

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2013

Thèse N° 149/13

LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES TUMEURS SOLIDES MALIGNES DE L'ENFANT (A propos de 43 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08/10/2013

PAR

Mme. CHORFI HIND

Née le 31 Aout 1987 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Epidémiologie - Tumeurs solides - Enfant

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BOUABDALLAH YOUSSEF.....	RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie pédiatrique	
M. NEJJARI CHAKIB.....	} JUGES
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. HARANDOU MUSTAPHA.....	
Professeur d'Anesthésie réanimation	
M. EL MADI AZIZ.....	} MEMBRES ASSOCIES
Professeur assistant de Chirurgie pédiatrique	
Mme. BENMILOUD SARRA.....	
Professeur assistant de Pédiatrie	

PLAN

ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	5
OBJECTIFS DU TRAVAIL	8
RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET GENETIQUE	10
I. LES TUMEURS RENALES	11
1. Classification	11
2. Néphroblastome	13
2.1. Rappel embryologique	13
2.2. Anatomie pathologique.....	16
2.3. Etude génétique	18
II. LES TUMEURS NEUROGENES: LE NEUROBLASTOME.....	19
1. Rappel embryologique.....	19
2. Rappel anatomo-pathologique	23
3. Etude génétique	26
III. LES TUMEURS GERMINALES MALIGNES EXTRA CEREBRALES:	27
1. Rappel embryologique.....	27
2. Rappel anatomo-pathologique	29
3. Etude génétique	32
IV. LES TUMEURS HEPATIQUES MALIGNES :.....	33
1. Rappel embryologique.....	33
2. Rappel anatomo-pathologique et facteurs prédisposants.....	35
V. LES SARCOMES DES TISSUS MOUS.....	39
1. Définition.....	39
2. Rappel anatomo-pathologique	39
3. Profil génétique.....	42

VI. LE CORTICO SURRENALOME MALIN	43
1. Rappel anatomopathologique	43
2. Etude génétique	43
VII. LE PHEOCHROMOCYTOME.....	44
1. Définition	44
2. Rappel anatomo-pathologique	44
3. Etude génétique	45
VIII. LE PLEUROPNEUMOBLASTOME	46
1. Etude anatomo pathologique.....	46
2. Prédisposition génétique	48
MATERIEL ET METHODES	49
I. CADRE ET PERIODE DE L'ETUDE.....	50
II. CRITERE D'INCLUSION.....	50
III. CRITERES D'EXCLUSION.....	50
IV. ANALYSE STATISTIQUE	51
V. FICHE D'EXPLOITATION.....	51
RESULTATS	61
I. DIFFICULTES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	62
II. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES.....	63
III. DIAGNOSTIC CLINIQUE.....	67
IV. DIAGNOSTIC PARACLINIQUE.....	73
V. ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.....	82
VI. DIAGNOSTIC RETENU	83
VII. LE TRAITEMENT	86
VIII. L'EVOLUTION.....	89

DISCUSSION	90
I. L'ENREGISTREMENT DES CANCERS DE L'ENFANT DANS LE MONDE.....	91
1. Définition d'un registre	91
2. Historique des registres pédiatriques	91
II. LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES TUMEURS SOLIDES MALIGNES DE L'ENFANT	94
A. L'incidence des tumeurs malignes de l'enfant.....	94
B. L'incidence des tumeurs solides malignes de l'enfant	96
C. L'âge et le sexe.....	97
D. La répartition histo-pathologique	99
E. Le taux de survie des tumeurs solides	102
F. Les facteurs de risque des cancers de l'enfant	102
1. Les facteurs environnementaux et iatrogènes.....	102
2. Les syndromes polymalformatifs prédisposant aux cancers de l'enfant.....	104
III. Les particularités diagnostics et thérapeutiques des tumeurs malignes de l'enfant.....	109
A. Le neuroblastome	109
B. Le néphroblastome.....	128
C. Les tumeurs germinales malignes extra cérébrales	136
D. Les sarcomes des tissus mous	146
E. Les tumeurs hépatiques	154
F. Les tumeurs rares.....	161
CONCLUSION	164
RESUME	167
Annexe	173
BIBLIOGRAPHIE	175

ABREVIATIONS

ADP	: Adénopathie
ASP	: Abdomen sans préparation
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CRP	: C-Reactive Protein
CVC	: Circulation Veineuse Collatérale
FC	: Fréquence cardiaque
FR	: Fréquence respiratoire
HTA	: Hypertension artérielle
HVA	: Homovanillique
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDH	: Lacticodéshydrogénase
NFS	: Numération Formule Sanguine
PNN	: Poly-Nucléaire-Neutrophile
TDM	: Tomodensitométrie
VIP	: Vasoactive Intestinal Peptide
VMA	: Acide Vanillylmandélique
α FP	: Alpha-Foeto-Protein
β HCG	: β - Human Chorionic Gonadotrophin

INTRODUCTION

Les cancers de l'enfant sont des pathologies rares correspondant à 1 % de l'ensemble des cancers. Ils représentent la 2ème cause de décès au delà de un an, après les accidents dans les pays développés [1, 2].

Cette rareté oblige à bien connaître les particularités et les signes initiaux des cancers de l'enfant, les intégrer dans des hypothèses diagnostiques en fonction de l'âge et de la localisation, et prescrire des examens simples pour orienter le diagnostic.

Il s'agit souvent de tumeurs de haut grade de malignité à croissance rapide. Cette particularité explique :

1. que l'enfant soit souvent en relativement bon état général, ce qui est trompeur au diagnostic,
2. que le diagnostic doit être fait dans une situation de semi urgence car la tumeur peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital à cours terme,
3. que la chimiothérapie ait pris une grande place dans l'arsenal thérapeutique.

Grâce aux essais thérapeutiques, la guérison est obtenue dans 75% des cas de tumeurs solides [3]. Les moyens thérapeutiques doivent être adaptés pour guérir avec le minimum de séquelles, expliquant souvent l'intérêt d'une chimiothérapie première pour faciliter la chirurgie d'exérèse complète ou diminuer la dose de radiothérapie.

Par rapport aux cancers de l'adulte les cancers de l'enfant sont caractérisés par leur faible incidence, leurs caractères histo-pathologiques (fréquence des tumeurs embryonnaire et rareté des carcinomes), leur origine possible à partir de sites anatomiques multiples ainsi que leur évolution sur un organisme en croissance. L'activation des registres spécifiques des cancers de l'enfant peut seule garantir l'exhaustivité et la qualité des informations recueillies. Ils utilisent une classification différente de celle de l'adulte fondée à la fois sur le type histologique

et le site primaire : *the international classification of childhood cancer* ICCC (Annexe 1) [4]. Ils permettent un suivi à long terme d'un nombre de plus en plus élevé de malades grâce aux progrès thérapeutiques.

Les leucémies aiguës et les cancers des organes lymphatiques présentent 60% des tumeurs malignes de l'enfance tandis que 40% est représentée par une variété de tumeurs dites solides [5] qui comprennent:

- les tumeurs du système nerveux central (SNC)
- les tumeurs du système nerveux sympathique
- les tumeurs rénales
- les tumeurs hépatiques
- les tumeurs osseuses
- les sarcomes des tissus mous
- Les tumeurs germinales gonadiques et non gonadique
- Les rétinoblastomes
- Les carcinomes
- Les mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales
- Autres.

Notre étude portera sur les tumeurs solides malignes cervico thoraco abdomino pelviennes. On exclura de notre étude les tumeurs du SNC, les tumeurs osseuses, les rétinoblastomes et les mélanomes.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'épidémiologie des cancers de l'enfant répond, aux objectifs suivants :

- Préciser les caractéristiques épidémiologiques des tumeurs solides malignes chez l'enfant.
- disposer d'un outil de surveillance sanitaire permettant de suivre l'incidence globale et la distribution par sites et types histologiques, les fluctuations temporelles et spatiales, les taux et les causes de mortalité,
- promouvoir la recherche étiologique grâce à des études écologiques, des études de cohorte, études cas-témoin, portant sur le rôle des facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que leurs interactions,
- participer à des actions de santé publique : évaluation de la qualité des soins, des séquelles et de la qualité de vie.
- Répertorier les cas de tumeurs solides afin d'avoir une ébauche de registre régional des tumeurs de l'enfant.

Les sources épidémiologiques les plus fiables sont représentés par les registres cancérologiques de la population réalisant l'enregistrement continu et exhaustif des cas de cancers quelque soit le lieu de prise en charge des malades, et ce à des fins de surveillance et de recherche. C'est un outil de production, de connaissance, d'expertise scientifique et de recherche.

RAPPEL ANATOMO-PATHOLOGIQUE,
EMBRYOLOGIQUE ET ETUDE
GENETIQUE

I. Les tumeurs rénales

1. Classification

Les tumeurs du rein constituent un des groupes les plus fréquents de tumeurs solides de l'enfant.

- Les tumeurs rénales chez l'enfant sont nombreuses et variables. Il existe environ une quinzaine d'entités tumorales, essentiellement malignes.
- Les formes histologiques sont très diverses, expliquant en partie l'hétérogénéité pronostique observée.

Durant ces dernières décennies, les grands groupes coopérateurs SIOP (société internationale d'oncologie pédiatrique) et NWTSG (national wilm's tumour study group) ont amélioré nos connaissances concernant les sous-types histologiques des tumeurs rénales chez l'enfant. Plusieurs classifications ont été établies dont la dernière en cours est la classification de la SIOP 2001 [6] :

CLASSIFICATION SIOP 2001

Tumeurs de bas risque
Néphrome mésoblastique Néphroblastome kystique partiellement différencié Néphroblastome complètement nécrotique
Tumeurs de risque intermédiaire
Néphroblastome de type épithélial prédominant Néphroblastome de type stromal prédominant Néphroblastome de type mixte prédominant Néphroblastome de type régressif prédominant Néphroblastome avec anaplasie focale
Tumeurs de haut risque
Néphroblastome de type blastémateux prédominant Néphroblastome avec anaplasie diffuse Sarcome à cellules claires du rein Tumeur rhabdoïde du Rein
Autres Tumeur
Néphrome kystique Carcinome rénal T. neuro-épithéliales <ul style="list-style-type: none">- Neuroblastome- P.N.E.T.- carcinoïde rénal Lymphome rénal Angiolipome Adénome Autres tumeurs Métastase

2. Le néphroblastome

2.1 Rappel embryologique

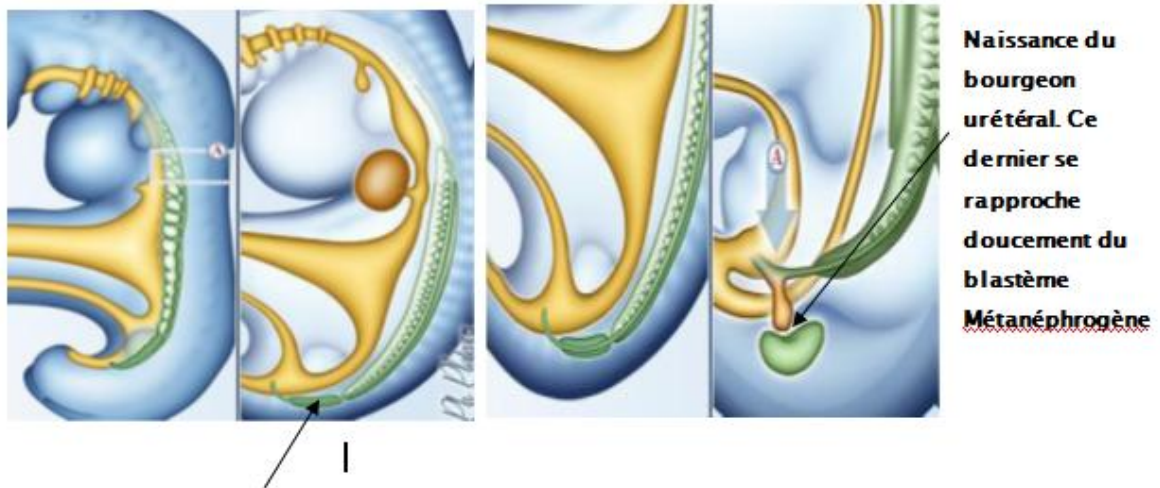
Le rein définitif est issu du métanéphros, troisième appareil rénal de la vie utérine après le pronéphros et le mésonéphros. Ses éléments se développent à partir d'une masse cellulaire, issue du mésoblaste intermédiaire, appelée blastème métanéphrogène.

