Vincristine + Actinomycine D) de 17 semaines à 4 semaines • gravité des formes blastémateuses post chimiothérapie

Tableau 16: les différents protocoles américains NTWS [88,89]

Etude	Début	patients inclus	Principales conclusions
NWTS 1	1969	359	<ul style="list-style-type: none"> • Stade I, âge <2 ans, FH (histologie favorable) : irradiation post opératoire du flanc est inutile. • Stades II et III= Vincristine+Actinomycine D > 1 seul des 2 médicaments
NWTS 2	1974	513	<ul style="list-style-type: none"> • Stade I, FH=6 mois de Vincristine+Actinomycine équivaut à 15 mois. • Stades II à IV, la survie sans progression est améliorée par l'addition de Doxorubicine
NWTS 3	1979	1489	<ul style="list-style-type: none"> • Stade II, FH, ni la Doxorubicine, ni l'irradiation n'améliorent les résultats de 15 mois de Vincristine+Actinomycine • Stade III, FH, Vincristine+Actinomycine donnent de meilleurs résultats en association avec Doxorubicine ; Radiothérapie==) 10 Gy = 20Gy • Stade IV, FH, le rajout de l'Endoxan Vincristine+Actinomycine et Doxorubicine ne donne pas d'amélioration • Stades II-IV, UH (histologie défavorable) l'Endoxan améliore les résultats du protocole à 9 drogues (Vincristine+Actinomycine et Doxorubicine) sauf dans l'anaplasie focale.
NWTS 4	1986	1756	<ul style="list-style-type: none"> • Schéma <Pulse-intensive> est aussi efficace que le schéma classique. • 6 mois de chimio sont aussi actifs que 15 mois dans les stades II-IV. • Impact économique des différentes attitudes thérapeutiques : pulse-intensive versus schéma classique.
NWTS 5	1994	1356	<ul style="list-style-type: none"> • Stade I, âge <2 ans ne reçoivent pas de chimiothérapie →excès de rechute →arrêt en 98. • Notion de dissémination mineure locale, non considérée comme stade III →Excès de rechute →arrêt en 98. • Résultats globaux similaires à l'étude 4, excellents résultats des Sarcomes à Cellules Claires.

Dans notre série tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie selon le protocole GFA nephro 2005. La réponse clinique et radiologique étaient bonne lors de l'évaluation qui a été faite juste avant la chirurgie par une TDM TAP chez tous les patients.

Tableau 17: taille moyenne de la tumeur à la TDM préopératoire (cm)

Auteur	Pays	Nombre de cas	Taille moyenne à la TDM préopératoire
Duarte	Brésil	17	9*5.25*6.25
Daniel cabezali	Espagne	4	5.65*3.9*4.2
T.D. barber	USA	2	8*6.8*6.5
Notre série	Service de radiothérapie (CHU HASSAN II FES)	9	5.4*6.5*7.2

b. Chirurgie [105–113]

La Néphrectomie reste le temps essentiel du traitement. Elle ne doit plus jamais être une intervention « héroïque » qui enlève en urgence une tumeur volumineuse au prix de grandes difficultés et de gros risques immédiats et ultérieurs pour le patient. Dans la majorité des cas, l'avantage d'un traitement préopératoire permettant l'exérèse réglée à froid d'une tumeur de volume très réduit est maintenant bien admis, au moins en Europe (protocole SIOP), alors qu'en Amérique du Nord (protocole NWTs) le traitement chirurgical est réalisé d'emblée sans chimiothérapie préalable.

La règle du protocole SIOP 93-01 peut être résumée ainsi :

- Tous les enfants de moins de 6 mois sont opérés d'emblée
- Tous les enfants de plus de 6 mois reçoivent une chimiothérapie préopératoire dont le type ou la durée dépendent de l'uni ou de la bilatéralité de la tumeur rénale et de l'absence ou de la présence de métastases

- La chirurgie première peut se discuter cas par cas chez quelques grands enfants pour lesquels le diagnostic de lésion bénigne ou celui d'adénocarcinome est plus probable que celui de néphroblastome.

Rôle du chirurgien dans le traitement du néphroblastome :

Le rôle du chirurgien ne se limite pas à exécuter le mieux possible l'intervention d'exérèse prévue par le protocole

D'une part il partage avec le pathologiste la responsabilité de la détermination du stade de la tumeur dont dépendra le traitement post-opératoire.

D'autre part, il peut être amené –rarement– à diagnostiquer la tumeur rénale en situation d'urgence et donc à prendre les meilleures décisions possibles avec un minimum d'information. C'est pourquoi le protocole de la SIOP comporte 3 recommandations aux chirurgiens :

- Avoir lu les suggestions et conseils, et le questionnaire chirurgical avant l'intervention.
- Réaliser une intervention électorale avec une équipe expérimentée,
- Respecter les exigences du protocole même en cas d'intervention en urgence pour tumeur rompue.

b.1: Traitement de la tumeur primitive : la néphrectomie

La technique de référence dans les formes unilatérales est la néphrourectomie totale élargie.

(a) Monitoring

L'anesthésie doit respecter le même degré d'exigence que la chirurgie. Il s'agit dans la majorité de cas de petits enfants porteurs de tumeur parfois très grosses, au contact des gros vaisseaux abdominaux avec un risque d'hémorragie brutale. Il est donc indispensable de disposer de voies veineuses caves supérieures et de pouvoir surveiller de manière continue de la pression artérielle et de la pression veineuse

centrale. Les anesthésistes doivent avoir le même niveau de qualification que l'opérateur.

(b) Voie d'abord

Doit être abdominale trans-péritonéale, et non lombaire, le plus souvent laparotomie transversale sus ombilicale permettant une mobilisation facile et atraumatique du rein atteint, une exposition correcte de l'aorte et / ou de la veine cave inférieure ; l'exploration éventuelle du rein sain et de la totalité de la cavité abdominale pour évaluer correctement l'extension de la tumeur. Dans le protocole SIOP 93-01 une grande voie transversale épigastrique est utilisée, sectionnant les deux grands droits et les muscles larges du côté transversal sus ombilicaux décalés du côté atteint, en cas d'adhérence au diaphragme, la résection partielle de la coupole est très facile par cette voie. Certains pratiquent volontiers une thoraco-phréno-laparotomie, dans les formes polaires supérieures, pour lesquelles le diaphragme peut être ouvert par sa face inférieure au cours de la laparotomie ou quand l'ablation de métastases résiduelles du même côté s'impose.

(c) Exploration le temps d'exploration comporte 2 parties :

L'examen du rein controlatéral, au mieux en le sortant de sa loge pour explorer ses 2 faces à la recherche d'un petit nodule tumoral ou de néphroblastomatose, l'ouverture de la loge rénale n'étant réalisée qu'en cas de doute sur une lésion à l'écho et / ou au scanner. La zone suspecte sera excisée pour examen histopathologique. L'exploration complète de la cavité abdominale, pour apprécier l'extension intra-abdominale : péritoine, foie, ganglions lombo-aortique, paroi, diaphragme et organes de voisinage (surrénale, rate, pancréas, mésocolon et côlon), toute métastase réséquables sera enlevée.

(d) Néphrectomie

Le geste chirurgical consiste en une néphro-urétérectomie élargie à la graisse de la loge rénale, la région **rétro péritonéale** du côté atteint est exposée jusqu'à la ligne médiane par décollement du **mésocolon**, complété à droite par un décollement duodéno pancréatique, à gauche par le décollement du mésogastre postérieur. Le temps suivant est le repérage vasculaire, suivi d'une ligature première de l'artère rénale (la gauche au ras de l'aorte, la droite entre l'aorte et la veine cave) puis de la veine le plus rapidement possible après celle de l'artère pour minimiser le risque de dissémination par voie veineuse.

Le rein tumoral doit être enlevé en bloc avec le tissu péri rénal, et les zones d'adhérences suspectes bien repérées sur la pièce et éventuellement rebiopsiées dans le lit tumoral, et repérées au moyen de clips en titane pur guider une éventuelle irradiation. La surrénale, si elle paraît saine, est laissée en place sauf dans certaines tumeurs du pôle supérieur très proches de la glande. Les ganglions régionaux doivent être prélevés, en particulier les ganglions péri-aortiques pour examen histologique, ainsi que des prélèvements ganglionnaires extra régionaux, un curage réglé n'est pas nécessaire, réalisant le picleing ganglionnaire

(e) Après la Néphrectomie

La pièce opératoire, correctement orientée doit être confiée en totalité, jamais morcelée, fraîche, sans l'ouvrir ni la fixer au pathologiste. Un schéma et/ou de fil de repérage indiqueront les zones suspectes d'effraction, de franchissement de la capsule ou d'adhérence aux organes de voisinage.

Immédiatement après l'intervention, le chirurgien doit remplir le questionnaire chirurgical et rédiger un compte rendu opératoire, objectif et précis, surtout en cas de rupture ou d'effraction tumorale.

Les zones suspectes sont marquées par des fils et notés dans le compte rendu

b.2: Extension de la tumeur dans la veine rénale ou la veine cave

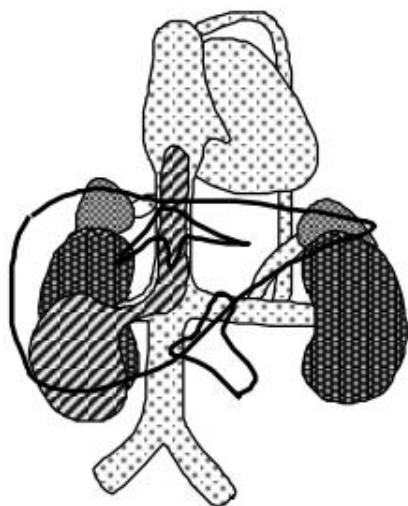
Une telle extension doit être connue avant l'intervention, ce qui justifie la pratique d'une échographie préopératoire systématique.

Il importe d'apprécier le niveau du thrombus par rapport à l'abouchement des veines sus hépatiques. Lorsque la veine cave est envahie au-dessus du niveau des veines sus hépatiques au moment du diagnostic, le choix entre une chimiothérapie première ou une chirurgie en urgence doit être discuté. L'échographie cardiaque apporte une aide irremplaçable à cette décision.

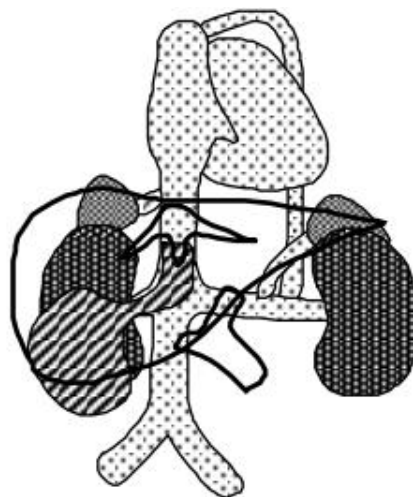
L'existence d'une insuffisance cardiaque majeure, d'un risque important d'embolie pulmonaire, ou un syndrome de Budd-Chiari aigu sont les trois indications de la chirurgie en urgence. Si la tumeur envahit le confluent sushépatico-cave ou l'oreillette le recours à une équipe de chirurgie cardiaque pour effectuer l'intervention sous circulation extracorporelle, clampage du pédicule hépatique et exclusion cave totale, s'impose. Lorsque l'extension se fait au-dessous des veines sus hépatiques, l'exérèse sans remplacement de la veine cave inférieure est possible chez le petit enfant, en raison de la bonne qualité de suppléance des réseaux veineux azygos et rachidiens. Le problème est celui de la préservation du retour veineux du rein sain.

A gauche, celui-ci est assuré par le réseau-azygo-lombaire et la veine génitale si la veine est liée en aval de la veine capsulaire.

A droite il peut être nécessaire de réimplanter une veine rénale isolée dans la veine cave, voire la veine porte.



Thrombus dépassant le niveau
des veines sus-hépatiques:
chirurgie à double équipe avec CEC.



Thrombus n'atteignant pas le niveau
des veines sus-hépatiques:
chirurgie possible sans CEC.

Figure 25: Options tactiques lorsqu'une tumeur envahit la VCI

➤ Tactique chirurgicale

Il est nécessaire de prendre plusieurs voies veineuses de bon calibre au niveau des membres supérieurs. Le champ opératoire doit être large. La voie d'abord doit permettre un contrôle de la veine cave inférieure en amont et en aval du thrombus. On peut utiliser un abord transversal bi-sous-costal en chevron, cette incision offre l'avantage d'être adaptée aux tumeurs droite ou gauche et de pouvoir être agrandie, soit en thoracotomie droite, soit en sternotomie.

- Dans le cas d'une tumeur droite, après décollement du côlon droit du duodénum et de la tête du Pancréas, la veine cave sous-hépatique est exposée.

L'inspection et la palpation prudente de la veine Cave vont déterminer la position de l'extrémité du thrombus par rapport au foie. Si le thrombus est sus-hépatique,

Il est assez facile de placer un lacs en aval de lui. Si le thrombus est rétro hépatique, il faut contrôler la veine cave dans sa portion inter-hépatodiaphragmatique. Chez le jeune enfant, on accède à la portion sus-hépatique de la veine cave après section du ligament falciforme et triangulaire gauche, on refoule alors le foie vers le bas, la veine cave est exposée puis mise sur un lacs. Chez l'enfant plus âgé, cette manœuvre est plus difficile ; il faut inciser le diaphragme en avant de la veine cave et rarement, ce qui permet de contrôler la veine cave. La veine cave est ensuite contrôlée en amont du thrombus : puis la veine rénale controlatérale placée sur un lacs. L'artère rénale est liée.

Après clampage veineux, le malade étant mis en position de Trendelenburg, le thrombus est extrait une incision sur toute la circonférence de la rénale, cette incision peut être agrandie vers le haut sur la veine cave inférieure en cas de gros thrombus. Le thrombus est extrait prudemment à la pince on peut s'aider d'une sonde de Fogarty ou sonde de Foley. Après inspection et lavage de la veine cave inférieure, celle-ci est suturée par un surjet : avant de le terminer, on purge l'air en dé la veine rénale controlatérale.

Si le thrombus infiltre la paroi, une résection cave peut être nécessaire. Le plus souvent, une partie de la paroi doit être réséquée puis la veine cave est suturée sans problème de continuité. Dans de rares cas, une cavectomie partielle doit être effectuée, i se pose alors le problème de la ligature de la

veine rénale controlatérale ou du rétablissement de sa continuité. Le rein gauche tolère en général bien la ligature veineuse, s'il s'agit du rein droit, la veine rénale doit être anastomosée à la veine porte à droite, à la veine splénique à gauche ou à la veine cave d'aval, soit directement, soit par l'intermédiaire d'un greffon saphène ou péricardique.

Quand le thrombus s'étend au niveau du diaphragme, un abord thoracique est nécessaire pour contrôler la veine cave intra-péricardique. Si le thrombus atteint l'oreillette, une circulation extracorporelle est indispensable.

- En cas de tumeur gauche, la veine cave inférieure est disséquée comme précédemment, il faut ensuite se porter à gauche pour décoller le côlon et lier l'artère rénale gauche, puis on effectue le temps veineux à droite.

b.3: La chirurgie partielle

Elle est essentiellement indiquée en cas de néphroblastome bilatéral, sur rein unique ou chez un sujet à risque (**syndrome** de Beckwith Wiedemann, Denys Drash, Perlman, aniridie, héli hypertrophie ...). Elle doit permettre la conservation d'une quantité suffisante du parenchyme fonctionnel sans pour autant alourdir le pronostic carcinologique, il peut s'agir d'une néphrectomie polaire atypique plus ou moins aisée en fonction de la distribution anatomique de la vascularisation et bien différente de la néphrectomie polaire des duplications, ou de tumorectomie unique ou multiple.

Cette attitude conservatrice est maintenant bien admise, et se justifie même de façon itérative en cas de récurrence, pouvant conduire à des néphrectomies partielles répétées quand elles sont techniquement réalisables. Là encore, le contrôle vasculaire initial doit être réalisé. L'utilisation du cavitron peut faciliter le geste d'exérèse tout en permettant un meilleur contrôle de la zone de section.

Le protocole SIOP 93-01 ne recommande une néphrectomie partielle en cas de tumeur unilatérale, lorsque les conditions anatomiques paraissent favorables (tumeurs polaires et/ou à développement exorénal) que dans des cas très sélectionnés, d'anomalies uro-néphrologiques du rein controlatéral ou de prédisposition génétique.

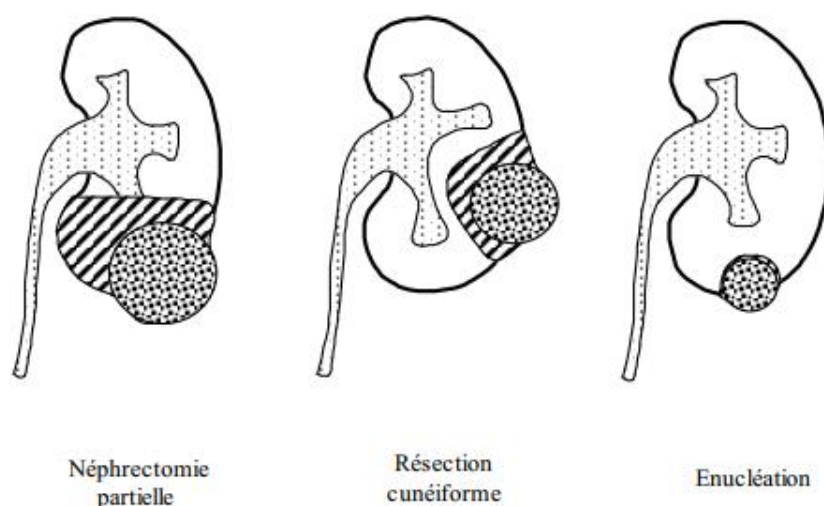


Figure 26: Différents types d'exérèses partielles

b.4: La chirurgie en urgence

On dispose habituellement, dans le cas d'une tumeur révélée par un traumatisme ou un syndrome abdominal aigu, du temps nécessaire à la réalisation d'une échographie et/ou d'un scanner qui montreront l'image de la tumeur et permettront le transfert en milieu spécialisé.

Dans l'hypothèse d'une laparotomie en urgence, la conduite à tenir dépend de l'état de la tumeur :

- Si la tumeur n'est pas rompue, il ne faut surtout pas la biopsier, mieux vaut refermer et confier l'enfant à une équipe spécialisée.

- Si la tumeur est rompue, il importe de prélever l'épanchement péritonéal, d'effectuer une néphrectomie selon les règles du protocole, de repérer par des clips en titane les zones contaminées par du tissu tumoral et de prendre rapidement contact avec une équipe d'oncologie pédiatrique.

b.5: Traitement chirurgical des métastases et des récidives

Les métastases résiduelles après la chimiothérapie préopératoire sont traitées chirurgicalement. Dans la plupart des cas de métastases pulmonaires ou hépatiques des exérèses atypiques ("wedge resection") sont le plus souvent suffisantes, et radicales une segmentectomie ou une lobectomie pulmonaire, ou une exérèse hépatique réglée, sont parfois nécessaires. Une pneumonectomie, ou une mutilation dans le cas d'une métastase osseuse par exemple, ne doivent pas être envisagées à ce stade.

b.6: Complications chirurgicales

➤ **Complications spécifiques**

La plus fréquente est la rupture tumorale. Les hémorragies massives et les complications vasculaires (dans lesquelles les sacrifices vasculaires programmés en cas d'envahissement veineux ne sont évidemment pas inclus) sont très rares.

➤ **Complications non spécifiques**

La plus fréquente est l'occlusion sur bride, suivie par l'invagination postopératoire.

Dans notre étude, La néphrectomie totale élargie avec curage ganglionnaire a été faite dans 85% des cas ; elle a été indiquée d'emblée dans 9% des cas (sans chimiothérapie pré opératoire).

Tableau 18: geste chirurgical selon les auteurs

Auteur	Geste chirurgical	
	Néphrectomie élargie	Néphrectomie partielle
S.TOUHEM	95%	-
K.LAHMER	97%	-
A.LANDOLSI	97.1%	2.9%
Notre série	100%	-

c. Radiothérapie

Le néphroblastome est une tumeur très radiosensible et radio curable avec des doses relativement faibles. C'est l'adjonction de la radiothérapie à la chirurgie qui a permis le contrôle local des néphroblastomes et la guérison de près de 50% d'entre eux dans les années 1950–1960. Toutefois, avec le recul d'un nombre croissant d'enfants guéris, les séquelles sérieuses liées à cette irradiation en bas âge ont été découvertes. Ainsi, la radiothérapie moderne s'adresse-t-elle au lit tumoral et aux métastases ganglionnaires après chimiothérapie préopératoire dans la majorité des cas en Europe, plus rarement après chirurgie d'exérèse aux métastases pulmonaires résistantes à la chimiothérapie initiale, ainsi qu'aux récurrences locales ou métastatiques. Il n'y a plus d'indication d'irradiation préopératoire, remplacée maintenant par la chimiothérapie

III. Radiothérapie du néphroblastome

1. But

Le néphroblastome est très radio sensible et même radio curable. Utilisation des radiations de hautes énergies selon des protocoles extrêmement précis avec une grande efficacité pour des doses assez faibles (15 à 30 grays).

L'intérêt de la radiothérapie est :

- le traitement post-opératoire des cellules tumorales résiduelles du lit opératoire.
- le traitement des métastases.

2. Moyens

a. Radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle

a.1: Généralité [35]

Les progrès technologiques de cette fin de siècle, ou les performances des techniques d'imagerie, des systèmes informatiques et des appareils de traitement n'ont cessé de croître, mettent aujourd'hui à la disposition des radiothérapeutes des moyens et des outils indispensables à la mise en œuvre d'une radiothérapie de précision : la radiothérapie conformationnelle.

La radiothérapie conformationnelle a pour objectif d'améliorer le taux de contrôle local tout en limitant la toxicité grâce à une adéquation la plus exacte possible entre le volume cible tumoral déterminé par une imagerie tridimensionnelle et le volume irradié.

Cette démarche « tridimensionnelle » de la planification du traitement nécessite des moyens technologiques performants, des moyens humains importants et une méthodologie précise. Une attention rigoureuse associée à un contrôle de

qualité approfondi sont nécessaires à chaque étape de la préparation du traitement si l'on veut que la simulation du traitement sur ordinateur ne reste pas à l'état virtuel ou ne conduise pas à des erreurs et imprécisions supplémentaires.

a.2: Plan de traitement

Acquisition des données anatomiques [35–36]

La mise en œuvre d'une simulation virtuelle ne peut se concevoir sans une connaissance et une représentation précise du volume à irradier et des volumes à épargner.

Nul besoin de souligner l'importance de cette étape d'acquisition des données et au soin qu'elle requiert dans :

- la mise en place du patient dans une position strictement identique à celle qui sera utilisée pour le traitement, avec utilisation de système d'immobilisation.
- le repérage de points anatomiques connus et du plan de table afin de déterminer un système de coordonnées propre au patient ; [24, 64]

➤ **système de contention et d'immobilisation :**

Le système d'immobilisation est actuellement indispensable pour la précision et la reproductibilité de positionnement du patient, cependant ce système doit être compatible avec la réalisation de la tomodensitométrie. Il doit donc s'adapter à la table du scanner, ne pas altérer la qualité de l'image et ne pas être trop encombrant pour ne pas gêner le passage du patient dans le tunnel [24].

- **Contention tête-cou :** réalisée par des masques thermoformés qui doivent couvrir les épaules et le haut du crane afin de limiter les imprécisions dues au mouvement du cou et l'affaissement progressif des cales (fig. 13).
- **Contention bassin :** le moule en plastique thermoformé est utilisé avec en général le patient allongé sur le ventre. Le matelas moulé personnalisé

réalisé à partir d'un liquide qui se solidifie en mousse expansée constitue la contention la plus courante.

L'utilisation d'un système de contention par coque individuelle et d'un centrage facilité par des points de repère au niveau des tibias a permis de diminuer l'erreur de positionnement qui désormais de 5 mm et qui sera prise en compte dans le choix des marges entre le volume cible clinique et le volume cible prévisionnel au moment de la dosimétrie.

- **Contention thorax :** elle est beaucoup plus complexe car toute immobilisation laisse à la colonne vertébrale un degré de liberté transverse de l'ordre d'un centimètre. Toutefois, plusieurs auteurs rapportent que la contention doit être faite avec une mousse de polyuréthane, les deux bras au-dessus de la tête. Cette contention permet un grand choix de faisceaux et donc une meilleure couverture du volume cible tout en épargnant le tissu sain avoisinant.

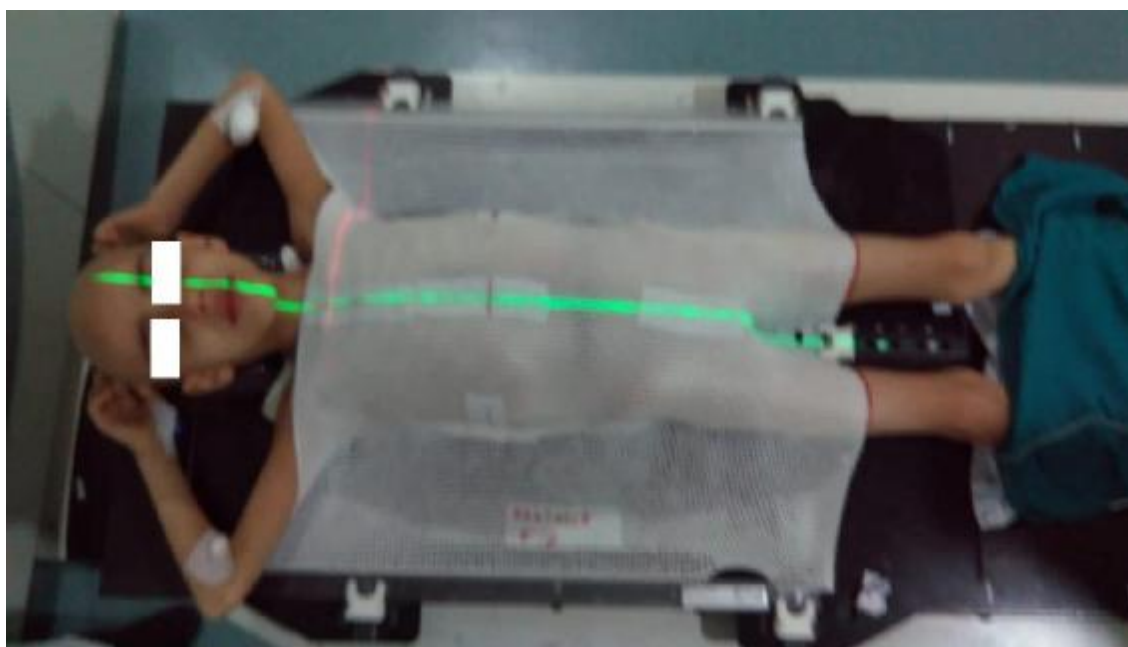


Figure 27: masque thermoformé de contention thoraco-abdominale (CHU HASSAN II FES)

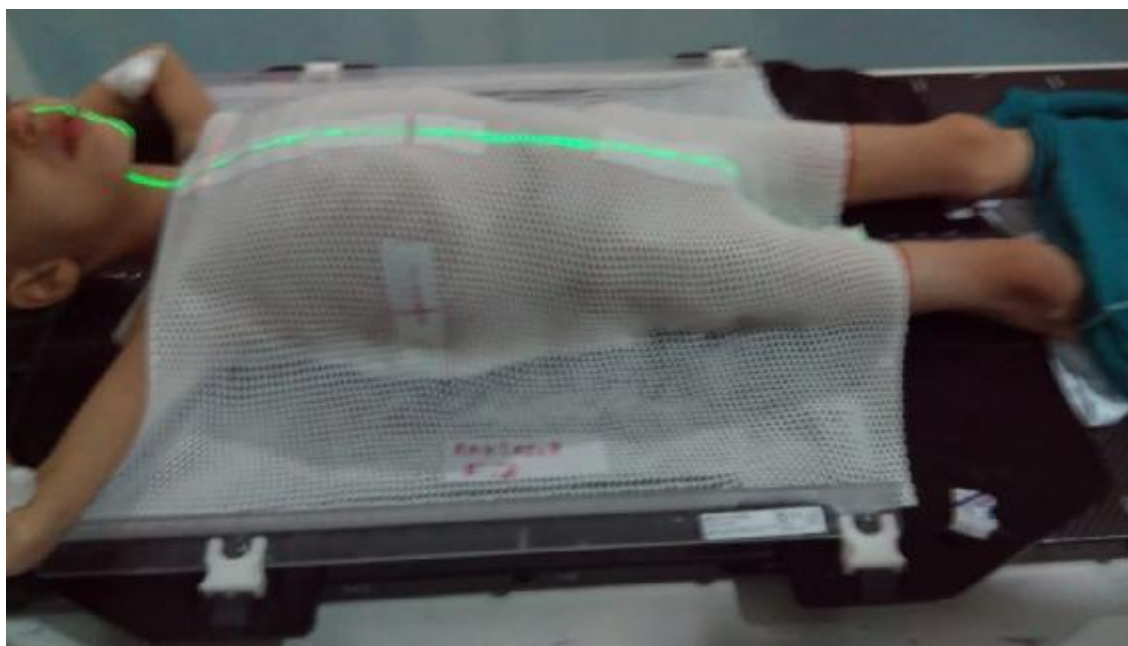


Figure 28: masque thermoformé de contention thoraco–abdominale (vue latérale)

CHU HASSAN II FES

➤ **Système d'imagerie :**

Parmi les différents systèmes d'imagerie disponibles, le scanner est aujourd'hui le mieux adapté aux exigences de ce type de simulation.

La scannographie sans injection est indispensable pour la prise en compte des hétérogénéités tissulaires. Le mode d'acquisition des images scanographiques est habituellement séquentiel avec la réalisation de coupes jointives. L'acquisition spiralée permet une meilleure définition et description des lésions radiologiques [24].

L'examen scanographique doit être réalisé en respectant un certain nombre de conditions si l'on veut que les images acquises puissent être exploitées par le système de planification de traitement.

Des protocoles d'acquisition d'images, spécifiques doivent être clairement établis en accord avec les caractéristiques (logiciels et mémoires) des systèmes informatiques. Ces protocoles indiquent :

- les paramètres d'acquisition d'images (matrice, zoom, champ de reconstruction)
- La région anatomique à explorer en précisant les limites inférieures et supérieures souhaitées.
- L'espace et l'épaisseur des coupes.

On réalise habituellement une série de coupes jointives d'une épaisseur de 3 à 5 mm pour les tumeurs de la tête et du cou, et de 5 à 10 mm d'épaisseur pour le tronc, sur l'ensemble du volume cible et des organes à risque [24].

Une fois l'examen scanographique réalisé, il est ensuite nécessaire de pouvoir transférer l'ensemble de ces données anatomiques sur le système de planification de traitement sans aucune perte d'information.

Traitement des images [36–37]

Les consoles de dosimétrie, longtemps limitées dans leur application à un calcul et à une représentation de la dose dans un nombre limité des plans, se trouvent donc aujourd'hui dotées d'outils d'imagerie et de logiciels de représentation tridimensionnelle puissants.

La représentation géométrique tridimensionnelle du patient nécessite de tracer le contour externe et les contours des volumes d'intérêt dans chacune des coupes transverses acquises au scanner.

Si certains de ces contours peuvent se faire de manière automatique par recherche d'une ligne d'iso-densité (contours externe, poumons), il n'en reste pas moins que la plupart des contours internes doivent être ensuite retouché en certains points ou les systèmes de reconstruction peuvent conduire à des erreurs. Cette

étape d'exploitation des images conduit à la reconstruction d'un « patient virtuel » sur la console de l'ordinateur [24, 42].

Définition des volumes à irradier [37–38]

L'irradiation conformationnelle vise à délivrer une dose absorbée égale à la dose prescrite et répartie de manière homogène.

Du fait des incertitudes liées à l'extension tumorale, aux mouvements du patient, et de ses organes, et à la réalisation du traitement, des marges de sécurité sont nécessaires. Ces marges aboutissent à la définition de plusieurs volumes emboîtés, dépendant soit de critères cliniques (volume tumoral macroscopique, volume cible anatomo-clinique), soit des conditions d'irradiation (volume prévisionnel) [42, 47]

L'international commission on radiation units (ICRU) a défini 5 volumes à prendre en compte lors d'irradiation :

- **Le GTV (gross tumor volume)** : Il comprend l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie. Sa détermination est directement corrélée aux limites de l'imagerie [47].
- **Le CTV (clinical target volume)** : Il comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et/ou microscopique. Il implique l'évaluation des risques d'envahissement en fonction des connaissances cliniques, et la prise en compte des risques encourus éventuellement par les tissus sains inclus dans ce volume. Il est défini selon les mêmes principes que le GTV, avec une marge de sécurité définie autour du volume tumoral macroscopique [47].
- **Le PTV (planning target volume)** : Il s'agit du volume le plus large, tenant compte de toutes les incertitudes, et sur lequel s'effectue l'étude dosimétrique permettant de définir le plan de traitement. Concept

géométrique, il est défini à partir du volume cible anatomo-clinique et d'une marge de sécurité prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient, à la mise en place, et à l'équipement. Au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'études ont été entreprises pour essayer d'améliorer l'évaluation de la marge globale conduisant au volume cible prévisionnel, rapporté notamment dans le rapport ICRU 62.