Ce tissu se divise en amas cellulaires autour des tubes collecteurs nouvellement formés. Ces amas se différencient en petites vésicules, les vésicules rénales, qui donnent naissance à de petits tubules. Ces tubules donneront les néphrons. Leur extrémité proximale s'invagine pour donner la capsule de Bowman du glomérule alors que leur extrémité distale s'ouvre chacune dans un des tubes collecteurs, mettant ainsi en communication le glomérule et l'appareil excrétoire.

La courbure initiale des tubules s'accroît progressivement et entraîne la formation des tubules contournés proximaux et distaux ainsi que des anses de Henle.

Le néphroblastome est une tumeur embryonnaire rénale développée à partir du blastème du métanéphros qui, normalement, se différencie en tubule et glomérule. Lorsque cette différenciation ne se fait pas, la prolifération blastémateuse aboutit à la formation d'une tumeur constituée de cellules jeunes indifférenciées.

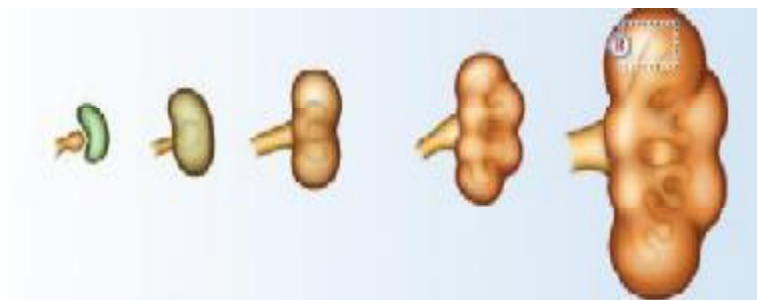
Normalement, la différenciation du blastème cesse vers la 34^{ème} semaine de gestation ; sa persistance à la naissance pourrait aboutir à la formation d'un néphroblastome [7] (Figure1).



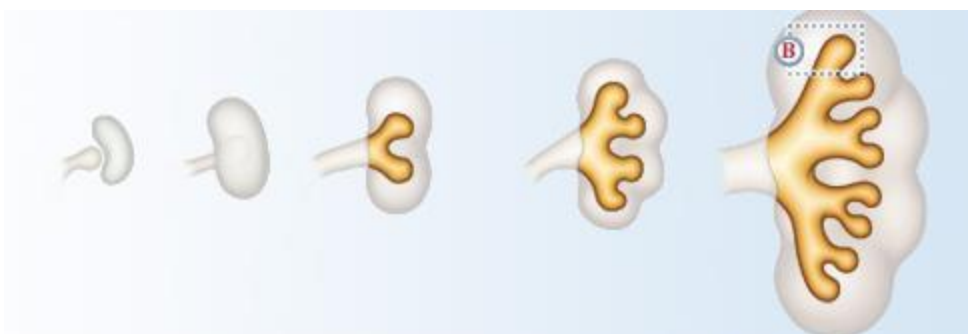
Blastème métanéphrogène

Figure1. Schémas illustrant les différentes étapes du développement embryonnaire du rein (A-B-C-D-E) [7]

A. Section sagittale schématique d'un embryon d'environ 5 semaines



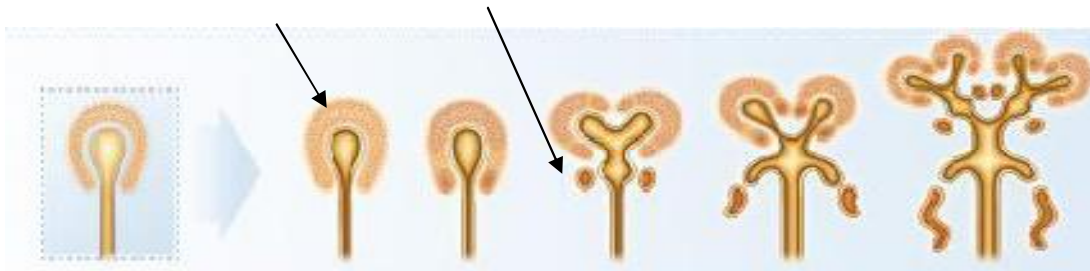
B. Pénétration du diverticule urétéral dans le blastème métanéphrogène



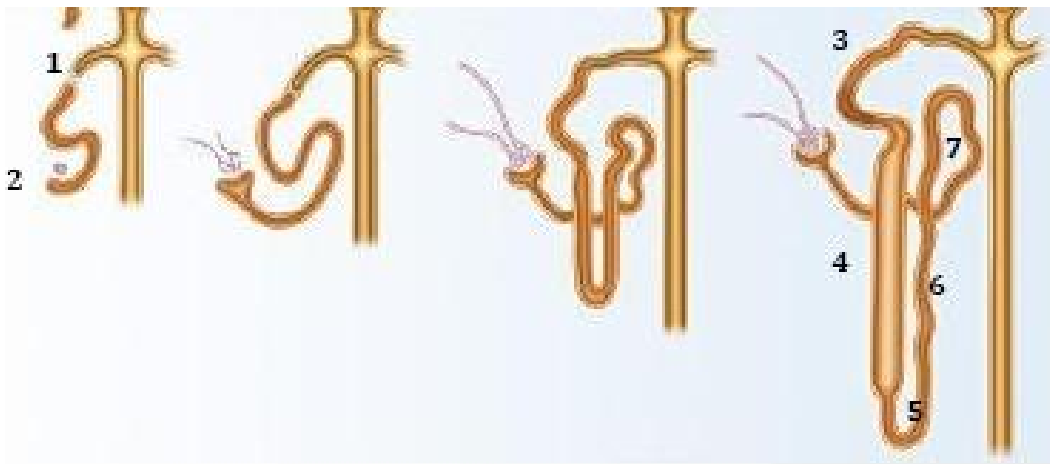
C. Naissance des bourgeons caudal et cranial du diverticule à l'intérieur du blastème, puis des petites branches adjacentes.

Coiffe métanéphrique

vésicule rénale



D. Coiffe métanéphrogène entourant les extrémités des branches fournies par le diverticule (nous sommes dans le blastème). Puis, rupture des extrémités de la coiffe pour fournir les vésicules rénales.



E.

1. Extrémité craniale de la vésicule en contact avec l'extrémité d'une branche adjacente.
2. Extrémité caudale de la vésicule.
3. Tube Contourné Distal.
4. Tube Droit Distal.
5. Anse de Henlé.
6. Tube Droit Proximal.
7. Tube Contourné Proximal

2.2 Anatomie pathologique

Il s'agit d'une tumeur rénale maligne embryonnaire (reproduisant la Néphrogenèse).

- Aspect macroscopique

Le développement de la tumeur est très rapide. Elle est en règle très volumineuse, faisant environ 8 à 10 cm, au moment de la découverte. Elle est habituellement solide, ferme, et bien limitée.

Elle peut présenter des zones centrales de nécrose et d'hémorragie d'allure pseudo-kystique ou des contingents réellement kystiques.

Des calcifications sont découvertes dans 15% des spécimens anatomiques.

Cette tumeur est fragile, et peut saigner et se rompre dans le rétro péritoine voire dans la cavité péritonéale [8] (figure2).

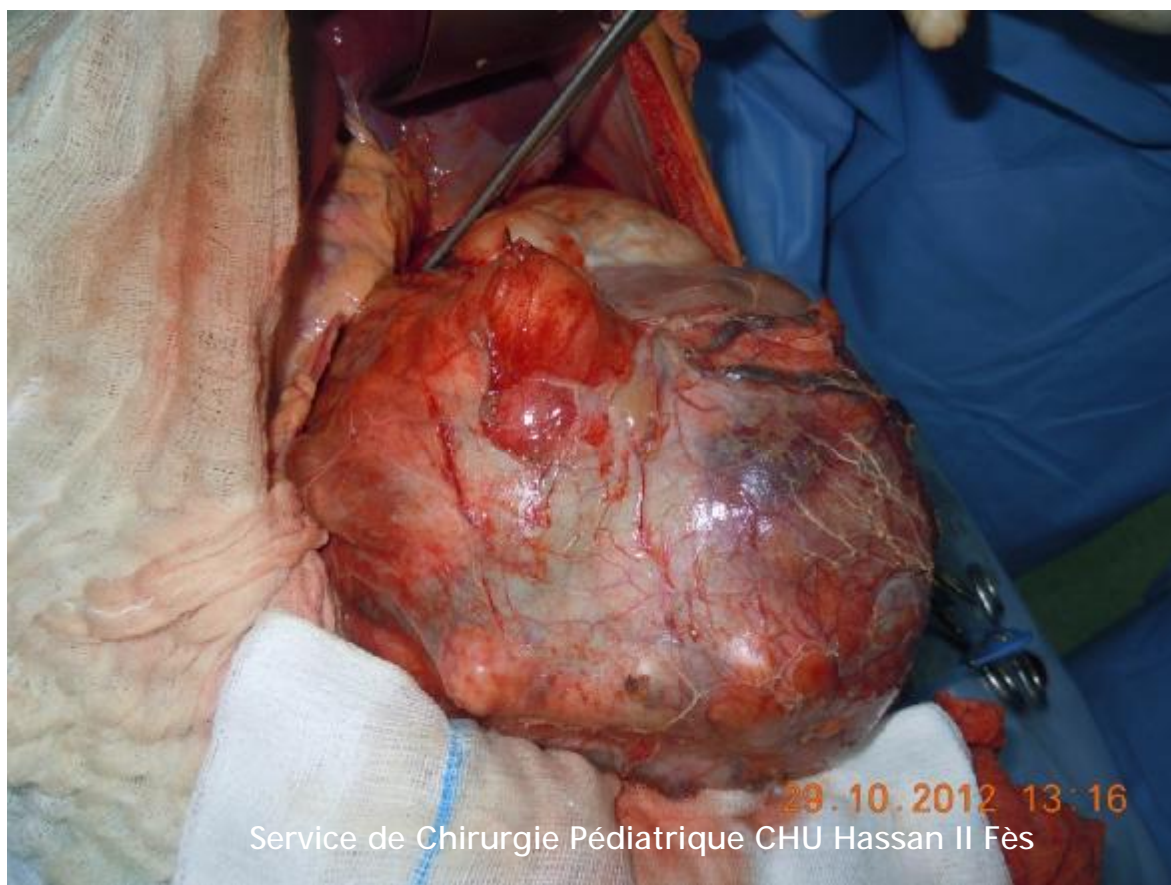


Figure2. Image macroscopique d'un néphroblastome

- Aspect microscopique

La tumeur de Wilms est une «tumeur embryonnaire» du rein et de ce fait peut mimer toutes les étapes de la néphrogenèse. Ceci explique son apparence «triphase» classique qui associe une composante blastématique, une composante épithéliale et une composante stromale (figure3). La répartition de ces éléments peut être extrêmement variable, expliquant la diversité histologique retrouvée dans ces tumeurs qui peuvent parfois même apparaître uniquement biphasiques ou monophasiques. L'examen histologique doit donc porter sur l'identification de certains critères propres à ce type de tumeur.

1. Le degré et le type de différenciation :

La tumeur peut être purement blastématique ou à l'inverse hautement différenciée (stromale ou épithéliale).