- **Le TV (treated volume)** : Il correspond au volume entouré d'une surface isodose spécifiée par le radiothérapeute, correspondant à un niveau de dose minimal permettant d'atteindre le but du traitement. Dans l'idéal, ce volume traité devrait correspondre au volume prévisionnel [47, 64]. Un indice de conformité peut être utilisé quand le volume cible prévisionnel est entièrement enveloppé par le volume traité. Un tel indice a été défini comme le rapport du volume traité au volume cible prévisionnel et peut être utilisé comme l'un des éléments du processus d'optimisation. La RTC devrait conduire à une valeur de cet indice proche de l'unité [47]
- **Le VI (Irradiated volume)** : le volume irradié est le volume de tissus recevant une dose considérée comme significative vis-à-vis de la tolérance des tissus sains. Ainsi, avec l'avènement de la RTC, les marges et les volumes se sont réduits. Au niveau du médiastin, BROWN et al ont proposé une marge de 0.7 cm latéralement, de 0.5 cm dans le sens antéropostérieur et de 1 cm dans le sens cranio-caudal

L'ICRU a donc défini deux marges élémentaires répondant à ce besoin, et dont la combinaison doit permettre de mieux évaluer la marge globale permettant de passer du volume cible anatomo clinique au volume cible prévisionnel :

- La marge interne et le volume cible interne : la marge interne est ajoutée au volume cible anatomo clinique pour prendre en compte les mouvements physiologiques des organes dans le patient relevés par rapport au système de coordonnées internes liés au patient
- La marge correspondant aux incertitudes de réalisation du traitement : cette marge correspond au décalage potentiel entre la zone irradiée (coordonnées de l'installation) et le volume interne (coordonnées du patient), lié à des inexactitudes ou à un manque de reproductibilité.

Le volume cible prévisionnel s'obtient donc on « ajoutant » au volume cible interne la marge correspondant aux incertitudes de réalisation du traitement, de telle sorte qu'il représente effectivement, dans des coordonnées fixes par rapport à l'installation, le lieu où se trouve toujours le volume cible interne et, à fortiori, le volume cible anatomo clinique [47].

➤ **Volumes cibles : [39-42]**

Les champs de traitement par irradiation locorégionale comprennent le lit de la tumeur, différencié de manière importante du lit rénal pour inclure toute l'étendue de la tumeur préopératoire dans l'abdomen. Le lit de la tumeur est défini comme le contour du rein et de toute tumeur associée. Le volume de la tumeur est établi en examinant attentivement les résultats chirurgicaux, TDM, échographie ou IRM. La marge supérieure du champ est placée au pôle supérieur du rein, avec une marge supplémentaire de 1 cm chez un enfant atteint d'un néoplasme du pôle inférieur, et la marge portale inférieure englobe la marge inférieure de la tumeur avec une marge de 1 cm. Le champ ne devrait s'étendre au dôme du diaphragme que chez les patients chez qui la tumeur est connue pour s'étendre aussi loin que possible. Une proportion variable du foie est nécessairement incluse pour englober de manière adéquate l'étendue tumorale initiale des lésions du côté droit. Médialement, le

volume cible devrait englober toute la largeur des corps vertébraux, avec une extension controlatérale adéquate pour inclure toute la chaîne des ganglions para-aortiques mais exclure le rein restant. Le choix de la marge médiane reflète l'importance de la radiothérapie des ganglions lymphatiques. De plus, une irradiation homogène des corps vertébraux évite un mécanisme de scoliose tardive en affectant également la croissance de chaque côté du corps vertébral. Latéralement, le champ de traitement comprend tangentiellement la paroi abdominale. Les champs antérieurs et postérieurs opposés en parallèle sont utilisés

Pour les patients présentant une rupture tumorale intra péritonéale préopératoire, une rupture peropératoire avec diffusion de la tumeur, des implants péritonéaux ou une maladie abdominale massive, l'irradiation doit concerner toute la cavité abdominale. Le volume cible comprend toutes les surfaces péritonéales, définies de manière supérieure par les diaphragmes et inférieurement à travers la région pelvienne inférieure, généralement au bas du foramen obturateur. Le cotyle et la tête fémorale sont bloqués. Les tentatives de limiter l'irradiation en bloquant la région pelvienne controlatérale de la cavité péritonéale ont été associées à une récurrence abdominale lorsque l'irradiation abdominale était appropriée.

L'irradiation pulmonaire totale doit être administrée avec soin pour englober les apex et l'étendue postéro inférieure des poumons. Le champ moyen s'étend au-dessus des clavicules et approximativement jusqu'à T12-L1. Les épaules sont exclues du terrain par blocs. Des précautions doivent être prises pour ne pas irradier le rein non impliqué dans le champ pulmonaire entier.

Lorsque des situations cliniques nécessitent une irradiation du poumon entier plus une irradiation des flancs comme chez les patients stade III avec métastases pulmonaires, il est préférable que les patients soient traités avec un grand champ, réduisant le flanc à 10,5 Gy puis Si ces champs sont traités séparément, il est

important de faire correspondre les champs avec les intervalles et les plis appropriés afin d'éviter une irradiation excessive du foie dans les maladies du côté droit et d'éviter l'irradiation du rein restant dans les tumeurs du côté gauche.

Les volumes d'irradiation pour les champs du flanc, de l'abdomen et du poumon entier sont identiques dans les protocoles NWTS, SIOP et COG.

Définition des organes à risque [35,37]

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

Par analogie avec les tissus tumoraux, sont définis pour les organes à risque, deux volumes :

- Un volume prévisionnel des organes à risque prenant en compte les mouvements internes des organes à risque et les incertitudes de mise en place.
- Un volume irradié correspondant au volume des tissus sains recevant une dose considérée comme significative en termes de tolérance

➤ Organes à risque : [43]

- **Les poumons:** le V30 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 30 Gy) doit être inférieur à 20 %. Le V20 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 20 Gy) doit être inférieur à 35 %
- **Le cœur:** lorsque le cœur est irradié dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 30 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % du cœur doit recevoir une dose supérieure à 30 Gy.

A noter qu'en cas d'atteinte initiale limitée au médiastin supérieur, il est possible lors de l'irradiation médiastino-sus claviculaire de protéger le

- cœur (et notamment le ventricule gauche) par un cache après une dose délivrée de 20 Gy, sans compromettre le contrôle de la maladie
- **Les reins:** en l'absence d'insuffisance rénale, une dose maximale de 20 Gy peut-être délivrée dans un volume cumulé équivalent à un rein entier.
 - **Les glandes parotides:** la dose moyenne doit être inférieure à 30 Gy et le V26 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 26 Gy) doit être inférieur à 50%, dans chacune des deux parotides.
 - **La thyroïde:** lorsque la thyroïde est irradiée dans sa totalité, la Dmax doit être inférieur à 40 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la thyroïde doit recevoir une dose supérieure à 40 Gy.
 - **Les ovaires:** la Dmax doit être inférieure à 5 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % d'un ovaire doit recevoir une dose supérieure à 5 Gy. Au besoin, il est possible d'organiser une transposition chirurgicale des ovaires avant la réalisation d'une irradiation pelvienne.

Définition des faisceaux [35,44]

La radiothérapie conformationnelle fait intervenir des faisceaux de forme complexe adaptée à la configuration du volume tumoral. Des accessoires sont interposés dans le faisceau à la sortie de l'accélérateur pour modifier la forme du champ. Cette collimation doit être spécifique, faite sur mesure pour chaque champ. Cette collimation assure la conformation du faisceau.

➤ Nombre de faisceaux : [35]

Lors de l'irradiation conventionnelle, on utilise au maximum 4 faisceaux coplanaires. Par contre, la radiothérapie conformationnelle fait appel à plusieurs faisceaux coplanaires ou non.

Sont considérés comme non coplanaires des faisceaux dont les axes ne sont pas situés dans un même plan. En pratique courante, ce terme est employé pour des faisceaux dont les axes ne sont pas parallèles au plan des coupes scanographiques et dont la mise en place nécessite parfois une rotation de la table de traitement.

L'objectif est d'améliorer la distribution de dose dans les volumes cibles et de mieux protéger les organes à risque en multipliant les portes d'entrée.

➤ **Positionnement des faisceaux:[45]**

Le positionnement des faisceaux peut être basé sur une distance source-peau fixe ou réalisée en technique iso centrique. Pour une approche conformationnelle, on a une supériorité de la technique iso centrique puisque tous les faisceaux peuvent être traités successivement sans déplacer le patient. L'iso centre est placé éventuellement automatiquement, au centre du volume cible.

➤ **Forme des champs : [35]**

En radiothérapie conformationnelle, la balistique fait appel souvent à un nombre de faisceaux généralement supérieur à ce qui est classiquement utilisé. Ainsi sont apparus de nouveaux équipements tels que les collimateurs mutilâmes.

Un collimateur est constitué de deux groupes opposés de lames indépendantes, chaque lame étant actionné par un moteur individuel commandé à distance par un ordinateur. Cet accessoire peut être soit intégré au collimateur principal de l'ordinateur, soit ajouté sous le collimateur principal.

D'un point de vue technique, un collimateur mutilâmes est caractérisé par le nombre de paires de lames, la largeur de leur projection à l'iso centre, leur focalisation éventuelle. On le qualifie aussi par les dimensions maximales du champ réalisable et la possibilité pour chaque lame de dépasser la ligne médiane pour éventuellement croiser les lames adjacentes opposées

Dose-fractionnement-étalement :

La dose recommandée de RT est de 15 Gy dans les groupes stade III à risque faible et intermédiaire et de 30 Gy chez les patients à haut risque [46]. Dans les études NWTS (1-4), aucune réponse à la dose de RT n'a été démontrée. Par conséquent, il a été décidé de traiter toutes les maladies abdominales avec 10 Gy [47-49]. Une dose similaire est utilisée dans les protocoles COG pour la plupart des indications (à l'exception de la tumeur anaplasique diffuse stade III et de la tumeur rhabdoïde de stade I à III, où une dose plus élevée de 19,8 Gy est recommandée) [50-51].

Tableau 19: protocole de radiothérapie COG (Children's Oncology Group) [52]

Site de traitement	Présentation clinique	Dose
flanc les patients présentant une tumeur résiduelle recevront une irradiation supplémentaire de 10.8 GY	Stade III FH Stade I-III anaplasie focale (AF) Stade I-II anaplasie diffuse(AD) Stade I*-III (sarcome à ç claire) SCC Récidive - Age 0-12 mois - Age >12 mois Stade III AD Stade I-III tumeur rhabdoïde(TRR)	10.8 GY 12,6-18 GY 21.6 GY 19.8 GY (10.8 GY pour patients <12 mois)
Abdomen entier	Stade III FH, AF, AD, SCC, TRR, récidence	10.5 GY
Patients avec résidus tumoral vont recevoir une dose supplémentaire de 10.5 GY	(a) ascite à cytologie + (b) rupture préopératoire de la Tm (c) rupture peropératoire de la Tm (d) diffusion péritonéale Stade III FH, AF, AD (>12 mois), SCC, TRR (>12 mois) récidive de la tumeur de Wilms avec implants péritonéaux diffus non résécables	21 GY
Tumeur de wilm's métachrone	marges chirurgicales négatives envahissement microscopique des marges chirurgicales après néphrectomie partielle résidus tumoral après résection partielle ou biopsie	Pas de RTH 14.4 GY 21.6 GY
Poumon entier Patients avec histologie favorable Les patients qui présentent toujours des métastases pulmonaires après 6 semaines de chimiothérapie recevront une irradiation pulmonaire Tous les patients qui présentent une histologie défavorable avec de,5s métastases pulmonaires recevront systématiquement une irradiation pulmonaire	métastases pulmonaires	10.5 GY âge <12 mois 12 GY âge > 12 mois
Cerveau entier	Métastases cérébrales	21.6 GY + 10.8 GY sup âge <16 ans 30.6 GY âge >16 ans
Foie Patients avec résidus tumoral recevront une irradiation supplémentaire de 5.4-10.8 GY	Métastase focale Métastases diffuses	19.8 GY 19.8 GY
Os	Métastases osseuses	25.2 GY âge <16 ans 30.6 GY âge > 16 ans
Ganglions lymphatiques	GG lymphatiques résécables GG lymphatiques non résécables	10.8 GY 19.8 GY

Tableau 20 : dose totale/fractionnement SIOP 2001 [53]

Flanc :

- Risque intermédiaire : 14.1/1.8 GY +/- dose sup : 10.8/1.8 GY
- Haut risque, stade II et III : 25.2/1.8 GY

Abdomen entier : 14.4 GY jusqu'à 21 GY

- Fractionnement : 1.25–1.5 GY
- Nourrisson, <1an : 10–12GY dose totale

Poumons : 15/1.5 GY, dose sup : 5–10 GY

Cerveau : 25.5/1.5 GY, dose sup : 4.5 GY

Foie : 20.01/1.5 GY

Dosimétrie

La dosimétrie tridimensionnelle est devenue possible grâce à la représentation 3D de la zone à irradier et des structures avoisinantes, et grâce aux autres progrès techniques qui ont été évoqués. Cette dosimétrie est l'apanage d'aussi bien la dosimétrie conventionnelle que conformationnelle. Elle constitue la plus importante différence par rapport à la radiothérapie classique. Les logiciels de dosimétrie actuels intègrent :

- les données de l'examen TDM ou de l'IRM avec la forme externe du patient
- les contours du volume cible
- une marge de sécurité, destinée à couvrir l'éventuel envahissement microscopique et les mouvements du volume cible
- la forme 3D du rayonnement en tenant compte de la divergence du faisceau

En effet le calcul prévisionnel de distributions de dose au sein du patient virtuel est indispensable à une pratique conformationnelle de la radiothérapie, car il

laisse le maximum de liberté dans le choix de la balistique de traitement et l'optimisation des différents faisceaux.

A partir des données du faisceau et des caractéristiques de la machine, le logiciel va calculer la répartition de dose. Sur le plan informatique, la rapidité de calcul accrue, la taille mémoire largement augmentée et l'intégration des méthodes de calcul sophistiquées offrent la possibilité, en un temps très court, de réaliser une dosimétrie 3D [45].

La validation d'un plan de traitement passe par une connaissance précise de la distribution des doses dans différents plans d'intérêt (transverses, frontaux, sagittaux). Cette validation peut être complétée par une visualisation des isodoses sur une représentation tridimensionnelle du patient [47].

Les histogrammes dose-volume (HDV) sont également des outils très utiles dans le choix d'une technique d'irradiation puisqu'ils permettent, en complément de l'analyse qualitative donnée par les distributions de dose, d'avoir une analyse quantitative des résultats. Un histogramme dose-volume permet, à l'aide d'une représentation graphique, de quantifier pour chaque structure d'intérêt la proportion des volumes de tissus recevant une dose comprise dans un intervalle donné (HDV différentiel).

Les histogrammes dose-volume offrent, par ailleurs, la possibilité de comparer quantitativement deux techniques de traitement en mettant en évidence, grâce à un affichage simultané des histogrammes sur un même graphe, des volumes de sous ou surdosage [48].

Vérification du plan du traitement

➤ Assurance de qualité

Le contrôle de qualité de la radiothérapie conformationnelle est une étape incontournable avant toute mise en traitement. Ce premier contrôle peut être

effectué avec un simulateur et/ou l'appareil de traitement si celui-ci est équipé d'un système d'imagerie en temps réel [36].

La préparation du traitement ayant été faite sur ordinateur et sur un patient « virtuel » et « figé », cette étape permet :

- de vérifier que les paramètres géométriques de la simulation virtuelle sont techniquement applicables
- de reproduire sur le patient réel la géométrie d'irradiation déterminée sur le patient virtuel et de s'assurer de sa bonne conformité
- de repérer sur le patient les points de centrage permettant, par la suite, la reproduction de la mise en place [36].

➤ **Imagerie de contrôle :**

La mise en œuvre d'une technique d'irradiation déterminée par simulation virtuelle ne se conçoit pas aujourd'hui sans l'aide de la DRR (reconstruction digitale d'une radiographie) [36]. Cette simulation informatique, obtenue à partir des données scanographiques, fournit pour une incidence de faisceau donnée une image analogue à un cliché de simulation classique, sur laquelle peuvent être projetés les limites géométriques du champ d'irradiation et les volumes d'intérêt.

La DRR va donc servir d'élément de référence pour s'assurer du bon accord entre le « souhaité » et le « réalisé ». Pour la majorité des techniques d'irradiation envisagées, les éléments de comparaison seront les films de contrôle réalisés avec le simulateur et/ou les images obtenues par imagerie portale [36].

En revanche, dans le cas de faisceaux non coplanaires, la DRR constitue le seul document disponible, de bonne qualité, permettant de visualiser le champ d'irradiation par rapport aux structures anatomiques dans les conditions de traitement.

Ainsi, l'imagerie portale constitue un système d'imagerie qui est placé sous la table du traitement. Il utilise les rayons X émis par l'accélérateur et restitue une image du champ d'irradiation. Le bon positionnement du malade et la bonne « balistique » du tir.

➤ **Système d'enregistrement et de vérification :**

La vérification de la position du patient doit être complétée par celle de la conformité de tous les paramètres de la machine.

En radiothérapie conformationnelle, ce contrôle est obligatoire, il repose sur un système informatique de gestion et de contrôle des paramètres de traitement vérifiant l'adéquation entre la prescription et la réalisation du traitement pour chaque faisceau.

Compte tenu de la multiplicité des paramètres de traitement, un contrôle informatisé est indispensable en conditions conformationnelle et largement recommandé pour la pratique d'irradiations classiques. Il assure, par ailleurs, l'enregistrement du déroulement de chaque séance et la tenue d'une véritable feuille de traitement informatisée. Son intégration dans un réseau informatique, reliant la station de préparation du traitement et l'accélérateur, facilite le transfert des données pertinentes et évite les erreurs saisies [45].

➤ **Dosimétrie in vivo :**

La qualité de la radiothérapie conformationnelle est fondée, entre autre, sur la détermination des marges de sécurité liées aux erreurs de repositionnement quotidiennes. Afin d'apporter une cohérence dans la procédure, il convient de vérifier que le niveau de qualité souhaité est atteint. Les imageurs électroniques permettent d'augmenter le nombre des contrôles, de réaliser toutes les incidences et d'améliorer les méthodes de vérification. Leur utilisation est malheureusement

très limitée par le grand nombre des malades par accélérateur et le temps nécessaire à leur analyse.

Ainsi, il n'est donc pas exclu de réaliser un mauvais traitement conformationnel, faute de n'avoir pu contrôler suffisamment.

L'utilisation de diodes ou de détecteurs thermo luminescents (TLD) placés sur la peau du patient ou dans les cavités naturelles, est la forme de dosimétrie in vivo la plus utilisée [35].

b. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT)

La RTH avec modulation d'intensité est une nouvelle technique d'irradiation qui consiste à transformer un faisceau d'irradiation parfaitement homogène en un faisceau dont on module la fluence, c'est-à-dire la quantité de rayonnement en fonction de l'inévitable traversée de l'organe à risque de voisinage. On peut ainsi, grâce à cette méthode complémentaire, affiner une radiothérapie conformationnelle et réussir à délivrer des doses efficaces au volume cible anatomo-clinique à proximité d'organes à risque. Cette modulation d'intensité a été rendue possible grâce à l'utilisation de collimateurs mutilâmes à la place des collimateurs traditionnels des accélérateurs ; chacune de ces lames étant animée par un moteur indépendant, l'ensemble piloté par ordinateur permet, grâce à un système de dosimétrie inverse, d'affiner cette distribution de la dose [83].

Le système de planification inverse a deux composantes :

- le model d'optimisation qui décrit les buts du plan de traitement exprimé sous la forme d'une fonction d'objectifs contenant des contraintes de dose, de dose volume ou biologiques
- un algorithme d'optimisation qui permet de calculer les intensités des faisceaux élémentaires en respectant les objectifs fixés.

Sur le plan technique, la modulation d'intensité s'utilise de deux façons différentes mais toujours avec un collimateur multilames et un système informatique de dosimétrie inverse qui permet de proposer la meilleure technique pour répondre aux critères fournis : dose nécessaire à délivrer aux volumes cibles anatomocliniques et dose à ne pas dépasser aux organes à risque :

- la méthode dite du « step and shoot » consiste à remplacer une irradiation normale par un faisceau, par une succession d'irradiations, par un faisceau décomposé en de multiples parties en déplaçant les lames entre chacune de ces mini séances pour moduler la fluence du faisceau et ainsi diminuer la dose reçue par l'organe à risque.
- la deuxième méthode est dite « dynamique », les lames se déplaçant pendant l'irradiation du faisceau pour arriver à cette même modulation.

Les deux techniques donnent un résultat identique avec, pour la première, un contrôle plus facile de ce qui est fait et, pour la deuxième, une plus grande rapidité d'exécution.

Généralement, les étapes du processus sont identiques à la RTC-3D, cependant, compte tenu des doses délivrées qui peuvent être supérieures à la RTH conformationnelle 3D, une précision accrue dans le positionnement du patient peut être nécessaire.

Toutes les autres étapes du processus nécessitent une précision accrue: contention personnalisée, acquisition des images volumiques, délinéation, exécution et contrôle du traitement.

La RCMI requiert également un temps physicien accru et implique une courbe d'apprentissage, notamment pour les étapes de planification.

Le principal avantage de la RCMI par rapport à la RTC-3D est de permettre une irradiation «sur mesure» des tumeurs ou des volumes cibles présentant une ou des

surfaces concaves. Ce qui permet d'irradier les localisations ORL du LH tout en épargnant les parotides, diminuant ainsi la fréquence de survenue des xérostomies, ce qui constitue une amélioration considérable de la qualité de vie des patients [83].

Le perfectionnement de la modulation d'intensité réside dans :

- l'imagerie faisant appel à des examens plus performants que la TDM, comme l'IRM.
- Dans la définition des volumes : ou le CTV est délimité par une véritable expansion tridimensionnelle. De plus, la quantification des marges, en fonction de données cliniques ou biologiques fiables, est également souhaitable. Le PTV, est scindé en deux composantes : le volume cible interne ou ITV qui est lié aux mouvements des organes internes et le volume lié à l'incertitude de mise en place de faisceaux. Le volume cible interne est défini par rapport à un référentiel externe.
- Dans la balistique des faisceaux : ou le positionnement automatique de l'iso dose pourrait faire partie de l'algorithme d'optimisation dosimétrique. La forme des faisceaux est obtenue par superposition de champs statiques (segmentation) ou par déplacement continu des lames.
- Dans la dosimétrie ou le model de calcul est 3D ou 4D, l'évaluation des plans de traitement est réalisé par une représentation tridimensionnelle dans laquelle les surfaces externes des organes et les surfaces iso doses sont affichées telles qu'elles sont « vues par un observateur ». en déplaçant le point de vue et en modifiant des surfaces isodomes et leur apparence (couleur, effet de transparence).

Les zones de sur et sous dosage peuvent être recherchées. Des méthodes spécifiques de corrélation entre histogrammes dose-volume et représentation bi ou tridimensionnelle sont en cours de développement.

- Dans la réalisation et vérification du traitement : l'utilisation de cadres repositionnables et surtout de repères implantés dans la contention, permet d'obtenir un niveau de précision supplémentaire

A condition de pouvoir contrôler la position de patient avant chaque séance et de l'ajuster finement avec un système robotisé offrant au moins six degrés de liberté. La DRR joue un rôle important dans l'imagerie de contrôle. La dosimétrie in vivo est assurée par les systèmes d'imagerie de faisceau.

➤ **IMRT utilisée dans le cadre du néphroblastome**

L'irradiation pulmonaire et médiastinale avec ou sans doxorubicine a entraîné une incidence plus élevée de complications cardiaques telles que l'insuffisance cardiaque congestive (ICC), l'infarctus du myocarde, la maladie péricardique et la cardiopathie valvulaire chez les survivants du cancer infantile. [54]

Des études dosimétriques et cliniques ont démontré qu'une dose seuil (>5 Gy) à comme conséquence une toxicité cardiaque d'où l'importance de délivrer une dose plus faible. [55]

D'autres études dosimétriques ont démontré plusieurs avantages de l'utilisation de la technique IMRT du poumon entier par rapport aux techniques standard AP-PA. Ils assurent une meilleure protection cardiaque, elle permet d'homogénéiser la dose au sein du volume cible notamment les poumons avec moins de points chauds et elle permet d'améliorer la conformité entre le volume cible et le volume traité. [56] (Figure 23)

Une étude récente a démontré que l'IMRT autorise des gradients de dose élevés dans des zones précises (foie), ce qui permet d'augmenter les doses délivrées à des petits volumes choisis, en épargnant les organes à risque autour (rein controlatéral). Contrairement aux techniques standards AP-PA qui peuvent entraîner un sous dosage important du volume cible de planification hépatique. [57]

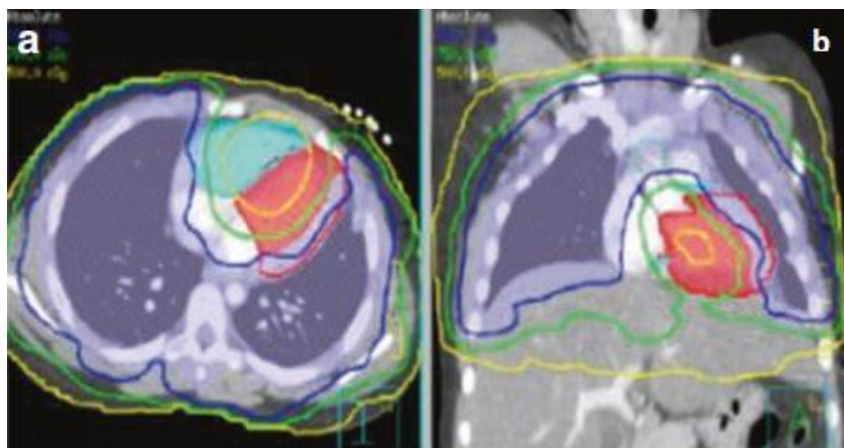


Figure 29: plan de radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) écartant le cœur, montrant une ligne iso dose à 95% (bleue), 75% (verte), et 50% (jaune) sur des images anatomiques du ventricule gauche (rouge), ventricule droit (bleu ciel) et le volume cible de planification de l'ensemble des poumons (violet).

Image axiale (a) et coronale (b) montrant la protection des ventricules cardiaques par l'IMRT

Tableau 21: les doses du volume ventriculaire gauche reçues par les techniques standards et l'IMRT. [56]

Ventricule gauche Volume/%dose GY	Techniques standards	IMRT	Valeur p
V95 (14.3 GY)	98.7%	33%	<0.0001
V83 (12.5 GY)	99.8 %	61%	<0.0001
V67 (10 GY)	99.95%	82%	<0.0001
V50 (7.5 GY)	100%	95%	0.006

Dans notre série aucun patient n'a bénéficié de radiothérapie par modulation d'intensité

c. Autre (tomothérapie) [59]

Elle utilise le principe du scanner. La tomothérapie est constituée par un anneau d'un tomodensitomètre qui contient un accélérateur de particules de 6MV miniaturisé associé à un collimateur mutilâmes (fig. 27).

C'est un appareil qui va réaliser une modulation d'intensité en bandes très étroites permettant de réaliser une RCMI durant chaque spire du système.

L'appareil réalise une hélice autour du patient qui permet de décrire un volume. Un système de planification est chargé de caractériser la modulation d'intensité durant chaque tour d'hélice de l'appareil afin de décrire un volume correspondant au volume à irradier.

Par ailleurs, en utilisant un méga voltage de basse énergie à partir de l'accélérateur, on obtient une image de TDM. Ceci permet d'obtenir une imagerie de précision obtenue immédiatement avant l'irradiation.

Il s'agit donc d'un concept évolué de RTAI.

En comparaison avec les autres techniques de radiothérapie de conformation et de modulation d'intensité, la tomothérapie hélicoïdale a plusieurs caractéristiques :

- l'irradiation est possible dans de grands volumes, ce qui permet des traitements de lésions étendues ou multiples ;
- l'irradiation est très homogène comme le montre la valeur très souvent basse de l'écart-type, ce qui permet le traitement de volumes de formes complexes ;
- le gradient de dose entre le PTV et les OAR de contiguïté est élevé (valeur du Dice proche de 1), ce qui permet de mieux éviter les OAR de contiguïté ;
- comme toutes les techniques en RCMI, les volumes recevant un seuil de dose bas doivent être évalués ainsi que la dose intégrale.

Ces caractéristiques permettent de dégager des applications cliniques pour de nombreuses localisations notamment pour les irradiations abdominales complexes avec en particulier l'irradiation des tumeurs rétropéritonéales. [58,60,61]

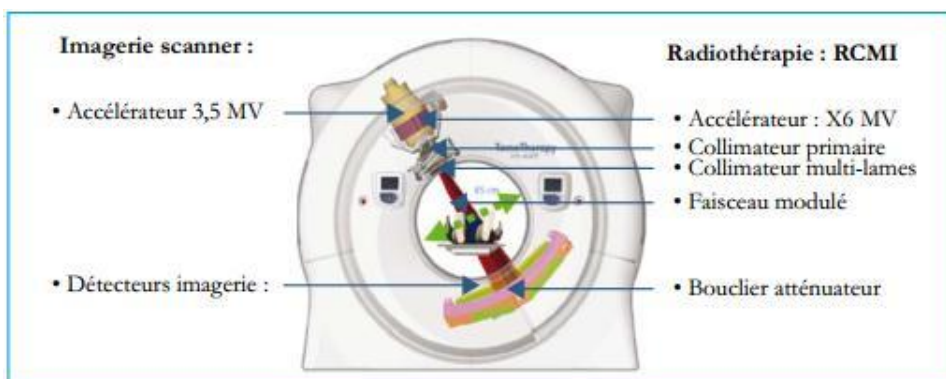


Figure 30: Description générale d'un équipement de tomothérapie. Un accélérateur localisé dans un anneau permet de réaliser à la fois des images scanographiques pour la vérification du positionnement et de produire un faisceau pour le traitement ; grâce à une collimation mutilâmes, le faisceau peut être modulé tout au long de la rotation de l'accélérateur. [58]

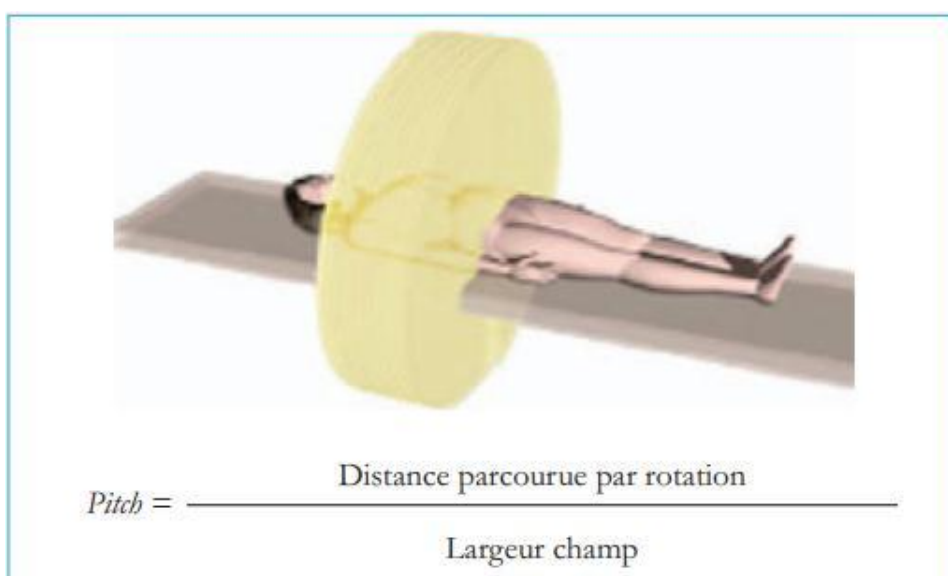


Figure 31: Description de l'irradiation hélicoïdale. Pendant que la table se déplace longitudinalement, la source de rayonnement X, modulée par un collimateur mutilâmes, décrit un pas de spire régulier autour du patient. [58]

Tableau 22: nombre de cas, technique, dose totale moyenne et l'étalement moyen selon les auteurs

Auteur	Nombre de cas	Technique	Dose totale moyenne	Etalement moyen
S.TOUHEM	92 %	3D	19.5 GY	21 jours
K.LAHMER	100%	3D	22.5 GY	19 jours
L.LANDOLSI	17%	-	25 GY	23 jours
Notre série	100 %	3D	12.6 GY	13.3 jours

3. Indications

Les indications précises sont définies selon le protocole international de traitement des néphroblastomes de la SIOP.

Tous les cas sont enregistrés de manière prospective et traités dans le cadre de recommandations **extrêmement** rigoureuse, aussi bien dans les domaines diagnostiques (imagerie, ana-path) que thérapeutiques, avec des protocoles précis pour la chimiothérapie, la procédure chirurgicale et l'éventuelle radiothérapie.