2. Le degré d'anaplasie :

-l'anaplasie correspond à des modifications cellulaires associant l'augmentation extrême de la taille des noyaux avec hyperchromasie et l'apparition de mitoses parfois multipolaires. Élément important du diagnostic, le degré d'anaplasie (focale ou diffuse) permet de distinguer une histologie «favorable» d'une histologie «non favorable», souvent associée à une résistance de la tumeur à la chimiothérapie

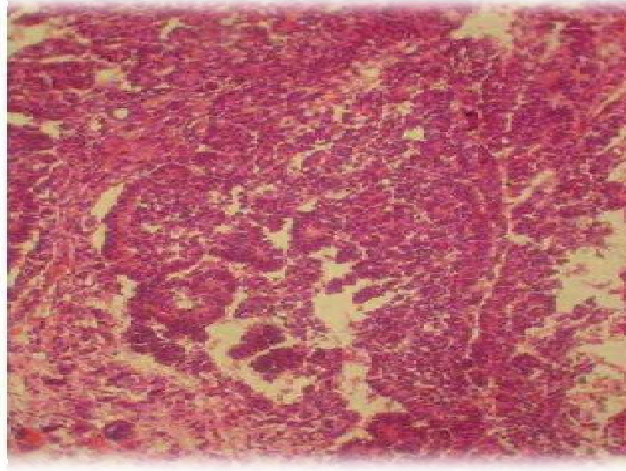


Figure3. Image microscopique d'un néphroblastome [9]

2.3 Etude génétique

Certaines anomalies congénitales sont associées au néphroblastome dans ses 2 formes sporadiques et familiales (15 à 25% des cas) [11], et sont le plus souvent en rapport avec une anomalie sur le chromosome 11.

Il peut s'agir de :

- Aniridie sporadique : s'associe à un néphroblastome bilatéral dans 1/3 des cas.
- Syndrome de Drash : associe des troubles de la différenciation sexuelle chez le garçon 46 XY (pseudohermaphrodisme masculin, dysgénésie gonadique), une insuffisance rénale et un néphroblastome.
- Syndrome de Wiedemann-Beckwith : associe une « hyper croissance » (viscéromégalie, macroglossie) et une héli hypertrophie corporelle, des anomalies de la paroi abdominale et une tumeur embryonnaire (néphroblastome, corticosurréalome, hépatoblastome, ...)
- Syndrome de WAGR (aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental et néphroblastome dans 30% des cas)

- Malformations urogénitales (cryptorchidie, hypospadias, duplication rénale, reins en fer à cheval)
- Syndrome de Perlman (hydramnios, macrosomie, tumeur rénale bilatérale, hyperinsulinisme)
- Syndrome de Sotos (gigantisme, maturation osseuse, hypotonie, tumeurs)

II. Les tumeurs neurogènes: le neuroblastome

1. Rappel embryologique

A un stade précoce du développement embryonnaire, certains éléments des ébauches ganglionnaires primitives se mobilisent, émigrent et viennent se placer à droite et à gauche de la corde dorsale, formant de chaque côté de la future colonne vertébrale la chaîne latéro-vertébrale du système nerveux sympathique.

Parallèlement à ce système ganglionnaire, et de même origine embryologique, s'édifie un système para-ganglionnaire, formé d'îlots glandulaires endocrines individualisés et disséminés dans l'organisme, laissant en définitive le para-ganglion surrénal ou médullo-surrénale.

Les cellules les plus primitives de cette lignée sympatho-médullo-surrénale sont les sympathogonies qui peuvent se différencier selon deux types cellulaires, phéochromoblastiques (support des phéochromoblastomes et des phéochromocytomes), et sympathoblastiques (support des neuroblastomes).

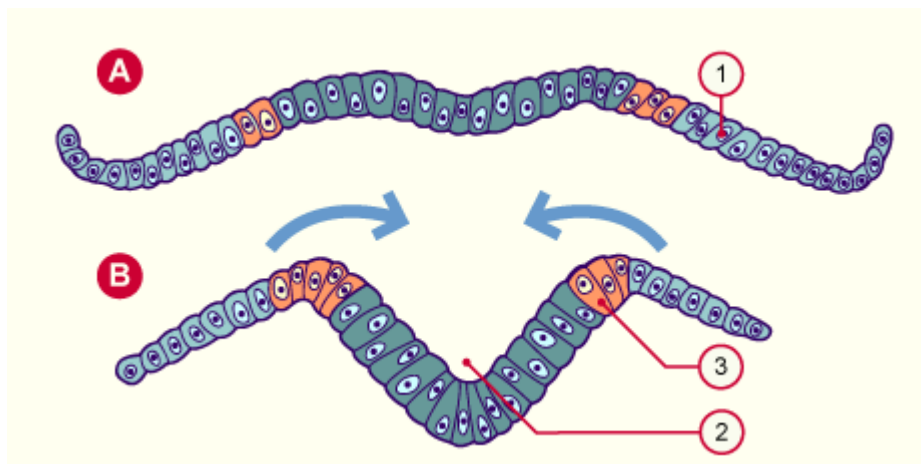
Sa topographie est donc dépendante de ses dérivés:

- la *médullosurrénale*,
- le système nerveux *sympathique péri-artériel*, expliquant la topographie des NB cervicaux (espace rétrostylien, ganglion stellaire), des NB abdominaux médians (ganglion semi-lunaire, rameaux péri-artériels, organe de Zuckerkandl) et des NB pelviens latéraux (artères iliaques),

- et le système nerveux *sympathique para-rachidien*, expliquant la topographie des NB cervicaux, thoraciques, lombaires, et pelviens médians.

Ainsi, tous stades confondus, le *site primaire* de la tumeur est abdominal dans 60% des cas, notamment surrénalien dans 32%. Les autres sites sont thoraciques (15%), pelviens (5%), cervicaux (5%), rarement encéphaliques (1%). La tumeur primitive est rarement multifocale [12] [13]. Dans 0,5% des cas de NB disséminés, la tumeur primitive peut ne pas être retrouvée [14].

Schémas illustrant les différentes étapes du développement embryologique du système nerveux [15]

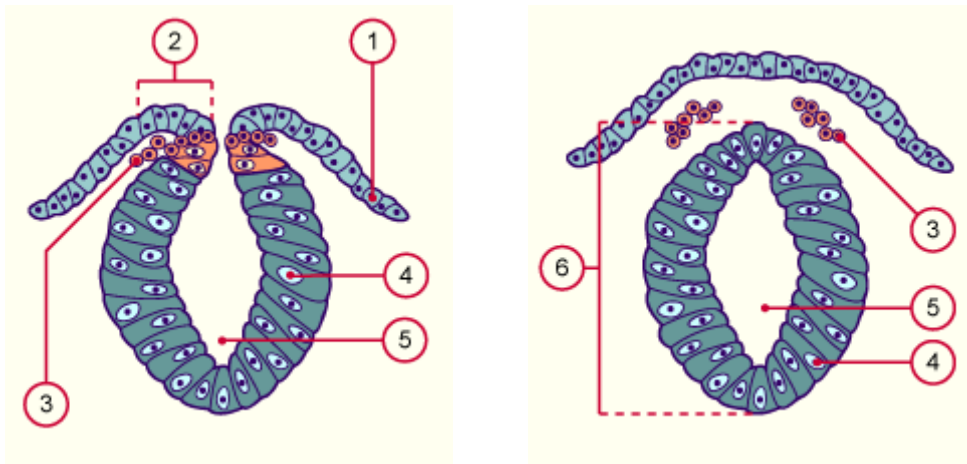


- A . plaque neurale
- B . gouttière neurale
- 1 . épiblaste
- 2 . gouttière neurale
- 3 . cellule de la future crête neurale

Figure4. Crête neurale en formation (stade plaque neurale)

D Début de la neurulation dans la région cervicale avec ébauche de formation de la la gouttière neurale. Les flèches indiquent le sens du plissement latéral.

En orange les cellules de la future crête neurale (figure4).

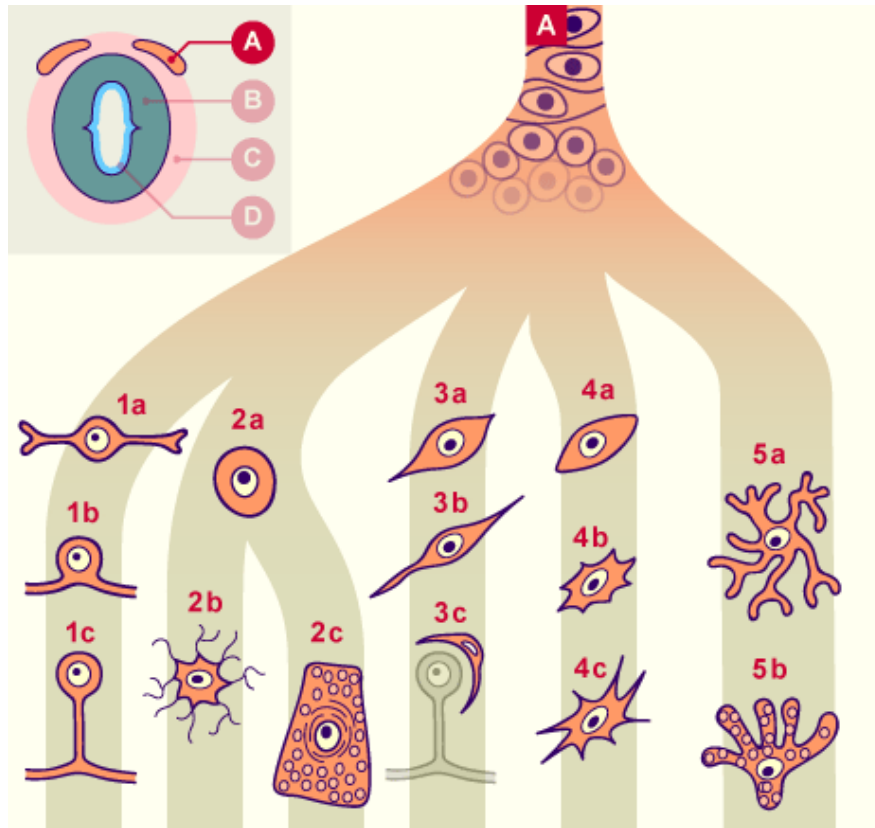


- | | |
|---|----------------------|
| 1. épiblaste | 4 neuroépithélium |
| 2. bourrelets neuraux | 5. canal épendymaire |
| 3. cellules des crêtes neurales
en migration | 6. tube neural |

Figure5. Crete neurale en migration (stade gouttière neurale)

Formation à partir de la plaque neurale de la gouttière neurale et finalement du tube neural. Des amas de cellules (orange) se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant les crêtes neurales. En quittant le neuroépithélium les cellules des crêtes neurales perdent leur caractère cohésif (figure 5).

Ces cellules présentent des capacités migratoires remarquables ainsi qu'une diversité phénotypique puisqu'elles donnent naissance à de nombreux types cellulaires différenciés (figure 6).



- 1a . neuroblaste bipolaire
 - 1b . neuroblaste bipolaire en différenciation
 - 1c . neurone sensitif pseudo-unipolaire des ganglions rachidiens
 - 2a . neuroblaste unipolaire
 - 2b . neurone multipolaire des ganglions sympathiques
 - 2c . médulloblaste (cellules chromaffines) dans la médullaire de la glande surrénale
 - 3a . glioblaste
 - 3b . cellule de Schwann
 - 3c . cellule satellite
 - 4a . cellule mésenchymateuse
 - 4b . cellule des leptoméninges (arachnoïde et pie-mère)
 - 4c . cellule de l'ecto-mésenchyme
 - 5a . mélanoblaste (cellule pigmentaire)
 - 5b . mélanocyte
-
- A. crête neurale
 - B. tube neural (zone du manteau)
 - C. mésenchyme
 - D. tube neural (couche épendymaire)

Figure 6. Tableau des principales structures dérivées des crêtes neurales

De la crête neurale proviennent les neuroblastes du système nerveux périphérique, les glioblastes de la glie périphérique, les médulloblastes, les mélanoblastes, les cellules de l'ectomésenchyme de la région céphalique, les cellules des leptoméninges.

2. Anatomie pathologique

- Macroscopie

Dans 50 à 80 % des cas, la tumeur naît dans la médullosurrénale. Elle est souvent volumineuse, mal limitée, envahissant les organes de voisinage. Le tissu tumoral a une consistance encéphaloïde. Les remaniements nécrotico hémorragiques et les calcifications sont habituels [16] (figure 7 et 8).

- Microscopie

Dans sa forme pure, le neuroblastome renferme uniquement des neuroblastes indifférenciés, petites cellules rondes, à cytoplasmes peu visibles (figure 9). Cette tumeur possède la propriété remarquable de reproduire la différenciation normale des neuroblastes en cellules neuronales ganglionnaires sympathiques matures [16].