Tableau 23: indications de la radiothérapie SIOP 2001 [62]

RTH flanc

- Stade III, risque intermédiaire
- Stade II, haut risque, exception type blastemateux
- Stade III, haut risque
- Stade IV : stade III abdominale, risque intermédiaire

Stade II-III abdominale haut risque

RTH abdomen entier : tous les groupes à risque

Stade III, métastases péritonéales,

RTH poumon : si métastases pulmonaires :

- Persistance de métastases pulmonaires après 9 semaines de chimiothérapie post opératoire
- Tumeur primitive à haut risque
- Métastases secondaires

IV. Complications thérapeutiques

Les enfants sont plus sensibles que les adultes aux cancérogènes et en particulier à l'irradiation, ce qu'ont montré les études effectuées suite aux bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. Or, pendant la radiothérapie, même ciblée, les tissus qui entourent la tumeur sont irradiés sur plusieurs centimètres car le corps rediffuse. Du fait de leur faible corpulence, les enfants sont davantage affectés

La dose de radiothérapie et les agents alkylants seraient les principaux facteurs de risque. La combinaison d'une radiothérapie avec une chimiothérapie pourrait aussi jouer un rôle. [63]

Les réactions précoces apparaissent en cours de traitement ou dans les jours et semaines suivant l'irradiation et régressent complètement dans les 3 mois suivant le début du traitement ; elles sont secondaires à une perte cellulaire importante dans les tissus à renouvellement rapide ; la domification de l'étalement influence les réactions aiguës.

Les réactions tardives sont des réactions apparaissant ou persistant plus de 3 mois après le début du traitement. Elles sont peu réversibles

La modification de la dose par fraction influence plus les réactions tardives que les réactions précoces.

Ces complications peuvent être réparties en deux types : précoces et tardives

moelle osseuse	1-5	grêle	45	larynx	60
ovaire	5	foie partiel	45	vessie	65
cristallin	5	coeur partiel	45	encéphale	65
testicule	5-6	phanères	45	peau	65
rein	20	moelle épinière	45-50	prostate	70
poumon	20	thyroïde	50-60	sein	70
foie total	30	hypophyse	50-60	os	>75
cœur total	30	colon rectum	60	uterus	>75

Figure 32: dose maximale (en GY) tolérée par les tissus sains.

1. Les complications précoces

a. Complications hématologiques

La toxicité hématologique représente l'une des complications précoces et rares de la RTH du néphroblastome, tant par ses risques propres (infections, hémorragie) que par le fait qu'elle peut imposer l'arrêt du traitement constituant ainsi le principal obstacle au respect du programme thérapeutique défini initialement.

Ainsi une surveillance rigoureuse s'impose par la pratique d'une numération formule sanguine avant de démarrer la RTH, au début, au milieu et à la fin de chaque séance d'irradiation

Le traitement est considéré comme hémato-toxique lorsque la NFS montre une cytopénie: une leucopénie < 2000/mm³ ou une thrombopénie <100000/mm³, imposant un arrêt de la RTH d'au moins 8 jours. La lignée plaquettaire semble être la plus sensible.

Dans NWT3 3, 15 % des patients ont présenté une toxicité hématologique [64]

Dans notre série, 2 patients ont présenté une anémie soit 22.22% des cas et la thrombopénie a été objectivée chez un seul patient.

b. Complications cutanées

Elles se manifestent à la 3^{ème} semaine d'une irradiation classique de la peau par une épilation puis à la 4^{ème} semaine apparaît un érythème, un œdème, une diminution des sécrétions sébacées, à la 5^{ème} semaine apparaît une desquamation sèche puis exsudative par mise à nu du derme. La ré épithélialisation débute en général 7 à 10 jours après la fin de l'irradiation.

Elles se traduisent par une peau atrophique, dépigmentée sèche, épilée.

Dans notre série, aucune complication cutanée n'a été objectivée

c. Complications digestives

Elles sont dues à l'élimination des villosités intestinales conduisant à une diminution de la surface totale de l'épithélium puis à la formation d'ulcérations responsable d'un tableau clinique comportant des coliques, une diarrhée, des nausées une dénutrition par malabsorption voire des troubles hydro électrolytiques.

Dans notre série aucun patient n'a présenté de complications digestives

2. Complications tardives

a. Retard de croissance [66–67]

L'irradiation abdominale peut entraîner un ralentissement anormal de la croissance staturo-pondérale. Ces effets sont plus prononcés chez le patient plus jeune au moment de la radiothérapie. La surveillance à long terme des patients qui ont déjà reçu une irradiation abdominale ou du flanc, comme le montre le tableau 27, que plus un enfant est jeune au moment de l'irradiation du flanc, plus le retard

statural est important. En outre, plus la dose d'irradiation administrée est élevée, plus le retard statural est important. Ces effets sont liés à l'irradiation des corps vertébraux thoraco-lombaires. Des anomalies peuvent également découler d'une irradiation asymétrique de la musculature para vertébrale, qui peut, avec le temps, entraîner un risque de scoliose.

Age at Treatment (years)	Height Deficit (cm) After a Dosage of		
	10 Gy	20 Gy	30 Gy
2	2.4	4.8	7.2
4	1.8	3.5	5.3
6	1.2	2.4	3.6
8	0.8	1.5	2.3

Figure 33: déficit statural observé à l'âge de 18 ans après irradiation du flanc [65]

b. Atteinte cardiaque

Les complications cardiaques tardives sont liées à l'utilisation de la doxorubicine et de l'irradiation pulmonaire dans le cadre de la radiothérapie du néphroblastome métastatique

Principales complications cardiaques de la radiothérapie :

- **Les coronaropathies :**

La fréquence réelle des atteintes coronariennes est très probablement sous-estimée, car elles sont souvent asymptomatiques [68,69]. La fréquence et la gravité sont d'autant plus importantes que les patients ont été irradiés jeunes [70]. Ces complications coronariennes apparaissent généralement 5 à 6 ans après l'irradiation, avec une nette prédominance des lésions mono tronculaires proximales. Pour le reste, le traitement de ces atteintes coronaires n'est pas différent de celui des lésions dues aux autres causes plus classiques (athérome, etc.) [71].

- **Péricardite :**

En cours de radiothérapie, les atteintes du péricarde significatives sont rares et ne nécessitent qu'exceptionnellement l'arrêt du traitement. Les symptômes sont semblables à ceux des péricardites aiguës classiques. Habituellement, ils disparaissent en quelques semaines. Environ 20 % des patients ayant présenté une péricardite aiguë pendant la radiothérapie présenteront secondairement, 5 à 10 ans plus tard, une péricardite chronique constrictive [72,73]. Comme pour la péricardite aiguë, la péricardite chronique post-radique n'a pas de symptômes spécifique et la majorité d'entre elles guérissent spontanément et sans séquelle. Certaines peuvent cependant évoluer jusqu'au stade de péricardite constrictive tardive et, dans de rares cas, vers une tamponnade nécessitant une péricardectomie ou un drainage du péricarde. En dehors de cette présentation inhabituelle, le traitement est le plus longtemps médical, la chirurgie étant à réserver aux cas menaçants ou extrêmement exsudatifs [72,70].

- **Myocardite :**

Le risque de myocardite est faible avec les nouvelles techniques de la radiothérapie (IMRT, tomothérapie..).

- **Valvulopathies :**

Le principal mécanisme des atteintes valvulaires correspond à un processus de fibrose myocardique péri-valvulaire qui entraînerait secondairement leur dysfonction. L'atteinte valvulaire est relativement fréquente, avec une incidence comprise entre 15 et 30 %. L'incidence cumulative est de 45 % à 20 ans et de 60 % à 25 ans. Elles correspondent le plus souvent à une insuffisance mitrale ou aortique. La mortalité globale par atteinte valvulaire chez des patients irradiés sur le médiastin peut atteindre 0,3 % [74].

- **Trouble de la conduction :**

Comme pour les valvulopathies, les troubles de la conduction seraient secondaires à une ischémie ou à une fibrose postradique. Les troubles de la conduction restent le plus souvent asymptomatiques; ils sont révélés sur un ECG systématique, qui révèle habituellement des troubles de la phase de repolarisation dans les dérivations précordiales [74]. Cependant, des atteintes plus sérieuses telles que des troubles de la conduction atrioventriculaire ou intraventriculaire ont été décrites, avec un délai qui peut être très long (jusque 23 ans après une irradiation, 13 ans en moyenne) [70,74].

c. Conséquence de la radiothérapie sur la fertilité

L'interprétation des résultats (*tableau 12*) de la littérature est difficile. Ils portent sur des sujets traités pour un cancer dans l'enfance, l'adolescence ou chez l'adulte jeune. Les travaux les plus anciens sont fondés sur des populations mono institutionnelles. D'autres, plus récents, comparent les réponses à des questionnaires adressés à des sujets traités pour un cancer et des témoins traités ou non traités, issus de registres de population. Les doses délivrées aux niveaux des organes sensibles (ovaires, utérus, testicules, crâne, névraxe) sont soit absentes, soit indiquent la dose délivrée dans de larges volumes cibles.

Les études les plus récentes ont suivi les recommandations de Stovall *et al.* [75,76] En évaluant les doses absorbées par les gonades et/ou l'utérus sur fantôme mathématique adapté à l'âge au traitement, tenant compte du rayonnement diffusé et de la mise en place de caches testiculaires, utérins, voire de la réalisation d'une transposition ovarienne. Enfin, les périodes d'étude très étendues ont vu l'utilisation de différents types de rayonnement, cobalt, photons d'énergies variables, sans rapport avec les appareils de RT ni avec les dosimétries sophistiquées que nous utilisons actuellement.

La RT trouve sa place dans le traitement de nombreuses tumeurs de l'enfant : hémopathies, lymphomes, **néphroblastome**, neuroblastome, médulloblastome, épendymome, sarcome d'Ewing, tumeurs des parties molles. Les radiations ionisantes entraînent des lésions létales ou sublétales aux niveaux de l'ADN cellulaire. Les conséquences tissulaires d'une irradiation sont liées à l'installation d'une fibrose postradique. Au niveau vasculaire, la RT entraîne une altération irréversible de la microcirculation dont les mécanismes moléculaires et cellulaires sont mal connus. On observe une fibrose de l'intima, un amincissement de la média, une fibrose et un épaississement de l'adventice et une fibrose péri artérielle des tissus sains [77]

Tableau 24: Risques d'aménorrhée, de dommage utérin, d'oligospermie ou d'azoospermie à long terme après radiothérapie (RT) directe ou diffusée ovarienne, utérine ou testiculaire.

	Âge	RT	Type cancer
Radiosensibilité ovarienne			
Dose unique plus délétère que dose fractionnée			
Risque élevé	Prépubère	Abdominale totale ou pelvienne ≥ 15 Gy	Tumeur de Wilms, neuroblastome, sarcome, Hodgkin
	Postpubère	Abdominale totale ou pelvienne ≥ 10 Gy	
	Adulte	Abdominale totale ou pelvienne ≥ 6 Gy	Multiples cancers
	Tout âge	Irradiation corporelle totale	Conditionnement avant greffe moëlle
Crâne ≥ 40 Gy			
Tumeur cérébrale			
Risque intermédiaire	Prépubère	Abdominale totale ou pelvienne 10 à < 15 Gy	Wilms neuroblastome
	Postpubère	Abdominale totale ou pelvienne 5 à ≤ 10 Gy	Neuroblastome Rechute LAL, LNH
		RT spinale ≥ 25 Gy	Tumeur spinale ou cérébrale
Radiosensibilité utérine			
	Prépubère	Dommage potentiellement irréversible 14 à 30 Gy	Multiples cancers
	Tout âge	Dommage irréversible si dose ≥ 30 Gy	
Radiosensibilité testiculaire			
< 10 cGy : Pas de retentissement			
Dose fractionnée plus délétère que dose unique			
Prépubère		Oligospermie ou azoospermie transitoire 15 cGy à < 12 Gy	
		Azoospermie si > 12 Gy	
		Fonction endocrinienne conservée < 20 Gy	
Postpubère		Oligospermie \pm transitoire < 7 Gy	
		Azoospermie définitive > 7 Gy	
		Fonction endocrinienne conservée < 30 Gy	

Une étude rétrospective française [78] a adressé un questionnaire étudiant le cycle menstruel et la fertilité à 84 femmes traitées, avant l'âge de 18 ans dans deux centres français. Le recul médian au moment de l'étude était de 18,1 ans (intervalle, 1,2–38,6). L'âge médian au traitement était de 11,3 ans (intervalle, 10 mois–17,6). Cinquante-sept jeunes filles ont reçu une RT abdominale excluant le pelvis dont la dose médiane était de 27 Gy (intervalle 15–64). La dose médiane utérine calculée était de 1 Gy (0–4 Gy) et ovarienne de 1 Gy (0–7 Gy). Vingt-sept

patientes ont reçu une RT pelvienne, dont huit après transposition ovarienne et six avec protection plombée du volume utérin. La dose pelvienne médiane était de 40 Gy (16–64 Gy). La dose médiane délivrée aux ovaires était de 6 Gy (0– 60 Gy) et au niveau de l'utérus de 20 Gy (1–54 Gy). Les patientes ont été divisées en trois groupes selon leur degré de fertilité. Le tableau 3 rapporte les résultats en fonction des doses délivrées aux ovaires et à l'utérus.

Tableau 25: Facteurs pronostiques de fertilité d'après Sudour et al. [78]

Groupe	Âge RT	RT abdomen seul n = 57	RT pelvis n = 27	Dose totale moyenne (Gy)	Dose moyenne ovaires D/G (Gy)	Dose moyenne utérus (Gy)	Agents alkylants	Nombre de grossesses	Nombre d'enfants à terme
Fertiles n = 28	10,2 ans	23	5	33,4	2,1/3,8	4,9	13	67	49
Fertilité intermédiaire n = 34	9,6 ans	29	5	26,7	3,5/2,2	3,5	19	0	0
Infertilité probable n = 22	10,1 ans	5	17	32,5	14,9/14	18,1	18	0	0
p	NS		< 0,0005	0,05	< 0,0005	< 0,0005	0,04		

RT : radiothérapie ; NS : non significatif ; D : droit ; G : gauche

d. Atteinte rénale :

Après la néphrectomie unilatérale dans l'enfance, le rein restant règle généralement sa fonction et sa taille; c'est ce qu'on appelle une hypertrophie compensatrice du rein. Un an après la néphrectomie, le débit de filtration glomérulaire (DFG) et le débit plasmatique rénal effectif représentent environ 90% des valeurs normales. Les enfants traités par chirurgie et chimiothérapie ont également des valeurs proches de la normale. La radiothérapie associée à la chimiothérapie entraîne une diminution de la fonction rénale à environ 73% du DFG normal [79]. Dans un rapport du NWTS, le risque cumulé d'insuffisance rénale sur 20

ans chez les enfants atteints de tumeurs unilatérales sans anomalies congénitales, et de tumeur de Wilms bilatérale était 1% et 5.5%.

Tableau 26: complications à long terme de la fonction rénale [79]

Dosage (Gy)	Impaired Creatinine Clearance (%)
<12	19
12–24	32
>24	73

e. Atteinte hépatique

Une étude effectuée par un groupe allemand d'hématologie et d'oncologie pédiatrique dans le cadre de l'essai SIOP 9 a intéressé 58 patients ayant reçu une chimiothérapie et une irradiation abdominale. 11 de ces 58 patients ont présenté des signes d'hépatotoxicité, dont 4 avec une maladie veino-occlusive. . Il y avait une prédominance des enfants avec des tumeurs du côté droit avec une atteinte hépatique (9 sur 33, 27%, contre 2 sur 24, 8%). Dans un rapport du NWTS-1 à NWTS-4, une étude cas-témoins a été menée pour déterminer les relations entre la doxorubicine, la dose d'irradiation hépatique, le sexe du patient et le développement de l'hypertension portale. Le risque cumulatif à six ans pour l'hypertension portale était de 0,7% pour les tumeurs du côté droit contre 0,1% pour celles du côté gauche ($p = 0,002$). Il y avait une association significative entre la dose hépatique minimale et maximale (≥ 15 Gy) et l'hypertension portale. La doxorubicine et le sexe n'étaient pas significatifs. [80]

f. Cancers secondaires

Les rapports initiaux concernant le risque de cancers secondaires après traitement d'une tumeur de wilms ont indiqué que l'incidence cumulative 10 ans

après le diagnostic était de 1%. Dans un rapport du NWTS, le risque cumulatif de cancers secondaires après 15 ans du diagnostic d'une tumeur de Wilms était de 1.6%. Le risque de développer un lymphome ou une leucémie était de 4% à 8 ans, aucun cas n'ayant été recensé après. Cependant, le risque de développer une tumeur solide continuait à culminer avec le temps. Les doses d'irradiation abdominale élevées, l'utilisation de Doxorubicine, et le traitement des récurrences étaient les facteurs significatifs corrélés au développement de tumeurs secondaires.