La classification anatomo-pathologique actuellement utilisée est la classification INPC (International Neuroblastoma Pathologic Classification) largement inspirée des anciennes classifications de Shimada et de Joshi. Les 4 grandes catégories de tumeurs neuroblastiques de la classification INPC sont les suivantes [17]:

- ✓ neuroblastome (stroma pauvre),
- ✓ ganglioneuroblastome mélangé (stroma riche),
- ✓ ganglioneuroblastome nodulaire (tumeur composite avec stroma riche et stroma pauvre)
- ✓ ganglioneurome (stroma dominant). bénins composés exclusivement d'éléments matures

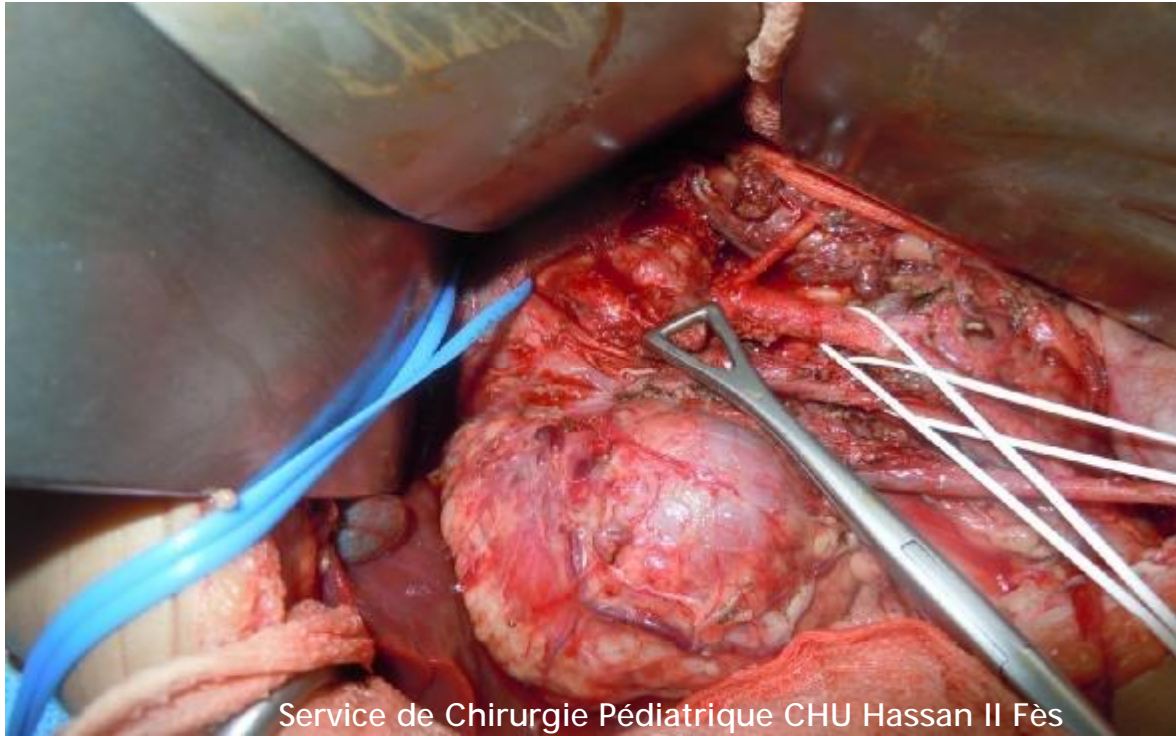


Figure 7. Neuroblastome périvasculaire

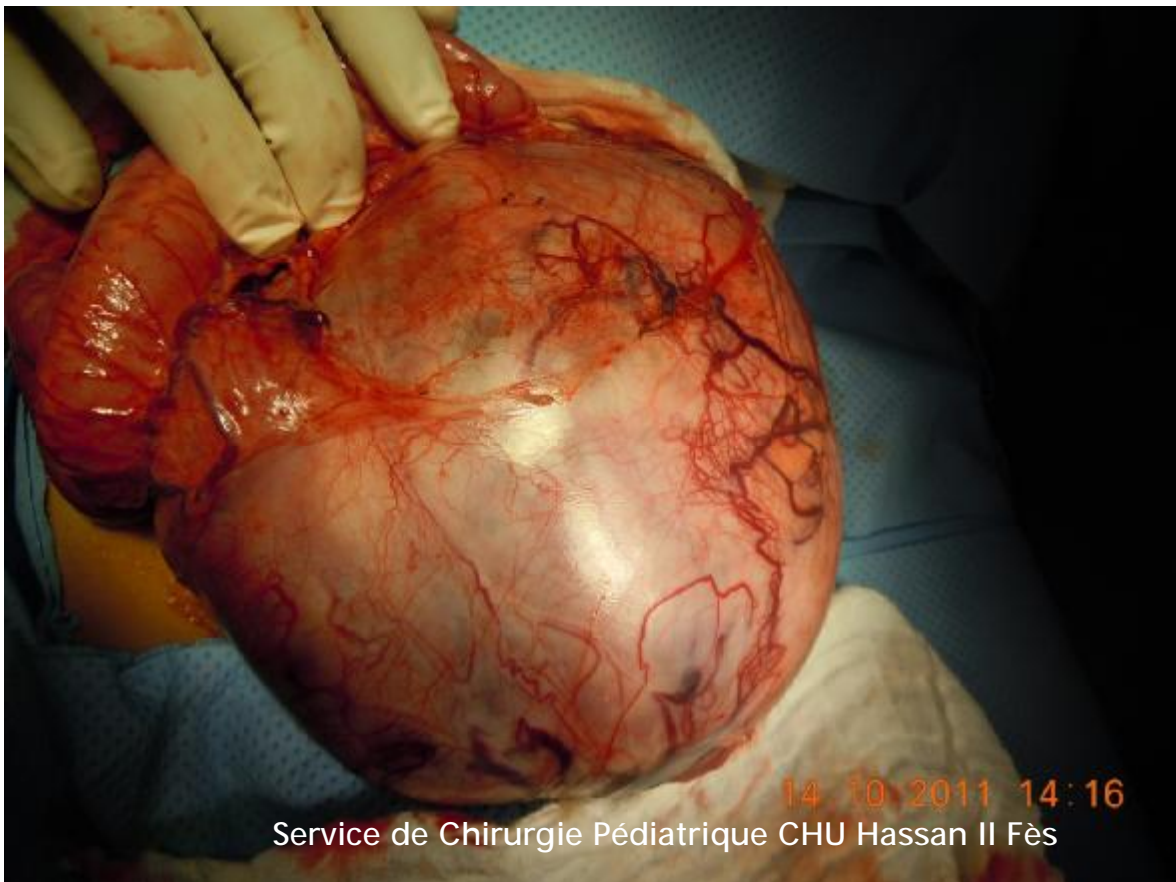


Figure 8. Image macrosopique d'un neuroblastome

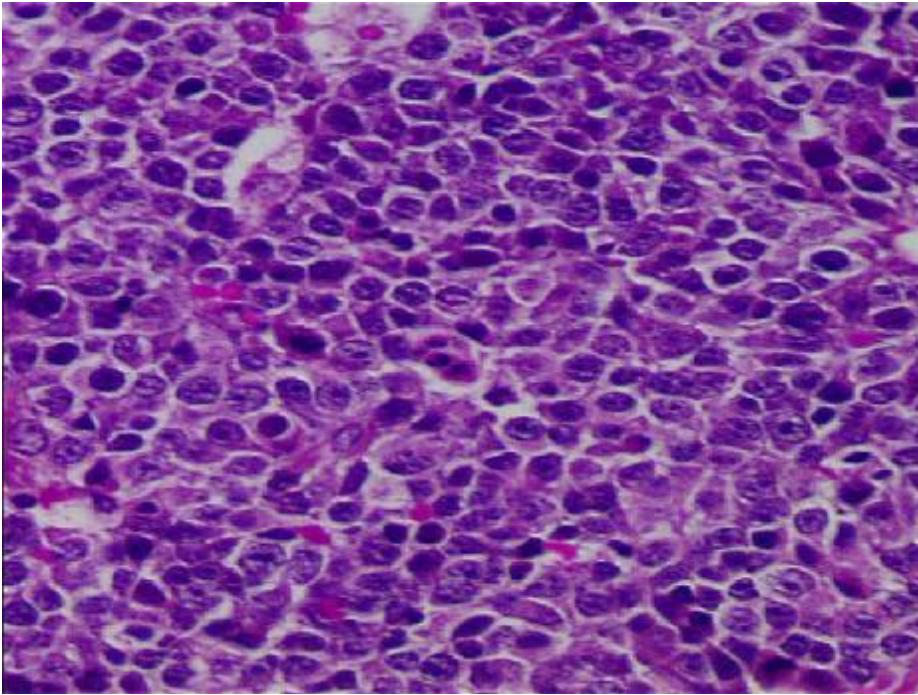


Figure 9. Image microscopique d'un neuroblastome indifférencié [9]

3. Etude génétique

Les anomalies génétiques :

- Une délétion du bras court du chromosome 1, présente dans 70 à 80 % des cas, traduit un comportement agressif.
- Une amplification de l'oncogène N-myc est mise en évidence dans 25 % des neuroblastomes qui peuvent renfermer plus de 300 copies. Plus le nombre de copies est élevé et plus la tumeur est agressive.
- Enfin, le potentiel de différenciation tumorale est influencé par le Facteur de Croissance Nerveuse et son récepteur de haute affinité Trk A (tyrosine kinase receptor). De hauts niveaux d'expression de TrkA sont liés à un pronostic favorable [16].

Des syndromes de prédisposition ont été décrits :

- neurofibromatose de type 1
- maladie de Hirschsprung,
- syndrome d'Ondine.
- très exceptionnellement, le neuroblastome a été observé en association avec :
 - syndrome de Beckwith-Wiedemann
 - syndrome de Di-George.

III. Les tumeurs germinales malignes extra cérébrales de l'enfant

1. Rappel embryologique

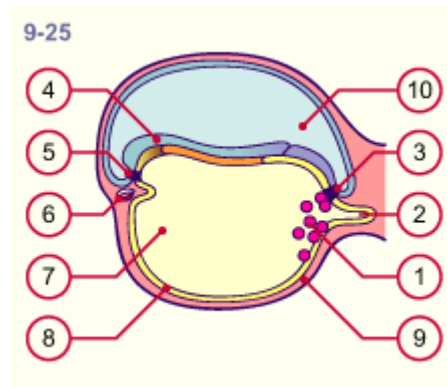
Les cellules germinales ou gonocytes primordiaux, destinées à donner les ovules, chez la femme, ou les spermatozoïdes, chez l'homme, sont identifiables dès la 4^e semaine au niveau du pôle pariéto-caudal de la vésicule vitelline ; elles amorcent leur migration vers les crêtes génitales deux semaines plus tard.

Au stade initial, ces crêtes sont des bourrelets longitudinaux para-rachidiens, étendus de la région cervicale à l'autre bout du futur rachis. La colonisation de leur portion sous-diaphragmatique les transforme en gonades primitives; ces dernières subiront plus tard une migration en sens inverse, vers la fossette pelvienne pour l'ovaire et vers la cavité scrotale pour le testicule.

Les causes de la dégénérescence de ces cellules souches ne sont pas connues.

On peut toutefois supposer que les conditions de leur migration et de maturation comportent des moments critiques qui favoriseraient les déviations du cours normal.

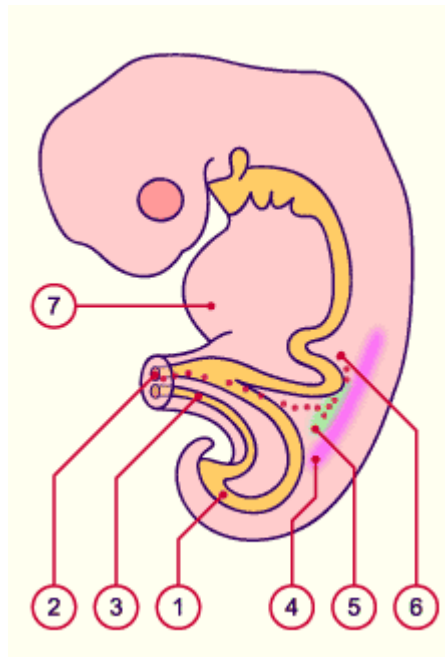
En effet, la migration initiale, longue et tortueuse, exposerait à des ectopies, fixant quelques îlots germinatifs sur des terrains non adaptés ni préparés à un développement normal, comme le sont entre autres les sites intracrâniens, sacro-coccygien, médiastinal ou rétro-péritonéal [18].



- 1 Cellules germinales primordiales
- 2 Allantoïde
- 3 Intestin postérieur
- 4 Ectoderme
- 5 Intestin antérieur
- 6 Ebauche cardiaque
- 7 Vésicule vitelline secondaire
- 8 Endoderme (jaune)
- 9 Mésoderme (rouge)
- 10 Cavité amniotique

Figure 9. Embryon de quatre semaines[19]

Les cellules germinales primordiales qui ont migré depuis l'ectoderme sont situées entre les cellules de l'endoderme, dans la paroi de la vésicule vitelline secondaire (figure 9).



1. Intestin postérieur
2. Canal vitellin
3. Allantoïde
4. Crête néphrotique primitive
5. Crête génitale (vert)
6. Cellules germinales primordiales
7. Eminence cardiaque

Figure 10. Embryon à la cinquième semaine [19]

Les cellules germinales primordiales migrent le long du canal vitellin et du mésentère dorsal depuis la paroi de la vésicule vitelline vers la crête génitale, qu'elles l'atteignent à la sixième semaine (figure10).

2. Rappel anatomo-pathologique

Les tumeurs germinales sont classées en:

- Germinomes
- tumeurs embryonnaires
- tumeurs extra-embryonnaires.

Cette classification histologique reflète l'étape de la différenciation à laquelle s'est arrêtée la cellule au moment de sa transformation maligne. Celle-ci peut intéresser des cellules :

- qui sont restées au stade germinale (germinomes)
- qui se sont différenciées vers des aspects embryonnaires (tératomes, carcinome embryonnaire)
- qui se sont différenciées vers des aspects extra embryonnaires (tumeurs du sac vitellin, choriocarcinome).

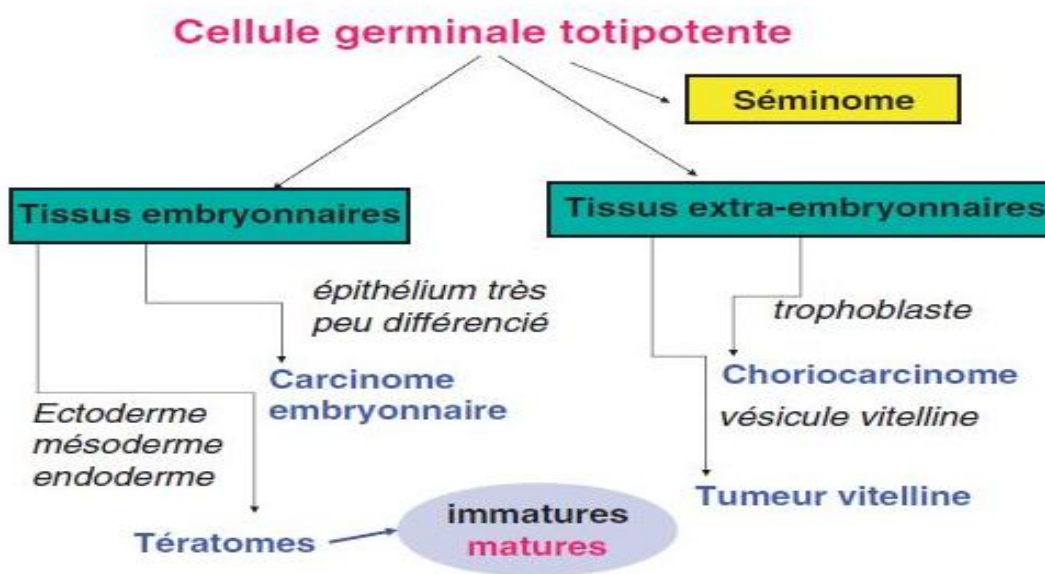


Figure 11. Classification des tumeurs germinales [20]

Ø Le tératome

Les tératomes sont composés de tissus provenant des trois feuillets embryonnaires l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme.

Le caractère bénin ou malin du tératome dépend de son degré de maturation.

Les constituants du tératome mature sont différenciés en tissus de type adulte aisément identifiables (os, muscle, muqueuse, neuroblastes...)

Par contre, le tératome immature est riche en éléments figurés indifférenciés, cellules jeunes au devenir incertain, évoluant de façon imprévisible vers la maturation ou la dégénérescence maligne.

Cependant, il est rarissime qu'un tératome soit exclusivement bénin ou malin; l'existence d'îlots cellulaires immatures disséminés dans la masse d'une tumeur apparemment bénigne est la règle, ce qui rend incertaine l'interprétation histologique sur un petit fragment ; à cet égard, le dosage des marqueurs tumoraux est plus fiable.

Ø Germinome

Les germinomes (séminome dans le testicule et dysgerminome dans l'ovaire, représentent 15% des tumeurs germinales chez l'enfant [7].

Ø La tumeur vitelline

Représente la variété la plus fréquente chez l'enfant. Cette tumeur maligne présente la morphologie du sinus endodermique (ou sac vitellin), elle sécrète l'alpha foeto protéine.

Ø Le choriocarcinome

C'est une tumeur germinale avec différenciation trophoblastique, sécrétant la beta HCG.

Ø Le carcinome embryonnaire

Il est formé de massifs de cellules embryonnaires à un stade très peu différencié.

Ø Tumeurs germinales complexes

Ces tumeurs sont hétérogènes macroscopiquement. Elles représentent une situation assez fréquente. La tumeur comporte un mélange de différents types histologiques et on parle alors de tumeur germinale mixte ou complexe [21].



Service de Chirurgie Pédiatrique CHU Hassan II Fès

Figure 12. Image macroscopique d'une tumeur de l'ovaire.

3. Etude génétique

L'histogenèse des TG semble être différente en fonction de leur localisation :

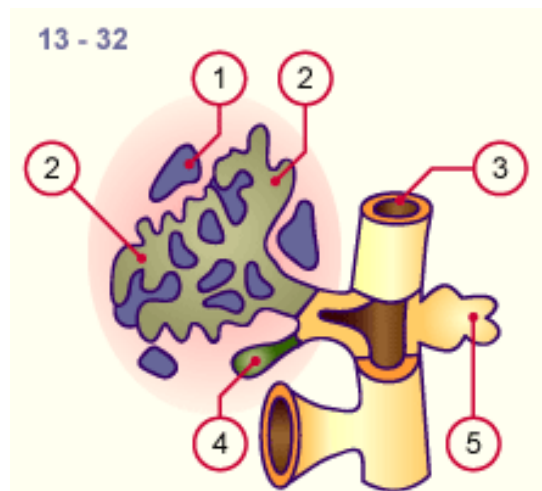
Dans le médiastin, on observe une association fréquente avec le syndrome Klinefelter (47 XXY) dans 18% des cas.

Dans le testicule, la cryptorchidie est retrouvée dans 10% des cas. Les TG partagent une anomalie génétique relativement constante. Il s'agit d'un iso chromosome i (12p) [22].

IV. Les tumeurs hépatiques malignes

1. Rappel embryologique

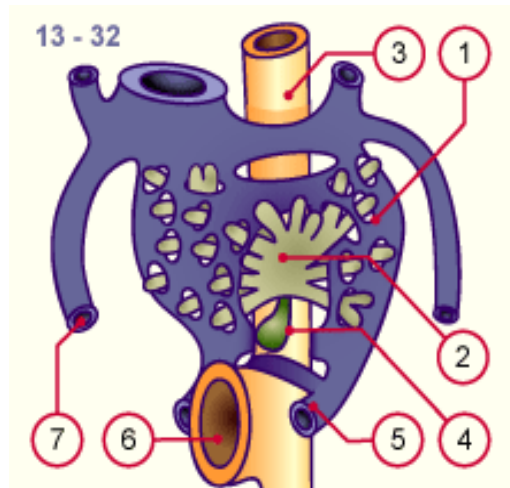
Vers environ 32 jours de la vie embryonnaire les cellules hépatiques embryonnaires (pars hepatica) forment des travées et des cordons, lesquels pénètrent dans le lit vasculaire formé au sein du septum transversum entre les deux veines vitellines. Dans la portion caudale se développe le diverticule biliaire (environ 29 jours) (pars cystica) qui pénètre également dans le septum transversum [23].



1. Réseaux capillaires des veines vitellines
2. Bourgeon hépatique
3. Tube intestinal (duodénum)
4. Diverticule biliaire
5. Pancréas dorsal

Figure 13. Bourgeon hépatique (vue latérale) [23].

Suite au bourgeonnement du tube intestinal les premières travées hépatiques se forment dans le réseau capillaire des veines vitellines (figure13).



- 1 Réseaux capillaires des veines vitellines
- 2 Bourgeon hépatique
- 3 Tube intestinal (duodénum)
- 4 Vésicule biliaire
- 5 Veine vitelline
- 6 Conduit vitellin
- 7 Veine ombilicale

Figure14. Bourgeon hépatique (vue frontale)[23].

Suite au déplacement de l'ensemble de l'appareil cardio-circulatoire vers la droite, le foie est également déplacé à droite (figure14).

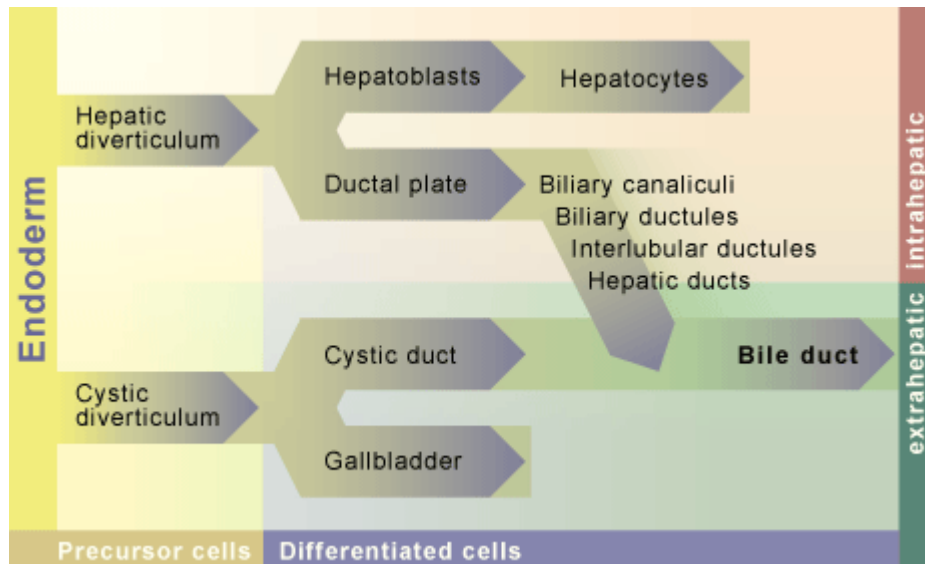


Figure15. Vue d'ensemble des voies hépatobiliaires

Toutes les voies biliaires intra-hépatiques sont formées à partir des lames hépatiques. Elles forment un réseau de canalicules biliaires entre des hépatocytes, lesquels confluent finalement en un canal hépatique commun, à l'extérieur du foie. Ce dernier va se joindre au canal cystique pour former le conduit cholédoque (figure15).

2. Rappel anatomo-pathologique et facteurs prédisposants

a) Les tumeurs hépatiques primitives

Les tumeurs malignes prenant naissance dans le foie sont très rares chez l'enfant (1,1% des tumeurs de l'enfant). Il peut s'agir d'un hépatoblastome (60% des cas) d'un hépatocarcinome (30% des cas) ou d'une tumeur mésoenchymateuse maligne (10% des cas) [24].