Le suivi à long terme indique la présence d'un risque de leucémie aigüe myéloïde chez les patients ayant survécu au long terme à une tumeur de Wilms. Cela pourrait être lié à l'administration d'agents alkylant et d'irradiation abdominale. Dans un autre rapport du NWTS sur les taux et les causes de mortalité chez les patients atteints d'une tumeur de Wilms, le ratio de mortalité standardisé (SMR) était de 24.3 dans les 5 ans suivant le diagnostic, 12.6 dans les 5 ans qui suivent, et 3.0 après. La principale cause de mortalité dans les 5 premières années était la maladie d'origine (91%). Cependant, au delà de 5 ans les deux principales causes de mortalité étaient la maladie d'origine (40%) et les effets retardés du traitement (39%). Les trois effets retardés les plus communs liés au traitement ayant contribué à la mortalité étaient les cancers secondaires, l'insuffisance cardiaque congestive, et l'insuffisance rénale chronique terminale. Le risque de décès particulièrement dû aux effets retardés liés au traitement restait élevé même 20 ans après le diagnostic.

Dans le British Cancer Survivor Study, l'incidence cumulative d'un second néoplasme primaire à 30, 40, et 50 ans était respectivement de 2%, 7%, et 12%. 35 parmi 39 néoplasmes solides développés dans le thorax, l'abdomen, ou le pelvis ayant apparus appartenaient aux tissus irradiés. Des doses plus élevées de radiothérapie de l'abdomen et du pelvis étaient une raison importante au développement de tumeurs secondaires.

V. Résultats thérapeutiques

Les résultats du protocole SIOP-9 pour les tumeurs localisées montrent que la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans sont respectivement de 100% pour les stades I d'histologie de bas risque, 86 % et 93% pour les stades I d'histologie standard ou anaplasique, 82% et 87% pour les stades II d'histologie standard sans ganglions, 77% et 89% pour les stades II avec atteinte ganglionnaire et les stades III 64% et 79% pour les tumeurs d'histologie défavorable [90].

Le pronostic des formes métastatiques d'emblée de néphroblastomes d'histologie dite « favorable » ou de sarcomes à cellules claires s'est régulièrement amélioré dans les 20 dernières années, au même titre que les formes localisées.

Dans l'étude SIOP-9 la survie sans rechute est de 66% et la survie globale de 75% [91]. Le pronostic des formes extra-pulmonaires en général et des formes combinées étendues reste globalement plus grave que celui des formes pulmonaires isolées [92]. Surtout, l'importance pronostique péjorative de l'envahissement ganglionnaire à distance, bien que rare, doit être soulignée.

La probabilité de guérison des tumeurs métastatiques d'histologie défavorable est très faible (moins de 25% dans les expériences de la SIOP et du groupe nordaméricain). Cela est particulièrement le cas des formes dites anaplasiques diffuses initialement métastatiques dont le pronostic reste catastrophique: 18 décès sur 22 cas dans les études SIOP-1 à 9 et 22 décès sur 23 cas dans les études NWTS-3 et 4 [93]. Seules les formes sarcomateuses à cellules claires, au potentiel métastatique retardé et à tropisme squelettique et pulmonaire, ont bénéficié de la diversification des chimiothérapies utilisées ces dernières années contenant les anthracyclines et les alkylants. Leur survie sans récurrence à 2 ans s'est élevée de 31 à 69 % entre les études NWTS 1-2 et l'étude NWTS-3. Des rechutes très tardives,

notamment squelettiques, sont observées dans ces tumeurs [94]. Le pronostic des formes bilatérales d'histologie non anaplasique est finalement excellent, avec une survie dépassant 70% [95], mais il faut compter sur l'importance de la réduction néphronique qui, au fil du temps, peut conduire par un syndrome d'hyper filtration, à une insuffisance rénale terminale à l'âge adulte.

Les rechutes de néphroblastomes concernent environ 20% de l'ensemble de la population. Compte tenu des stratégies adaptées au risque initial et des traitements reçus antérieurement par ces patients, les indications thérapeutiques des récurrences varient énormément. Leur pronostic est ainsi très variable et aucune étude globale n'a pu jusqu'à présent voir le jour dans ces situations très diverses, comportant de faibles effectifs. Les rechutes pulmonaires sont les plus fréquentes, plus de 70% dans l'étude NWTs-1 et dans l'étude SIOP-9 [90,96]. Elles sont limitées au poumon dans près des deux tiers des cas. Le pronostic des rechutes pulmonaires isolées est meilleur que celui des autres sites. L'étendue de la rechute pulmonaire est importante à considérer puisque la survie après rechute passe de 64% à 3 ans en cas d'atteinte d'un seul poumon, à 32% si les deux poumons sont atteints [97]. Les rechutes abdominales sont beaucoup plus rares (moins de 10%) et ont un pronostic globalement moins bon avec une survie inférieure à 25%. Dans des études récentes comme celle du NWTs-3, il faut souligner la signification péjorative d'une rechute survenant en zone antérieurement irradiée avec un pronostic très médiocre de 15% à 3 ans versus 77% si elle survient en zone non antérieurement irradiée [96]. La gravité des rechutes ganglionnaires à distance a déjà été signalée, notamment les rares formes médiastinales. Les rechutes osseuses sont l'apanage des sarcomes à cellules claires et ont pu bénéficier dans les 10 dernières années des combinaisons d'ifosfamide-VP16 et de carboplatine-VP16, avec des survies notables à long terme.

Les rechutes cérébrales sont l'apanage des formes rhabdoïdes et ne sont actuellement pas curables.

Au total, sur le plan pronostic, peuvent être considérées comme de bon pronostic les rechutes de néphroblastomes répondant aux six critères suivants : rechutes d'histologie favorable, d'un stade 1 ou 2 sans envahissement ganglionnaire initial, après traitement par seulement deux drogues (Vincristine, Actinomycine) , rechute pulmonaire isolée et limitée ou rechute locale limitée et en zone non irradiée antérieurement , rechute tardive plus de 12 mois après le diagnostic. Pour ces rechutes, les chimiothérapies conventionnelles non encore reçues sont largement utilisées. La chirurgie doit être discutée dans les formes pauci-métastatiques. La radiothérapie peut être aussi une thérapeutique efficace dans cette situation. Ces critères ont été considérés par le groupe coopérateur français (SFOP) comme une indication à l'utilisation d'une stratégie d'investigation.

En conclusion, la survie des enfants atteints de néphroblastome est actuellement supérieure à 85%, tous stades confondus. La décroissance progressive des traitements permet à plus de 65% des enfants de guérir sans avoir reçu d'anthracyclines ni de radiothérapie, et donc sans aucun risque de complications tardives des traitements. Les formes plus graves de la maladie (métastases initiales ou rechutes) sont actuellement, malgré leur rareté, de mieux en mieux définies et posent le problème d'un traitement particulier adapté et précoce. L'âge au moment du diagnostic est généralement considéré comme le mieux établi des facteurs de pronostic. La plupart des auteurs sont d'accord sur le meilleur pronostic lié au jeune âge. Parmi les symptômes cliniques, l'existence d'importantes douleurs abdominales et d'un syndrome abdominal aigu sont de mauvais pronostic.

Dans la série de S.TOUHEM, l'évolution a été parquée par :

- 84% des patients sont en rémission complète

Dans la série de K.LAHMER, l'évolution a été marquée par :

- 80% des patients étaient en rémission complète

Dans la série de A.NAIM, l'évolution a été marquée par :

- 65% des patients étaient en rémission complète
- 35 % des patients sont décédés

Dans la série de A.LANDOLSI, l'évolution a été marquée par :

- 80% des patients sont en rémission complète avec un recul de 5 ans
- 10% des patients sont décédés
- 7% des patients ont été perdus de vue

Dans notre étude, L'évolution de nos patients a été marquée par :

- 5 patients sont en rémission complète soit 55.55% des cas avec un recul compris entre 6 mois et 2 ans
- 2 patients sont en rémission incomplète, toujours sous chimiothérapie post opératoire soit 22.22% des cas.
- 1 patient est décédé suite à un choc septique soit 11.11% des cas
- un patient a été perdu de vue juste après la fin de la radiothérapie soit 11.11% des cas.

Tableau 27: Evolution selon les auteurs

Auteur	Pays	Nombre de cas	Rémission complète	Rémission incomplète	Décès	Perdu de vue
S.TOUHEM	Algérie (benbadis)	42	84%	-	-	-
A.NAIM	Maroc (chu ibn rochd)	14	65%	-	35%	-
A.LANDOLSI	Tunisie	35	80%	-	10%	7%
K.LAHMER	Algérie (ORAN)	30	80%	-	-	-
Notre série	Service de radiothérapie (CHU HASSAN II FES)	09	55.55%	22.22%	11.11%	11.11%

CONCLUSION

Le néphroblastome est la plus fréquente des tumeurs rénales malignes chez l'enfant .il affecte surtout le jeune enfant, entre 1 à 5 ans. Il est très rapidement évolutive, avec dissémination régionale dans l'espace rétro-péritonéal, les ganglions, les vaisseaux et dans la cavité péritonéale en cas d'effraction tumorale, et a un fort potentiel métastatique aux poumons et au foie.

Le diagnostic repose sur l'imagerie, en particulier sur l'échographie qui peut être compléter par un scanner ou une IRM.

La prise en charge est pluridisciplinaire et associe chimiothérapie, chirurgie avec ou sans radiothérapie. La chimiothérapie permet de réduire la taille tumorale en préopératoire, et d'éradiquer les métastases. La chirurgie doit être complète sans aucune effraction tumorale, ce qui nécessite habituellement une néphrectomie totale. L'examen au microscope permet de confirmer le néphroblastome et de préciser le stade de la tumeur dans le rein, ce qui déterminera le choix de la chimiothérapie post opératoire. La radiothérapie est réservée à des formes plus étendues ou d'histologie plus défavorable.

Le néphroblastome est très radio sensible et même radio curable. Utilisation des radiations de hautes énergies (Cobalt ou photons des accélérateurs) selon des protocoles extrêmement précis avec une grande efficacité pour des doses assez faibles (15 à 30 grays).

Dans la majorité des cas, le pronostic est favorable : la survie est supérieure à 90 % faisant du néphroblastome un modèle de réussite thérapeutique et de la multidisciplinarité.

RESUME

RESUME

Le néphroblastome ou tumeur de wilms est la tumeur du rein la plus fréquente chez l'enfant. Il se développe localement et rapidement et peut donner des métastases, principalement pulmonaires et hépatiques. Son traitement est un modèle de collaboration médico-chirurgicale avec d'importants progrès thérapeutiques (90% de guérison en moyenne).

Nous proposons par le biais de ce travail ; d'analyser l'expérience du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès dans la prise en charge des néphroblastomes et de faire le point sur les techniques, les indications et la toxicité de la radiothérapie en matière de néphroblastome

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 9 cas colligés entre Janvier 2012 et décembre 2017 au service de radiothérapie CHU HASSAN II de Fès.

L'âge moyen était de six ans (1 à 15 ans) avec une légère prédominance féminine (66.66 %). La localisation unilatérale représentait 100 % (rein gauche 55.55 %, rein droit 44.44 %). Les circonstances de diagnostic clinique étaient une distension abdominale dans 77.77 % des cas. Le diagnostic histologique a été déterminé à partir des pièces opératoires de néphrectomie chez tous les patients, le stade III représentait 55.55 % des cas et le stade IV 44.44 %. Le traitement était une chimiothérapie préopératoire et postopératoire chez tous les patients. Le protocole utilisé était celui de la Société internationale d'oncologie pédiatrique la néphrectomie a été réalisée chez tous les patients. L'irradiation postopératoire de 10.5 à 21 Gy a concerné tous nos patients, 55.55 % de nos patients étaient en vie en situation de rémission complète, 22.22 % des cas sont en rémission incomplète (toujours sous chimiothérapie post opératoire) et 1 patient est décédé suite à un choc septique.

Le néphroblastome touche l'enfant jeune, c'est une tumeur à évolution rapide, la chimiothérapie préopératoire et postopératoire, la néphrectomie et la radiothérapie ont permis l'amélioration des résultats.

ABSTRACT

Nephroblastoma or Wilms tumor is the most common tumor of the children's kidney. It grows locally and quickly, can metastasize, mainly in lung and liver. The treatment is a model of medico-surgical collaboration with major therapeutic advances (90% cure rate in average).

We propose through this work; to analyze the experience of the radiotherapy department of the university hospital center Hassan II of Fès in the management of nephroblastoma and to review the techniques, indications and toxicity of radiotherapy for nephroblastoma.

This is a retrospective study of 9 cases collected between January 2012 and December 2017 at the university hospital center Hassan II radiotherapy department in Fez.

The average age was six years (1 to 15 years) with a slight predominance of women (66.66%). Unilateral localization accounted for 100% (left kidney 55.55%, right kidney 44.44%). The circumstances of clinical diagnosis were abdominal distension in 77.77% of cases. The histological diagnosis was determined from nephrectomy surgical specimens in all patients, stage III represented 55.55% of cases and stage IV 44.44%. The treatment was preoperative and postoperative chemotherapy in all patients. The protocol used was that of the International Society of Pediatric Oncology nephrectomy was performed in all patients. The postoperative irradiation of 10.5 to 21 Gy affected all our patients, 55.55% of our patients were alive in a situation of complete remission, 22.22% of the cases are in incomplete remission (still under postoperative chemotherapy) and 1 patient died due to septic shock.

Nephroblastoma affects the young child, it is a rapidly evolving tumor, preoperative and postoperative chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy have improved results.

مطنى

ببعض الأوقات يكون ملبأ وتكون

أن يترأ سلفي رطو. نيلها ا غا واطان غون كافة الأطم ا في اخسائي
أماضا واطان غو الأطقل وا بطا نه طاء ا لتشها لفق (معدلا نط 90%).

قم مرلحل هذا الحث ووصلة الطب الاشد عيلبركا تشدي ا بيا نط ا في
سرفد ليج أوام و بيز و ما جأ ثقتيا ولوشرات وا بعبن ا لاج الاشد عيلبرم و بيز.

بهذا الحث ع راسقا بعد ثقت 9 لحت نسرطان و ليزا لثقت ف صياطب
الاشد ليل ف رة ن 2012 و 2017.

تتميز سبلا و 6 سنوات (منة إلى 15 سف) مع لبط سبلا (66.66%) ك تن
الديلت لتش صفا و بها عا ط في 77.77% ن ا لحت، حث ا صفا لنجي ن
ا لحت الجرا حية لانتال الكية ن ا ط، نقا و ا 55.55% ناطلات وا و
ارلا ن 44.44%،

ف صفا الراج صفا مرضا الكميك ي قلى و با بطا ع وفق ريو كل ا لخص
بلا و الأطقل، اسقاد جمع ا طون لمدتصال ا ليو لاج نلا ع با في
ا بطا 10.5 gy إلى 21gy ، 55% نطلى قيا لجة ف بفة كانه ، 22.22% ن
في عفرة و نلا ن ا قيا لاج الكيك ع ا بطا ع و صنفى

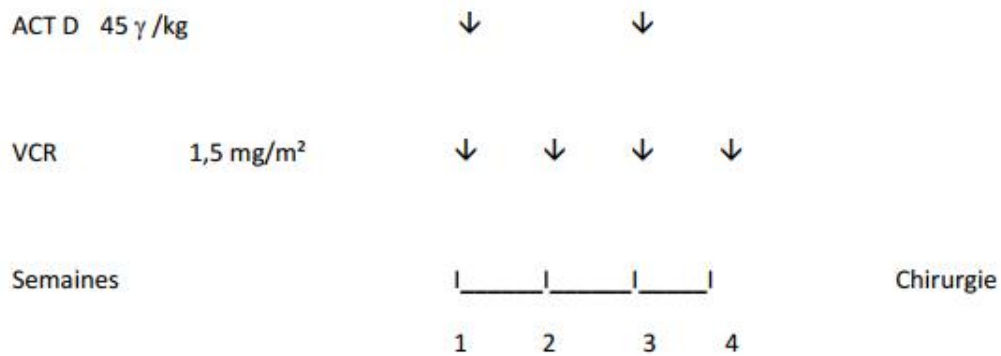
بؤرث م و بيز ع الطل ا طوفو و م سرجا طر، الراج الكيك ليقو با لبا بطا ع
وا نصل ا ليو الراج الاشد ط بيا لئج.

ANNEXES

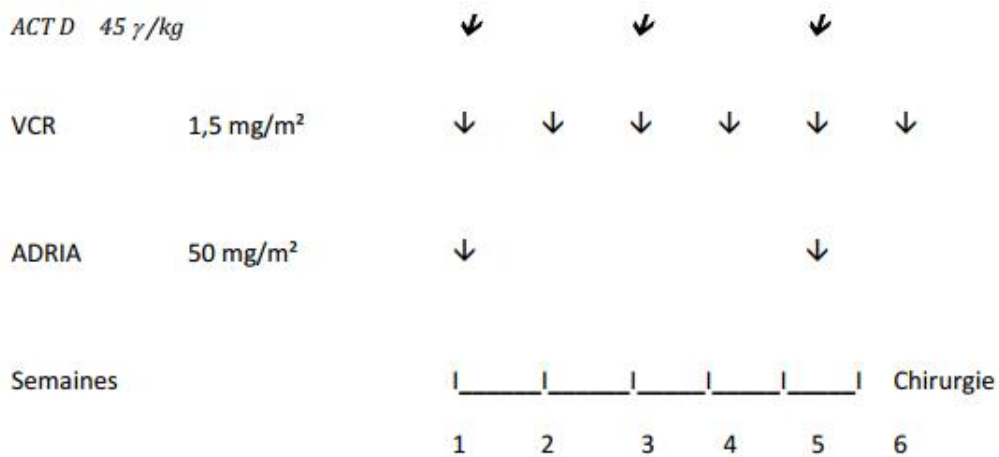
I. Annexe 1 (protocole GFA néphro 2005)

❖ Chimiothérapie préopératoire

Formes localisées



Forme métastatiques : stade IV



Néphroblastomes bilatéraux :

	V	V	V	V
	A		A	
	- ----- ----- -----			
Semaine	1	2	3	4

V = Vincristine 1,5 mg/m²

A = Actinomycine D 45 µg/kg

DOX = 50 mg/m²

1ère évaluation à la semaine 5 (échographie)



Tumeur stable / Diminution tumorale

	V	V	V	V
	A		A	
	- ----- ----- -----			
Semaine	5	6	7	8

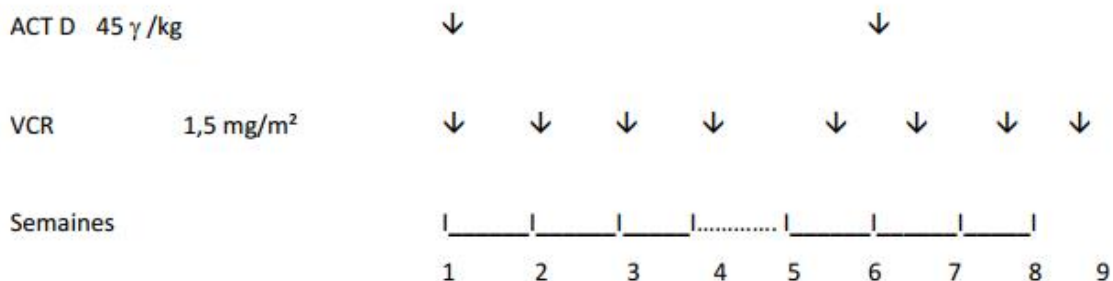
Si progression

	V	V	V	V
	A		A	
	DOX		DOX	
	----- ----- -----			
Semaine	5	6	7	8

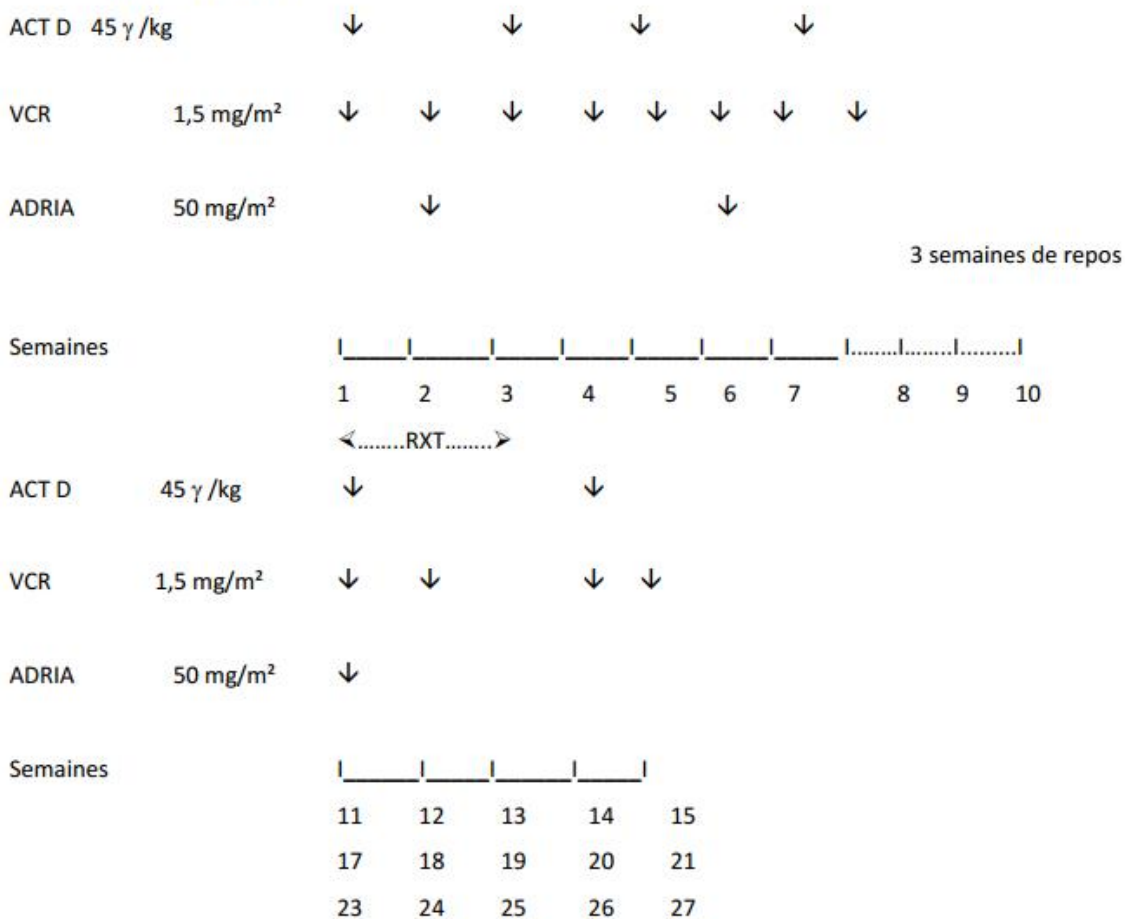
❖ Chimiothérapie postopératoire

1. Risques bas et intermédiaires

Stade I confirmé



Stades II et III



2. Haut risque

- **Stade I** : VCT, ACTINO, ADRIA (comme les stades II et III de risque intermédiaire)
- **Stade II, III et IV** : VP 16, Carboplatine, Cyclophosphamide, Doxorubicine.

STADES II, III et IV, HAUT RISQUE


VP16	150 mg/m ²		↓↓↓		↓↓↓	
CARBO	200 mg/m ²		↓↓↓		↓↓↓	
CYCLO	450 mg/m ²	↓↓↓		↓↓↓		↓↓↓
ADR	50 mg/m ²	↓		↓		↓

RT

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
←	---	---													
				16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
				28	29	30	31	32	33	34					

VP16	= Etoposide		= 150 mg/m ² i.v.
CARBO	= Carboplatine		= 200 mg/m ² i.v.
CYCLO	= Cyclophosphamide		= 450 mg/m ² i.v.
ADR	= Doxorubicine		= 50 mg/m ² i.v.

II. Annexe II (formulaire anapath SIOP 2001)

 <p style="font-size: 8px; margin: 0;">SYNDICAT INTERNATIONAL D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE SIOP INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC ONCOLOGY</p>	<p>NEPHROBLASTOME SIOP 2001</p>	<p>PATHOLOGIE Formulaire F 4</p>		
Identité patient <small>(ex. John SMITH, né(e) le 15/12/1980 - 25M15121980)</small>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Centre (numéro)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
SIOP Numéro	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Nom du Pathologiste	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Date chirurgie	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Numéro Examen	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Néphrectomie première (1)		Chimiothérapie préopératoire (2)		<input type="checkbox"/>
Siège de la tumeur		Droite (1) Gauche (2) Bilatérale (3)		<input type="checkbox"/>
Type d'échantillon (envoyer 2 <u>formulaires F4</u> si lésions provenant des deux reins :				<input type="checkbox"/>
Unilatérale		Néphrectomie totale (1) Néphrectomie partielle (2)		
Bilatérale		Gauche : Néphrectomie totale (3) Néphrectomie partielle (4)		
		Droite : Néphrectomie totale (5) Néphrectomie partielle (6)		
Poids de la pièce opératoire		Diamètre de la tumeur (cm)		
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> gr		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
(Pour les T multifocales, indiquer le diamètre de la plus grande tumeur).				
Echantillon reçu intact non ouvert par le Chirurgien ?				
Oui (1) Non (2) Doute (3)				<input type="checkbox"/>
Capsule rénale macroscopiquement intacte? (avant d'ouvrir la pièce opératoire)				
OUI (1) Non (2) Doute (3)				<input type="checkbox"/>
Surface encrée ?				
Oui (1) Non (2)				<input type="checkbox"/>
Avant ouverture de la pièce opératoire (1)		Après ouverture de la pièce (2)		<input type="checkbox"/>
Tumeur multifocale ?				
Oui (1) Non (2) doute (3)				<input type="checkbox"/>
Commentaires: _____				
Marges de résection intéressées par la tumeur?				
Macroscopiquement		Oui (1) Non (2) Doute (3)		<input type="checkbox"/>
Microscopiquement		Oui (1) Non (2) Doute (3)		<input type="checkbox"/>
Commentaires (Si oui, préciser) : _____				
Thrombus dans la veine rénale				
Macroscopiquement		Oui (1) Non (2) Doute (3)		<input type="checkbox"/>
Microscopiquement		Oui (1) Non (2) Doute (3)		<input type="checkbox"/>
Pourcentage de nécrose /signes de régression à l'examen macroscopique				
<65% (préciser) (1)		_____ 65%-99% (préciser) (2) _____		100% (3) <input type="checkbox"/>

Identification du patient <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Centre (Numéro) <input type="text"/>	N° Enregistrement SIOIP <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>																
Pourcentage de nécrose/ signes de régression à l'examen histologique <65% (préciser) (1) _____ 65%-99% (préciser) (2) _____ 100% (3)																		
Y a-t-il de la nécrose tumorale ou des modifications induites par la Chimiothérapie : Oui (1) ; Non (2) dans : le sinus <input type="checkbox"/> ; la graisse périrénale <input type="checkbox"/> ; Ganglion(s) lymphatique(s) <input type="checkbox"/> ; les marges résection <input type="checkbox"/>																		
Restes ou Reliquats Néphrogéniques Oui (1) _____ Non (2) _____ Doute (3) _____ <input type="checkbox"/>																		
Si anaplasie, sous classifier : Focale (Faria et al. définition) (1) _____ Diffuse (2) _____ Doute (3) _____ <input type="checkbox"/>																		
Votre diagnostic (Avant relecture par la Société Française d'oncologie pédiatrique)(SFOP) _____ Regarder la classification jointe _____ <input type="checkbox"/>																		
Tumeur groupe de risque ? Bas risque (1) _____ Risque intermédiaire (2) _____ Haut risque (3) _____ <input type="checkbox"/>																		
Ganglions lymphatiques (hilaires, peri-aortiques ou autres sites abdominaux) _____ <input type="checkbox"/>																		
Envahis (1) _____ non envahis (2) _____ Douteux (3) _____ Pas de ganglion examiné (4) _____ Si envahis, combien, préciser leur siège et si métastase viable ou non viable : _____ <input type="checkbox"/>																		
Stade local basé sur l'examen histologique _____ <input type="checkbox"/>																		
Pour les cas bilatéraux, indiquer le stade local du côté pour lequel ce document est rempli																		
<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:20%;">Stade Local</th> <th>Raison(s)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">I</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">II</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">III</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table>	Stade Local	Raison(s)	I	_____	II	_____	III	_____	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:20%;">Stade Local</th> <th>Raison(s)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">I</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">II</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">III</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table>		Stade Local	Raison(s)	I	_____	II	_____	III	_____
Stade Local	Raison(s)																	
I	_____																	
II	_____																	
III	_____																	
Stade Local	Raison(s)																	
I	_____																	
II	_____																	
III	_____																	
Matériel envoyé ou stocké pour étude moléculaire ? _____ <input type="checkbox"/>																		
Oui (1) _____ Non (2) _____ Si oui, envoyé à : _____																		
Exempleire complété par : _____																		
Signature : _____ Tel/Fax: _____ Date _____																		
Envoyer un jeu complet de lames HE et un bloc de paraffine immédiatement après l'intervention. Ne pas attendre pour quelle que raison que ce soit, pour envoyer les lames rapidement pour la relecture, même si l'on n'est pas certain que la patient rentre dans l'essai.																		

BIBLIOGRAPHIE

[1] : ROUVIERE H. DALMAS. A

Anatomie humaine ; descriptive, topographique.

Tome2, Tronc ,15ème édition Masson Paris ,2002 ; 725

[2] : SOBOTTA

Atlas d'anatomie humaine.

Tome 2, tronc, viscères, membre inférieure. 4ème édition

[3] : Henry N, Sèbe P.

Anatomie Des Reins Et De La Voie Excrétrice Supérieure. EMC, Paris, Néphrologie, 2008,

18-001-C-10.

[4] : Fenton RA, Praetorius J.

Anatomy of the Kidney. In: Brenner and Rector's The Kidney, Volume 2. Karl Skorecki,

Glenn M. Cherto, Philip A. Marsden, Maarten W. Taal, and Alan S. L. Yu, 10th Edition,

Elsevier, pages : 42-82

[5] : Moinuddin Z, Dhanda R.

Anatomy of the kidney and ureter. Anaesthesia And Intensive Care Medicine. 2015; 16(6):

247-252.

[6]. Rouviere H, Dalmas A.

Anatomie humaine. Descriptive, topographique et fonctionnelle. Tome 2, Tronc. 15ème

Édition, Paris, Masson, 2002; pages : 784.

[7] : Khati NJ, Alaghmand M, Noor A, Reposar A, Chaudhari R, Khalil R, And al.

Renal Vasculature, Chapter 57, pages: 396-403.

[8] : Sobotta J.

Atlas d'anatomie humaine: Tome 2, tronc, viscères, membre inférieur. 4ème édition,

Paris, Tec & Doc Lavoisier, 2000, pages: 428

[9] : ROUVIERE H. DELMAS A.

Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle.

Tome 2 troncs 14 eme édition Masson paris 1997

[10] : BENZAGMOUTE M.

Cancer du rein chez l'adulte.

Thèse de médecine rabat n°240/2001

[11]:.GILLES VASSAL.

Néphroblastome ou tumeur de wilms igr ; 2003. p. 1--12.

[12]: TOMLINSON GS.

Bilateral wilm's tumor: à clinicopathology. 1999 ; 30 : 12 -- 42.

[13] : C BERGERON.

Cancer de l'enfant. institut mère enfant, annexe pédiatrique, hôpital sud rennes ; cedex ; 2000. p. 1--12.

[14] : AGNES CHOMPert.

Cancer du rein chez l'enfant (néphroblastome).formes héréditaires et non héréditaires ; igr ; p : 19--22.

[15]: CHAACHOUe HAJAR

Le néphroblastome : Aspects clinico-radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs (A propos de 34 cas) Thèse de médecine de Fès N° 084/14

[16] : S. Touhem , M. Abbane , M. Salah Bali , A. Djemaa

CHU Benbadis, Constantine, Algérie

[17] : Zin R, Murch A And Charles.

Pathology, genetics and cytogenetics of Wilms' tumour. Pathology. 2011; 43(4): 302–312.

[18] : Mahamdallie SS, Hanks S, Karlin KL, Zachariou A, Perdeaux ER, Ruark E et al.

Mutations in the transcriptional repressor REST predispose To Wilms tumor. Nature Genetics. 2015; 47: 1471–1474.

[19] : Davidoff AM.

Wilms Tumor. Advances in Pediatrics. 2012; 59: 247–267

[20] : Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F et al.

Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. J Clin Oncol. 2015; 33(27): 2999–3007

[21] : Hohenstein P, Pritchard–Jones K, Charlton J.

The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. Genes & Development. 2015; 29: 467–482

[22]: DOMINIQUE PLANTAL.

Néphroblastome ou tumeur de wilms WILMS(144 C) ; 2005. P. 1 25

[23]: VALAYER J, LEMERLE J, GUBLER J P.