✓ Hépatoblastome

L'hépatoblastome est la tumeur hépatique la plus fréquente chez l'enfant

ü Macroscopie

- lésion solide bien limitée de 6 à 20 cm,

- le plus souvent isolée (80%),
- lobe droit dans 57%,
- gauche dans 15%,
- les 2 dans 28%
- multiple dans 20%,
- partiellement encapsulé, lobulé, souvent remanié du fait d'hémorragies, infarctus et nécrose (figure 16) [25].

ü Microscopie

Approximativement 56 % des tumeurs sont de type épithélial ; ce dernier étant par la suite subdivisé en fœtal pur (31 %), embryonnaire (19 %), macrotrabéculaire (3%) et à petites cellules indifférenciées (anaplasique, 3 %) (Figures 17, 18,19). Près de 44 % des tumeurs ont des composantes épithéliales et mésenchymateuses (mixtes) [26].



Figure 16. Image macroscopique d'un hépatoblastome

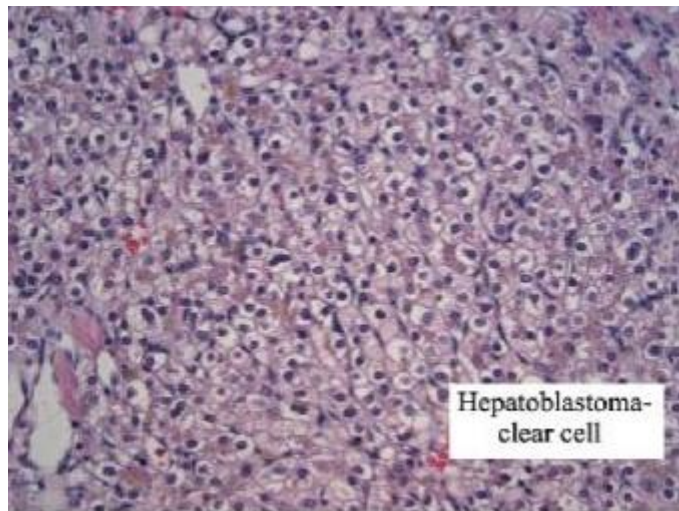


Figure17. Aspect histologique classique de l'HB à cellules claires sous coloration à l'hématoxyline - éosine [26]

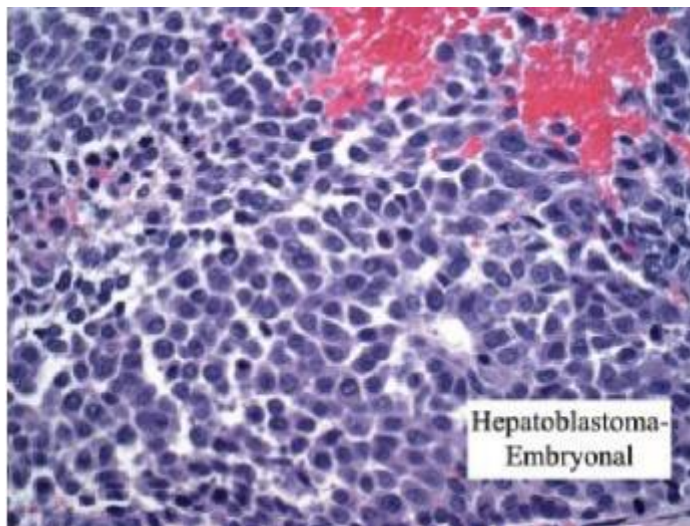


Figure18. Aspect histologique classique de l'HB embryonnaire sous coloration à l'hématoxyline - éosine [26]

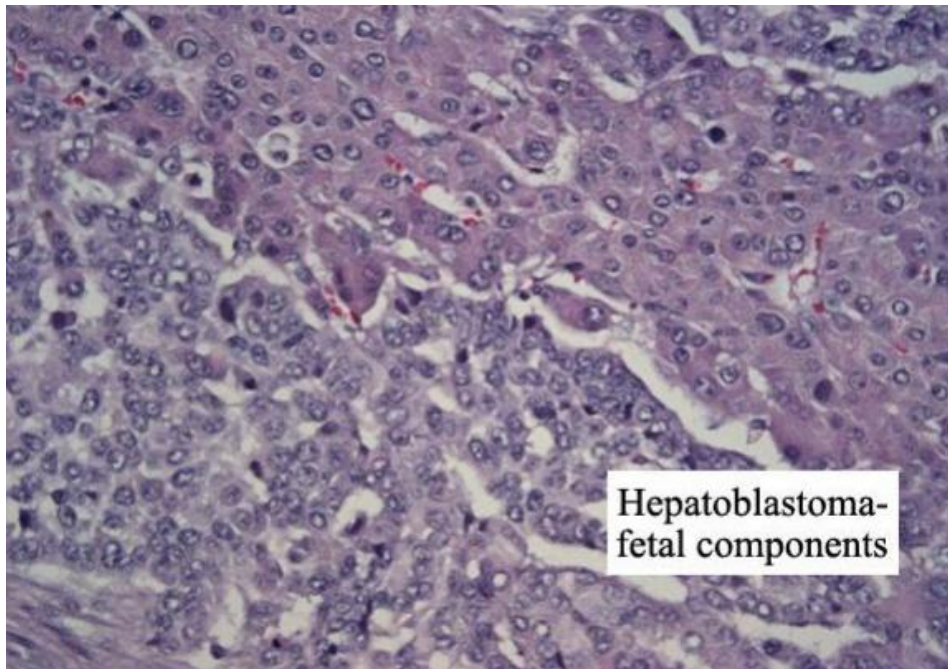


Figure19. Aspect histologique classique de l'HB à composantes fœtales sous coloration à l'hématoxyline - éosine [26]

ü Facteurs prédisposant :

L'hépatoblastome peut être associé au syndrome de Beckwith-Wiedemann, à une hémihypertrophie corporelle, au syndrome foeto-alcoolique, à une polypose colique. De rares cas familiaux ont été rapportés [27].

▼ Autres tumeurs malignes

• Hépatocarcinome :

Chez l'enfant, l'hépatocarcinome représente 1/3 des tumeurs malignes débutant dans le foie.

L'hépatocarcinome est fréquemment associé à une pathologie du foie préexistante. Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C jouent un rôle favorisant dans la survenue de l'hépatocarcinome de l'enfant.

D'autres pathologies du foie prédisposent également à la survenue d'un hépatocarcinome : il s'agit de maladies rares comme la tyrosinémie, la galactosémie,

la cirrhose biliaire primitive, la maladie de Byler ou le déficit en alpha 1 antitrypsine [24].

- L'Hépatocarcinome fibrolamellaire
- Les Sarcomes

Comprennent principalement les rhabdomyosarcomes des voies biliaires et les sarcomes indifférenciés

b) Les tumeurs hépatiques secondaires

Ce sont les métastases hépatiques qui ne sont que rarement révélatrices d'une tumeur primitive comme le syndrome de Pepper.

V. les sarcomes des tissus mous

1. Définition :

Selon la définition de l'OMS, les tissus mous sont des tissus extra-squelettiques non épithéliaux, à l'exclusion de la glie, du tissu lymphoïde, des séreuses et des tissus de soutien des organes et viscères.

Ils correspondent au tissu conjonctif commun et à ses variétés spécialisées notamment le muscle strié, le tissu adipeux, le tissu fibreux et le système nerveux périphérique [28].

2. Rappel anatomo-pathologique

Les sarcomes des tissus mous (STM) représentent 6 % des proliférations malignes chez l'enfant et l'adolescent. Le rhabdomyosarcome constitue le principal type histologique (80%des cas) [29].

▼ Rhabdomyosarcome

Le rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent reproduisant la cellule musculaire striée et

peut atteindre n'importe quelle partie de l'organisme. Les rhabdomyosarcomes se rencontrent plus fréquemment dans la région de la tête et du cou et dans les organes génito-urinaires ainsi que les membres (figure17).

Classiquement les RMS sont divisés en deux formes histologiques principales :

- RMS embryonnaires (80% des RMS)

La présentation histologique en est variable. Ces lésions ont en commun une cellularité hétérogène le plus souvent avec présence de zones myxoïdes et denses, sans architecture particulière. Selon la prédominance de l'un ou de l'autre de ces aspects, on parlera de RMS embryonnaire de type dense ou de RMS embryonnaire de type lâche (figure19).

- Deux formes particulières doivent être individualisées car de meilleur pronostic :

§ Le rhabdomyosarcome embryonnaire de type botryoïde.

§ Le rhabdomyosarcome embryonnaire à cellules fusiforme

- RMS alvéolaires (20%)

Plus fréquent chez l'adolescent, siégeant plus volontiers au niveau des extrémités, est considéré comme de mauvais pronostic.

La définition en est actuellement cyto-histologique associant deux critères.

a) Une prolifération dense et monomorphe de cellules avec un rapport nucléocytoplasmique très élevé, des noyaux très irréguliers indentés (plus que dans la forme embryonnaire), des nucléoles proéminents. La lésion comporte assez fréquemment des cellules plurinucléées dispersées

b) Un cloisonnement par de larges bandes fibreuses. Ainsi se différencient deux formes architecturales : la forme alvéolaire typique, jusqu'à présent la seule bien individualisée et la forme solide où l'on conserve généralement les bandes fibreuses mais où l'architecture alvéolaire n'est plus présente (figure18) [30] .



Figure17. RMS alvéolaire [9]

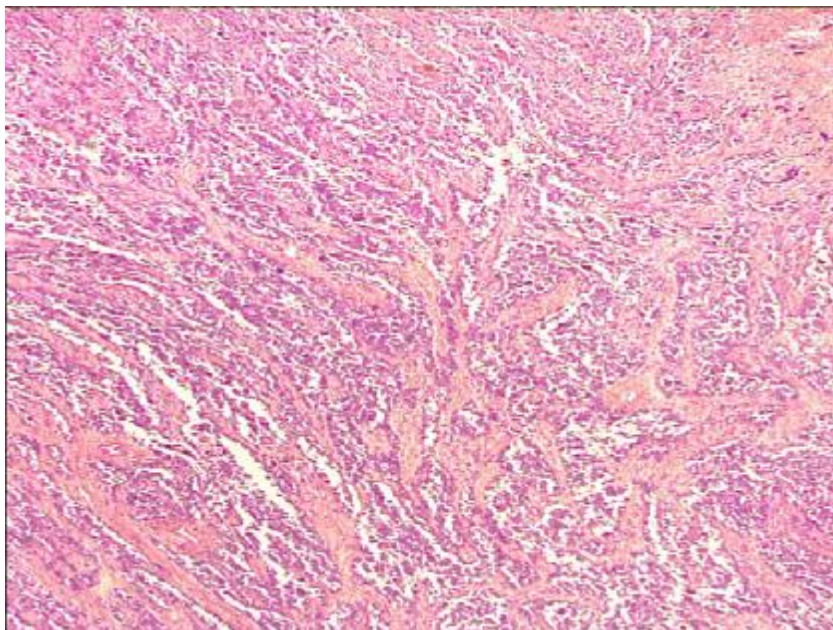


Figure18. Coupe histologique d'un RMS alvéolaire [9]

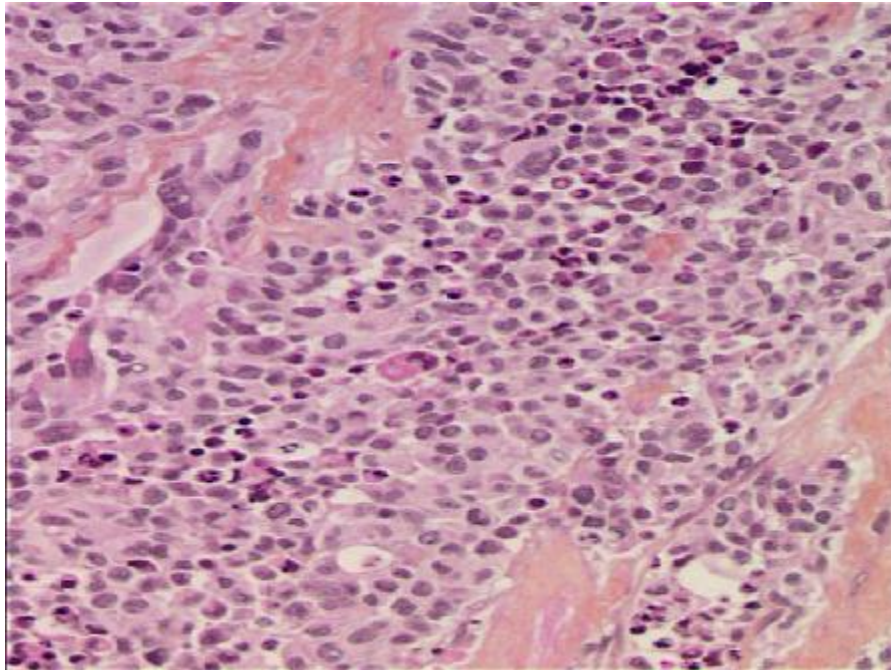


Figure19. Image histologique d'un RMS embryonnaire [9]

- Autres sarcomes des tissus mous

Les non-rhabdomyosarcomes (non-RMS) reproduisent les sarcomes des tissus mous de l'adulte (20%) : fibrosarcomes, neurofibrosarcomes, angiosarcomes, liposarcomes, tumeurs stromale gastro intestinales...

3.Le profil génétique

On abordera principalement les RMS car ils constituent le principal type histologique des sarcomes des tissus mous chez l'enfant.

Les RMS embryonnaires comportent inconstamment une monosomie partielle du bras court du chromosome 11 (parfois décrit dans les tumeurs de Wilms, les hépatoblastomes, les neuroblastomes).

Les RMS alvéolaires ont, eux, un profil cytogénétique particulier avec dans 80 % des cas une translocation réciproque $t(2;13)(q35;q14)$ [30].

Dans certains cas, le rhabdomyosarcome est associé à des malformations des organes génito-urinaires ou du système nerveux central, à une neurofibromatose,

au syndrome de Beckwith-Wiedemann ou, dans le syndrome de Li-Fraumeni, à d'autres tumeurs [31].

VI. Le corticosurréalome malin

1. Etude anatomo-pathologique

- Macroscopie

Le corticosurréalome malin ou carcinome cortico-surrénalien, est habituellement une tumeur volumineuse, pouvant atteindre plus de 20 cm de diamètre. Le CS est hétérogène, avec des zones friables, hémorragiques. Il est souvent mal encapsulé, avec des nodules satellites.

- Microscopie

L'anaplasie tumorale est souvent franche, avec des cellules très atypiques, monstrueuses. Ces tumeurs sont toujours hyper vascularisées et nécrotiques, avec des cellules tumorales libres, dans les lacunes sanguines. La capsule tumorale est souvent dépassée [16].

2. Etude génétique

Ont été décrites des associations avec l'hémi hypertrophie, le syndrome de Beckwith-Wiedeman (néphroblastome, gonadoblastome, corticosurréalome malin et hépatoblastome), le syndrome de Li-Fraumeni et aux néoplasies endocriniennes multiples [32].

VII. Le phéochromocytome

1. définition

Les phéochromocytomes (PHEO) sont des tumeurs neuroendocrines rares, le plus souvent bénignes. Elles se développent aux dépens des paraganglions, tissus issus de la migration des cellules de la crête neurale qui constituent le système nerveux sympathique et parasympathique.

En 2004, l'OMS a établi les définitions suivantes :

On appelle « paragangliome » une tumeur qui se développe aux dépens du système nerveux parasympathique ou sympathique extra-surrénalien, et « phéochromocytome » une tumeur de la médullosurrénale. Les paragangliomes sont dits « fonctionnels » (FPGL) lorsqu'ils sécrètent des catécholamines (dopamine, adrénaline, noradrénaline) [33].

2. Rappel anatomo-pathologique

- Macroscopie :

Les variations de taille et de poids sont considérables. Les phéochromocytomes sont volontiers hémorragiques et kystiques.

- Microscopie :

Les phéochromocytomes sont constitués de cellules principales et de cellules de soutien, qui constituent des petits cordons cellulaires appelés « Zellballen ». Les cellules principales sont généralement grandes avec un noyau volumineux. Elles assurent la synthèse et la sécrétion des catécholamines. La mise en évidence de Chromogranine A est la preuve qu'il s'agit d'une tumeur endocrine active. Les cellules de soutien ou cellules sustentaculaires ont un aspect fusiforme et un petit noyau. Une caractéristique des tumeurs est leur richesse vasculaire, dont

témoigne l'abondance de capillaires, mais également de vaisseaux de plus gros calibre.

Les phéochromocytomes peuvent également présenter des signes dégénératifs tels que des remaniements nécrotiques. L'analyse histopathologique ne permet pas, contrairement à beaucoup d'autres variétés tumorales, de déterminer si le phéochromocytome est bénin ou malin. On ne peut affirmer le caractère malin d'une telle tumeur que lorsqu'elle s'accompagne d'un développement métastatique. Ces métastases systémiques se développent le plus souvent dans les poumons, le foie et les os [34].

3. Etude génétique

Environ 90 % des phéochromocytomes sont sporadiques et 10 % familiaux, associés à des maladies génétiques. Beaucoup de ces cas sont découverts dans l'enfance [33].

Les associations à rechercher sont les angiomatoses de Sturge-Weber et Von Hippel Lindau, la Neurofibromatose de type I, et surtout les syndromes de Néoplasies Endocrines Multiples (NEM).

Le syndrome NEM II a, associe phéochromocytome, carcinome thyroïdien à cellules C et hyperplasie parathyroïdienne.

Le syndrome NEM II b ou III, associe phéochromocytome, carcinome thyroïdien à cellules C, névromes muqueux multiples, chez des patients d'aspect marfanoïde.

Le phéochromocytome est la « tumeur 10 % » : 10 % chez l'enfant, 10 % bilatéral, 10 % familial, 10% malin.

/III. Les pleuro pneumoblastomes

1. Etude anatomo-pathologique

Le pleuropneumoblastome (PPB) est une tumeur maligne primitive rare touchant exclusivement les enfants. Il s'agit d'une tumeur dysembryoplasique, blastémateuse, d'où son nom, par analogie avec le néphroblastome, l'hépatoblastome, ou le neuroblastome. Elle est composée d'un tissu mésenchymateux immature, parfois associé à un contingent épithélial (lorsqu'il se présente sous une forme kystique) et/ou blastémateux. Elle est à différencier du pneumoblastome de l'adulte, qui est une tumeur maligne biphasique classiquement composée de deux contingents, l'un stromal et l'autre épithélial, tous deux malins. Dans le PPB de l'enfant, lorsque le contingent épithélial est présent, il est toujours bénin.

- Macroscopiquement, on distingue trois types de PPB :
 - type I est une lésion purement kystique, bulleuse ;
 - type II associe des plages solides et kystiques
 - type III est exclusivement solide.

Chacun de ces types correspond très vraisemblablement à différentes étapes d'évolution successive du même processus malin. Le type I, considéré comme la lésion initiale, est de bien meilleur pronostic que les types II et III qui sont des tumeurs hautement agressives (figure20).

- Microscopiquement :

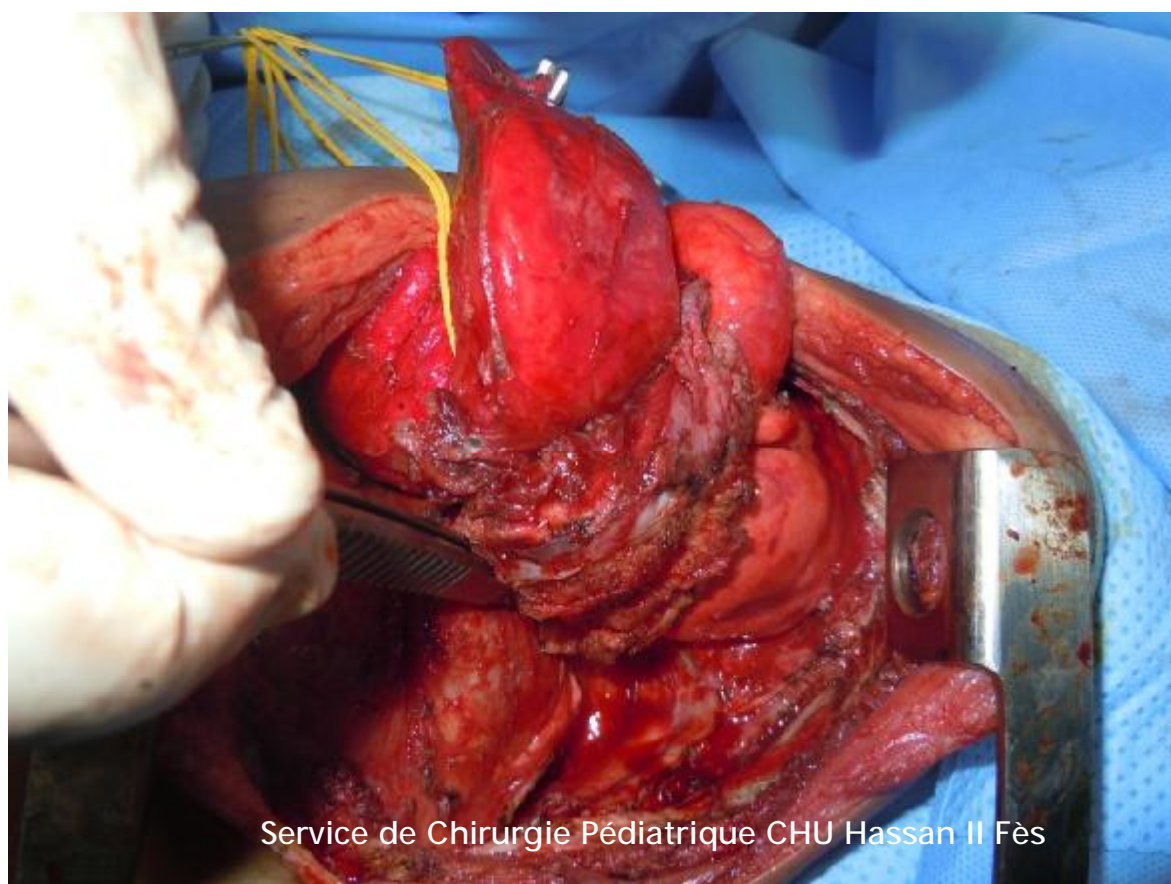
-Le type I est une tumeur kystique, le plus souvent multiloculaire. Les kystes sont séparés par des cloisons fibreuses fines. Ils sont bordés d'un épithélium de type alvéolaire. Sous ce revêtement, de façon plus ou moins discontinue, il existe une condensation de cellules mésenchymateuses immatures, souvent associées à un nombre variable de rhabdomyoblastes.

Cette condensation sous épithéliale de cellules mésenchymateuses immatures peut être très focale [3], nécessitant un examen minutieux de plusieurs coupes et donc un large échantillonnage de la pièce d'exérèse.

-Dans le type II, qui est une tumeur kystique et solide, la partie solide réalise des nodules, des plaques ou des septas épais, voire des projections polypoides dans la lumière des kystes.

-Le type III est exclusivement solide, d'aspect multilobulé, plus ou moins ferme, friable, avec parfois des aspects encéphaloïdes, mucoïdes et des foyers de remaniements nécrotiques ou hémorragiques.

Microscopiquement, les zones solides sont constituées d'un mélange de foyers blastémateux et sarcomateux. Ce dernier peut être de type rhabdomyosarcomateux, chondrosarcomateux ou liposarcomateux [35].



Service de Chirurgie Pédiatrique CHU Hassan II Fès

Figure 20. Image macroscopique d'un pneumoblastome



Figure 21. Image macroscopique d'un pneumoblastome

2. Prédilection génétique

Dans 25 à 30 % des cas, il existe une histoire familiale ou personnelle de malformation pulmonaire kystique, de néphrome kystique ou de cancer de l'enfant suggérant une prédisposition génétique. En outre, on peut retrouver au sein d'une même famille plusieurs cas de PPB de type histologique différent. Les pathologies les plus fréquemment associées aux PPB dans ces syndromes de prédisposition génétique sont les kystes pulmonaires, les néphromes kystiques et néphroblastomes, les hyperplasies thyroïdiennes, les sarcomes, et les tumeurs gonadiques [35].