Tumeurs du rein, Encyclo– Med. Chir, Paris, Pédiatrie 4088 D10 3, 1980, P : 45–57

[24] : LEMERLE J. TOURNADE M.F.

néphroblastome (tumeur de wilms), rev prat (paris) 1993, 43, 17

[25] : LEMERLE J. VALAYER J. TOURNADE M.F. ET AL

tumeurs du rein. flammarion medecine sciences 1989

[26] : SANTIAGO J. BOUVIER R. POUILLAUDE JM.

néphroblastomatose de presentation inhabituelle.

arch pediatri 1998 ; 5 : 627–32

[27] SAYEGH N. SEBAG G.

imagerie du néphroblastome de l'enfant.

feuillets de radiologie, 1993, 33, n°5, 387-394

[28] : SHAMBERGER RC, GUTHRIE KA, HAASE GM ET AL

surgery-related factors and local recurrence of wilms tumor in national wilms tumor study 4

annals of surgery : volume 229. number 2. february 1999.

[29]: BOUVIER R.

Les tumeurs du rein de l'enfant Arch. Anat.Cyto.Path, 1992,40, N°5-6:312-23

[30]: MURPHY W. BECKWITH JB.

Farrow tumors of the kidney, Bladder, and related urinary structures

[31]: GUARDA, L.A. MD, ALBERTO G.

Chemotherapy-induced histologic changes in wilm's tumors pediatric pathology, 1984, 2:197-206

[32]: BOCCON-GIBOD, LILIANE A.

Pathological evaluation of renal tumors in children: International society of pediatric oncology approach, 1998, 11:243-48.

[33] : Al-Hussain T, Ali A, and Akhtar M.

Wilms tumor: an update. Adv Anat Pathol. 2014; 21:166-173.

[34] : Louis S. Constine MD, Nancy J. Tarbell MD, Edward C. Halperin MD-Pediatric

Radiation Oncology-LWW (2016) page 265

[35] : DUBBAY B., GIRAUD P.

Glossaire de la radiothérapie conformationnelle. Cancer/Radiother 1999 ; 3 (5) : 367-77.

[36] : BEAUDRE A., PICA A.

Simulation virtuelle: moyens et méthodologie. Cancer/Radiother 1997 ; 1 : 573-80.

[37] : CARETTE MP., CHAUVET B., DROZ JP.

Evaluation de la radiothérapie conformationnelle 3D. *Anaes* 2003

[38] : CHAUDAUDRA J., BIDIER A.

Définition des volumes en radiothérapie externe : Rapport ICRU 50 et 62. *Cancer/Radiother* 2001 ; 5 : 472–8

[39] : Thomas PR, Tefft M, Compaan PJ, et al. Results of two radiation

therapy randomizations in the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1991;68:1703–1707

[40] : Jereb B, Burgers JMV, Tournade MF, et al. Radiotherapy in the SIOP

(International Society of Pediatric Oncology) nephroblastoma studies: a review. *Med Pediatr Oncol*. 1994;22:221–227.

[41] : Tournade MF, Com-Nougue C, Coute PA, et al. Results of the Sixth

International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol*. 1993;11:1014–1023

[42] : Louis S. Constine MD, Nancy J. Tarbell MD, Edward C. Halperin MD–Pediatric Radiation Oncology–LWW (2016) page 282

[43] : Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.

Cancer Radiother 2008;12:143–313.

[44] : GINESTET C., MALET C., LAFAY F.

Mise en œuvre d'une radiothérapie conformationnelle avec collimateur multilames: un an d'expérience au centre Léon Bérard. *Cancer/Radiother* 1997 ; 1 : 328–40.

[45] : ROSENWALD JC, GAORIAUD G, PONTVERT D.

La radiothérapie conformationnelle; principes et classifications *Cancer–Radiother* 1999 ; 3 : 367–77.

[46] : Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms

tumor. *SIOP Stud Urol Clin North Am* 2000;27: 443e54.

[47] : D'Angio GJ, Tefft M, Breslow N, Meyer JA. Radiation therapy of wilms' tumor: results according to dose, field, postoperative timing and histology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4:769e80.

[48] : Thomas PR, Tefft M, Farewell VT, Norkool P, Storer B, D'Angio GJ. Abdominal relapse in the second national wilms' study patients. *J Clin Oncol* 1984;2: 1098e101

[49] : Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, Faria P, Moksness J, Finklestein JZ, et al. Treatment of children with stages II to IV anaplastic wilms' tumor: a report from the national wilms' tumor study group. *J Clin Oncol* 1994;12: 2126e31.

[50] : Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, et al. Treatment of anaplastic histology wilms' tumor: results from the fifth national wilms' tumor study. *J Clin Oncol* 2006;24:2352e8.

[51] : Tomlinson GE, Breslow NE, Dome J, Guthrie KA, Norkool P, Li S, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms Tumor Study: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23:7641e5

[52] : Louis S. Constine MD, Nancy J. Tarbell MD, Edward C. Halperin MD–Pediatric Radiation Oncology–LWW (2016) page 273

[53] : *Nephroblastoma Clinical Protocol SIOP 2001.*

International Society of Pediatric Oncology, Zurich, 2001

[54] : Green et al. 2001b; Pein et al. 2004; Tukenova et al. 2010

[55] : Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, Villain E, de Vathaire F, Sidi D, Hartmann O (2004) Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 91:37–44

[56] : Kalapurakal JA, Pokhrel D, Gopalakrishnan M, Zhang Y

(2013b) Advantages of whole–liver intensity modulated radiation therapy in children with Wilms tumor and liver metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:754–760

[57] : Kalapurakal JA, Perlman EJ, Seibel NL, Ritchey M, Dome

JS, Grundy PE (2013a) Outcomes of patients with revised stage I clear cell sarcoma of kidney treated in National Wilms Tumor Studies 1–5. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:428–431

[58] : C. Dejean¹, G. Kantor¹, B. Henriques de Figueiredo¹, A. Lisboa², M.–A. Mahé², A. Mervoyer², S. Zefkili³, M. Yassa⁴, P. Giraud

Helical tomotherapy: description and clinical applications

[59] : 67– DUPARC A., DE FIGUEIREDO BH., GUERDER C.

Nouvelles techniques en radiothérapie : Evaluation de la tomothérapie. *Cancer/Radiother* 2006 ; 10 (6) : 503–10.

[60] : Wong JY, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal

J, et al. Targeted total marrow irradiation using three–dimensional image–guided tomographic intensity–modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006 ; 12 : 306–15.

[61] : Cao D, Holmes TW, Afghan MK, Shepard DM. Comparison of plan quality provided by intensity–modulated arc therapy and helical tomotherapy.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 ; 69 : 240–50.

[62] : Louis S. Constine MD, Nancy J. Tarbell MD, Edward C. Halperin

MD–Pediatric Radiation Oncology–LWW (2016) page 1355

[63] : Florent de Vathaire, DrPhD

Radiation Epidemiology Group, INSERM U1018, Villejuif, France

[64] : Li AM, Breslow NE, et al.

Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTs-3 and NWTs-4: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:495-499

[65] : From Hogeboom CJ, Grosser SC, Guthrie KA, et al. Stature

loss following treatment for Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol.* 2001;36:295-304.

[66] : Egeler RM, Wolff JE, Anderson RA, et al

Long-term complications and post-treatment follow-up of patients with Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol.* 1999;17:55-61.

[67] : Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, et al.

Early and late mortality after diagnosis of Wilms tumor. *J Clin Oncol.* 2009;27:1304-1309

[68] : Archambeau JO, Ines A, Fajardo LF.

Response of swine skin microvasculature to acute single exposures of X rays: quantification of endothelial changes. *Radiat Res* 1984;98:37-51

[69] : Stewart JR, Fajardo LF.

Radiation-induced heart disease. Clinical and experimental aspects. *Radiol Clin North Am* 1971;9:511-631.

[70] : Doyen J, Giraud P, Belkacemi Y.

[Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: cardiac structures]. *Cancer Radiother* 2010;14:319-26

[71] : Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM,

Constine LS. Radiation injury to the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1205-11.

[72] : Fajardo LF, Stewart JR.

Pathogenesis of radiation–induced myocardial fibrosis. *Lab Investig J Tech Methods Pathol* 1973;29:244–57.

[73] : Corn BW, Trock BJ, Goodman RL.

Irradiation–related ischemic heart disease. *J Clin Oncol* 1990;8:741–50

[74] : Mège A, Ziouèche A, Pourel N, Chauvet B.

[Radiation–related heart toxicity]. *Cancer Radiother* 2011;15:495–503

[75] : Stovall M, Donaldson SS, Weathers RE, *et al.*

Genetic effects of radiotherapy for childhood cancer: gonadal reconstruction. *Int J Radiat Oncol Biol phys* 2004 ; 60 : 542–52.

[76] : Stovall M, Weathers R, Kasper C, *et al.*

Dose reconstruction for therapeutic and diagnostic radiation exposures: use in epidemiological studies. *Radiat Res* 2006 ; 166 : 141–57.

[77] : Milliat F, Benderitter M, Gaugler MH

. Les effets des rayonnements ionisants sur le système cardiovasculaire : Congrès National de Radioprotection, SFRP, 21 juin 2011, Tours

[78] : Sudour H, Chastagner P, Claude L, *et al.*

Fertility and pregnancy outcome after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 ; 76 : 867–73.

[79] : From Egeler RM, Wolff JE, Anderson RA, *et al.*

Long–term complications and post–treatment follow–up of patients with Wilms’ tumor. *Semin Urol Oncol.* 1999;17:55–61.

[80] : Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al.

Development of riskbased guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group long-term follow up guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and nursing discipline. *J Clin Oncol.* 2004;22:4979-4990

[81] : LEMERLE J. VALAYER J. TOURNADE M.F. ET AL

Tumeurs du rein. Flammarion médecine sciences 1989

[82] : LEMERLE J. TOURNADE M.F.

NEPHROBLASTOME (TUMEUR DE WILMS) REV PRAT (PARIS) 1993, 43, 17

[83] : TOURNADE M.F, COM-NOUGUE C, KRAKER J ET AL

Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic wilms tumor in children older than 6 month results of the ninth international society of pediatric oncology wilms tumor trial and study. *journal of clinical oncology*, vol 19, n°2 (january 15), 2001 : pp 488-500

[84] : GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWITH JB ET AL. COMPARISON

between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with wilms' tumor : a report from the national wilms' tumor study group. *j clin oncol*, 1998, 16 :237-245.

[85] : COPPES MJ, BECKWITH JB

Clinical approach to renal lesions in children with multiple nephrogenic rests. *Medical and pediatric oncology* 35 :73-74 (2000).

[86] : BOCCON-GOBOD L. MD, ANNIE R.

Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in wilms tumors as an indicator of low risk. *Medical and pediatric oncology* 34 :183-190 (2000)

[87] : LEMERLE J. VALAYER J. TOURNADE M.F. ET AL

Tumeurs du rein. Flammarion médecine sciences 1989

[88] : MITCHELL C, MORRIS JONES P, KELSEY A ET AL

The treatment of wilms tumor : results of the united kingdom children's cancer study group (ukccsg) second wilms tumor study. British journal of cancer (2000) 83(5), 602-608.

[89] : PINKERTON C.R. GROOT-LOONEN J.J. MORRIS-JONES P.H. ET AL

Response rates in relapsed wilms tumor cancer 67 :567-571, 1991.

[90] : 94. TOURNADE MF, COM-NOUCUE C, VOURP PA ET AL. RESULTS OF THE SIXTH

International society of pediatric oncology, wilms' tumor trial and study : a risk-adapted therapeutic approach in wilms' tumor. J clin oncol, 1993, 11, 1023.

[91] : DE KRAKER J, TOURNADE MF, WEIRICH A ET AL. WILMS

Tumour stage iv. A report from the siop-9 study. Med pediatr oncol, 1997. 29 :370.

[92] : GOOZRNSN J, TOURNADE MF, DE KRAKER J ET AL. STAGE IV

Nephroblastoma with extra-pulmonary metastatic involvement in the siop 6 and 9 studies. Med pediatr oncol, 1991, 19:371.

[93] : FARIA P, BECKWTH JB, MTSRA K ET AL. FOCAL VERSUS DIFFUSE ANAPLASIA IN WILMS TUMOR

New definitions with prognostic significance : a report from the national wilms tumor study group. Am j surg parhol, 1996,20 :909-920.

[94] : GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWTH JB ET AL. TREATMENT OF CHILDREN WITH CLEAR-CELL SARCOMA OF THE KIDNEY

A report from the national wilms' tumor study group. J clin oncol, 1994, 12 :2132-2137.

[95] : COPPES MJ, DE KRAKER J, VAN DUKEN PJ ET AL. BILATERAL WILMS' TUMOR

Long-term survival and some epidemiological features. J clin oncol, 1989,7: 310-315.

[96] : GRUNDY P, BRESLOW N, GREEN DM ET AL. PROGNOSTIC FACTORS FOR CHILDREN WITH RECURRENT WILMS' TUMOR

Results from the second and third national wilms' tumor study. J clin oncol, 1989, 7: 638–647

[97] : SUTOW WW, BRESLOW NF, PALMER NF ET AL. PROGNOSIS IN

Children with wilms' tumor metastases prior to or following primary treatment: results from the first national wilms: tumor study (nwts–i). Am j ciin oncol ,1992, 5:339_347.

[98] : K. Lahmer a,* , A. Dali Youcef b

Prise en charge du néphroblastome dans le service de radiothérapie du CHU d'Oran

[99] : A. Naim * , H. Sabila , S. Trobi , Z. Bouchbika , N. Benchekroun , H. Joughadi , N. Tawfiq , S. Sahraoui , A. Benider

À propos de 14 cas de prise en charge du néphroblastome de l'enfant Centre de radiothérapie–oncologie, CHU Ibn–Rochd, Casablanca, Maroc

[100] : A. Landolsi a, L. Ben Fatma a, K. Kallel a, O. Gharbi a, A. Zakhama b, M. Golli c, F. Mosbah d, C. Kraiem e, A. Nouri f, A. Ganouni c, S. Ben Ahmed a,*

Étude anatomoclinique et pronostique des néphroblastomes dans le centre tunisien

[101] : RICARDO.J.DUARTE, LILIAN.M.CRISTOFANI, FRANCISCO.T.DENES. ET AL

Wilms Tumor: A Retrospective Study of 32 patients Using videolaparoscopic and Open Approaches Pediatric Urology, Brazil, February 2014.

[102] : F. VARLET, T. PETIT, MD. LECLAIR, H .LARDY, ET AL

Nephroblastoma and Laparoscopic Surgery: a Heresy E–mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, France, Déc 2013: 68–73

[103] : BEN XU, QIAN ZHANG AND JIE JIN.

Wilms Tumor with Renal Vein Tumor Thrombus Treated With Only 3- Port Retroperitoneal Laparoscopic Technique. UROLOGY, China, January 2013, 81: 1346-48.

[104] : Patrick J. JAVID, Thomas S. LENDVAY, STEPHANIE ACIERNO, ET AL

Laparoscopic nephroureterectomy for Wilms' tumor: Oncologic Considerations. Journal of Pediatric Surgery, 2011, 46: 978-82.

[105] : BEURTON D. GUERIN D. CUKIER J.

Cancers du rein avec extension veineuse : problemes chirurgicaux ann urol, 1985, 19, n°6, 423-5

[106] : FONSECA P. MD, ALMASSI H. BEGUN F.

Resection of an adult intracardiac wilms tumor using hypothermic circulatory arrest ann thorac surg 1995 ; 60 :1818-20

[107] : HUNT T.M. FIRMIN R.K. JOHNSTONE MJS.

Management of a patient with wilms's tumor extending into the right heart chambers : a case report and a review of other published reports. Br heart j 1988 ; 60 : 165-8

[108] : KARADANA GA, MOSCHOVI M, KOUTSIFITIS P

Inferior vena cava and right atrial thrombosis in children with nephroblastoma : diagnostic and therapeutic problems. Journal of pediatric surgery, vol 3 n°10(october),2000 : pp 1459-1461

[109] : ORGET J, DORE H, OLIVIER H ET AL

Le thrombus cave inferieur dans le nephroblastome de l'enfant. Ann urol, 1985, 19, n°6, 420-422.

[110] : RENAUD J.E. DONALD L. STEVEN W. ET AL

Inferior vena cavectomy for nonexcisable wilms tumor thrombus journal of pediatric surgery, vol 36, n°3 (march), 2001 :pp625-9

[111] : SHAMBERGER R, RITCHEY ML, HAASE GM ET AL

Intravascular extension of wilms tumor annals of surgery : volume 234. Number 1. July 2001.

[112] : THOMPSON W.R. NEWMAN K. SEIBEL N. ET AL

A strategy for resection of wilms tumor with vena cava or atrial extension journal of pediatric surgery, vol 27, n°7 (july),1992:pp 912-5

[113] : VAUGHAN E.D. IVAN K. CROSBY AND AL

Nephroblastoma with right atrial extension : preoperative diagnosis and management. The journal of urology vol. 117, april 530-3