PATIENTS
ET METHODES

I. Cadre et période de l'étude:

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 43 cas de masses solides malignes de l'enfant diagnostiquées sur une période de 7 ans, allant du premier janvier 2006 au 31 décembre 2012, au sein de service de chirurgie pédiatrique I du CHU Hassan II de Fès.

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été recensés à partir des registres des entrants du service de chirurgie pédiatrique I du CHU Hassan II de Fès, et également des dossiers médicaux des malades ayant une tumeur solide maligne hospitalisés au service de chirurgie pédiatrique ou suivis en unité d'oncopédiatrie.

II. Critères d'inclusion

Sont inclus, dans notre étude, tous les patients hospitalisés au service de chirurgie pédiatrique I ou suivis en unité d'oncopédiatrie et ayant nécessité une prise en charge chirurgicale (biopsie chirurgicale ou exérèse tumorale), âgés moins de 16 ans et ayant une tumeur solide maligne cervicale thoracique ou abdomino-pelvienne.

III. Critères d'exclusion

Elles sont exclues toutes les tumeurs solides diagnostiquées ou prises en charge au sein d'une autre formation. Nous avons exclu de l'étude également les tumeurs du SNC ; les rétinoblastomes et les tumeurs osseuses.

IV. Analyse statistique

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme 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 en utilisant le logiciel 'Excel'.

V. Fiche d'exploitation

Pour une exploitation uniforme et codifiée, nous avons établi une fiche d'étude contenant un nombre de paramètres que nous avons jugé nécessaires pour mener à terme notre enquête.

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE HASSAN II FES.

Service : chirurgie pédiatrique I

FICHE D'EXPLOITATION N° ..

IDENTITE

Identité :

Année d'hospitalisation : N° de dossier.....

Nom et prénom :..... IP

Age : Sexe : (1) M / (2) F

Origine : Ville : (0) Fès (1) < 100km des Fès (2) > 100 km de Fès

Milieu : (0) urbain (1) rural

Niveaux socioéconomique : (0) bas (1) moyen (2) élevé

Date de la consultation/Hospitalisation

Adresse complète :

Numéros de téléphones :

ATCD Pathologiques

ATCD personnels :

(0) RAS (1) présents

MEDICAUX :

CHIRURGICAUX :

ATCD familiaux :

RAS (0)

Consanguinité: (1) Oui (0) Non

Cas similaire dans la famille : (1) Oui (0) Non

Données cliniques

Circonstances de découverte : (0) fortuite (1) diagnostic anténatal (2) signes

fonctionnels

Date de début :

Durée d'évolution des symptômes :

Symptômes :

RAS (0)

Masse (1) : abdominale thoracique dorsale fessière cervicale

Douleurs (2) : aiguës chroniques

Siège : abdominales thoraciques osseuses

Arthralgies (3)

Boiterie (4)

Déficit sensitif ou moteur (5)

Trouble mictionnel (6) hématurie dysurie énurésie RAU

Trouble défécatoire (7)

Troubles de transit (8) constipation diarrhées

Dyspnée (9) toux (10) dysphagie (11) hémoptysie (12)

Syndrome hémorragique (13)

Autres

(14)

.....

Signes généraux :

Altération état général : (1) Oui (0) Non

Fièvre : (1) Oui (0) Non

Examen physique :

Examen général:

GCS : TA :/..... T°=..... FC :..... FR :.....

Poids :.....Kg Taille :..... cm BU :.....

Ictère : (1) oui (0) non

Conjonctives : (0) Normo colorées (1) décolorées

Examen abdominal :

Distension abdominale : (1) oui (0) non

CVC : (1) oui (0) non

Masse abdominale (1) oui (0) non siège :.....

dimensions :.....

Hepatomegale : (1) oui (0) non

Splenomegalie : (1) oui (0) non

Contact lombaire : (1) oui (0) non

Sensibilité abdominale : (1) oui (0) non

Ascite : (1) oui (0) non

Globe vésical : (1) oui (0) non

TR:.....

Orifices herniaires : (0) libres (1) hernie siège :.....

Examen pleuro pulmonaire :

Déformation thoracique : (1) oui (0) non

Masse : (1) oui (0) non siège:..... Dimensions :.....

Détresse respiratoire : (1) oui (0) non

Syndrome d'épanchement liquidien : (1) oui (0) non

Syndrome d'épanchement aérien : (1) oui (0) non

Examen cardiovasculaire :

Pouls : (0) réguliers (1) irréguliers

Souffle cardiaque : (1) oui (0) non

Turgescence spontanée des veines jugulaires : (1) oui (0) non

OMI : (1) oui (0) non

Examen neurologique :

Déficit moteur : (1) oui (0) non

.....

Déficit sensitif : (1) oui (0) non

.....

Troubles sphinctériens : (1) oui (0) non

.....

ROT : (0) présents normaux (1) vifs (2) abolis

Paires crâniennes : (0) intacts (1) atteinte d'un nerf crânien

.....

Examen ophtalmologique :

Exophtalmie : (1) oui (0) non

Aniridie : (1) oui (0) non

Ecchymoses périorbitaires : (1) *Oui* (0) *Non*

Examen locomoteur :

Boiterie : (1) oui (0) non

Douleurs osseuses : (0) absentes (1) spontanées (2) provoquées

Hemihypertrophie corporelle : (1) oui (0) non

Examen cutanéomuqueux :

Nodules sous cutanés bleutés : (0) absents (1) présents

siège :.....

Aires ganglionnaires :

Libres (0) ADP (1) siège :.....

Reste de l'examen clinique :

.....

.....

Imagerie

- ASP : (0) Non faite (1) faite

Normale refoulement clartés digestives NHA

Décollement de la ligne para vertébrale
calcifications

Absence visualisation psoas

- Radiographie thoracique : (0) Non faite (1) faite
Normale métastases

- Echographie abdominale : (1) Oui (0) Non
Métastases hépatiques : (1) Oui (0) Non

.....
.....
.....
.....

- TDM : (1) Oui (0) Non TAP : (1) Oui
(0) Non

Siège de la tumeur :

..... Taille :

Extension

locale :

.....

Localisations secondaire :

Métastase hépatique : (1) Oui (0) Non

Métastase pulmonaire : (1) Oui (0) Non

Métastase osseuse : (1) Oui (0) Non

Autres :

.....

- IRM : (1) Oui (0) Non

-

- *Scintigraphie osseuse* : (1) *Oui* (0) *Non*
-

BIOLOGIE :

- Ø *NFS* : *Hb* : *Plqt* : *GB* :
- Ø *Ionogramme sanguin* : *Na+* : *K+* : *Urée* :
- Créatinine* :
- Calcémie* : *Glycémie* : *Protidémie* :
- Albuminémie* :
- ALAT* *ASAT* *bilT* : *bilc* : *PAL* :
- GGT* :
- Ø *TP* : *TCA* :
- Ø *catécholamines urinaires* : *VMA* : *HVA* : *dopamine* :
- Ø *marqueurs tumoraux* : *b-HCG* : *aFP* :
- Ø *LDH* :
- Ø *Myélogramme* :

ANATOMOPATHOLOGIE

- Biopsie de la masse* : (1) *faite* (0) *non faite*
- Si oui* : (0) *chirurgicale* (1) *radioguidée*
- Résultat* :.....
- Biopsie d'adénopathie* : (1)*oui* (0) *non*

Résultat :.....

BOM : (1) oui (0) non

Résultat :.....

Autres :.....

DIAGNOSTIC RETENU :

TRAITEMENT

Chirurgie : malade opérable malade non opérable

- Voie d'abord :.....
- Exploration
chirurgicale :.....
- Geste réalisé :
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
- Anatomico-pathologie de la pièce opératoire :.....

Chimiothérapie :

(1) palliative (2) adjuvante (3) néo adjuvante (4) adjuvante + néo adjuvante

(0) non faite

Protocole :.....

Radiothérapie : (1) adjuvante (2) néo adjuvante (3) exclusive (0) non faite

Doses :.....

EVOLUTION

(0) bonne évolution

(1) Rémission clinique biologique radiologique

(2) Persistance

(3) Complications

.....
.....

(4) Reprise chirurgicale

.....
.....

(5) Décès

RESULTATS

Durant une période de 7 ans, allant du premier Janvier 2006 au 31 décembre 2012, nous avons colligé 43 cas de tumeurs solides malignes répondant aux critères d'inclusion de notre étude. L'analyse des données a abouti à des résultats qui seront présentés ci-dessous.

I. Difficultés et limites de l'étude

Les difficultés rencontrées au cours de ce travail :

- l'exploitation des dossiers ; un nombre assez important de dossiers n'a pu être retrouvé, ce qui a rendu l'échantillon de l'étude réduit par rapport au nombre réel de malade durant une période de 7 ans.

Dossier non retrouvés : 20 dossiers répondant aux critères d'inclusion.

Dossiers retrouvés : 43 dossiers.

- Manque de certaines informations dans les dossiers.
- La grande diversité des tumeurs solides malignes de l'enfant ce qui nous a amené à aborder principalement les tumeurs les plus fréquentes.

II. Le profil épidémiologique

a) Fréquence :

Nous illustrons dans le graphique ci-dessous la fréquence annuelle des tumeurs solides malignes de l'enfant entre l'année 2006 et 2012 (figure22).

A partir de ce graphique ; on déduit que la fréquence de ces tumeurs a évolué différemment entre :

2006 —→ 2010 : où la fréquence annuelle était en grande partie stationnaire.

2011 —→ 2012 : où on a remarqué une augmentation nette du nombre de tumeurs solides diagnostiquées (30% des cas en 2011 et 40% des cas en 2012).

Ceci peut être expliqué en partie par l'initiation de l'unité d'oncologie pédiatrique et de radiothérapie au CHU Hassan II de Fès qui a permis, en association au service de chirurgie pédiatrique, une prise en charge globale du malade.

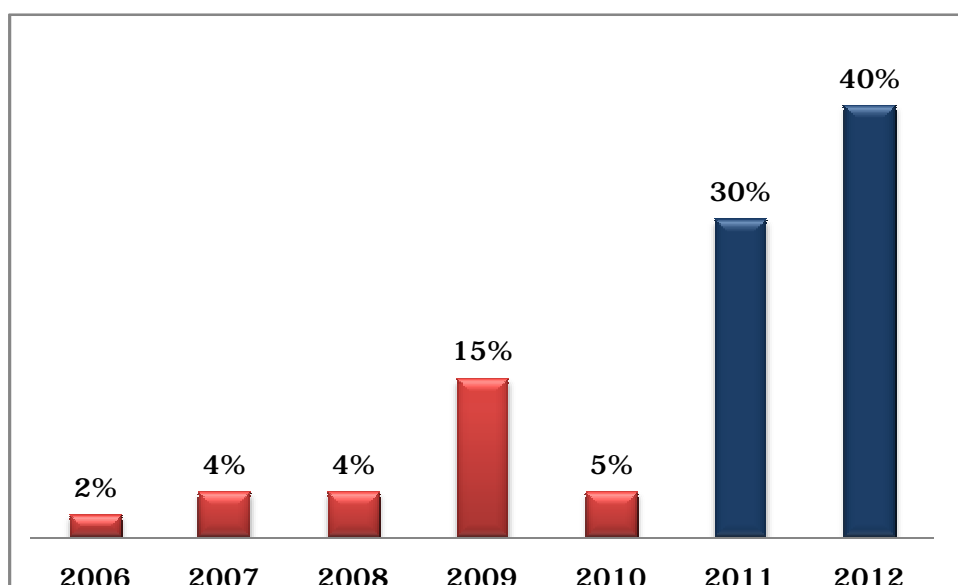


Figure22. Répartition annuelle des cancers solides malins de l'enfant

b) L'âge

L'âge de nos patients variait de 1 jour à 14 ans avec une moyenne d'âge de 3,12 ans.

Le graphique ci-dessous montre la répartition des tumeurs solides de l'enfant par tranches d'âge, on note ainsi une fréquence nettement élevée de ces tumeurs chez les enfants âgés de 0 à 5 ans constituant 84% des cas (figure23).

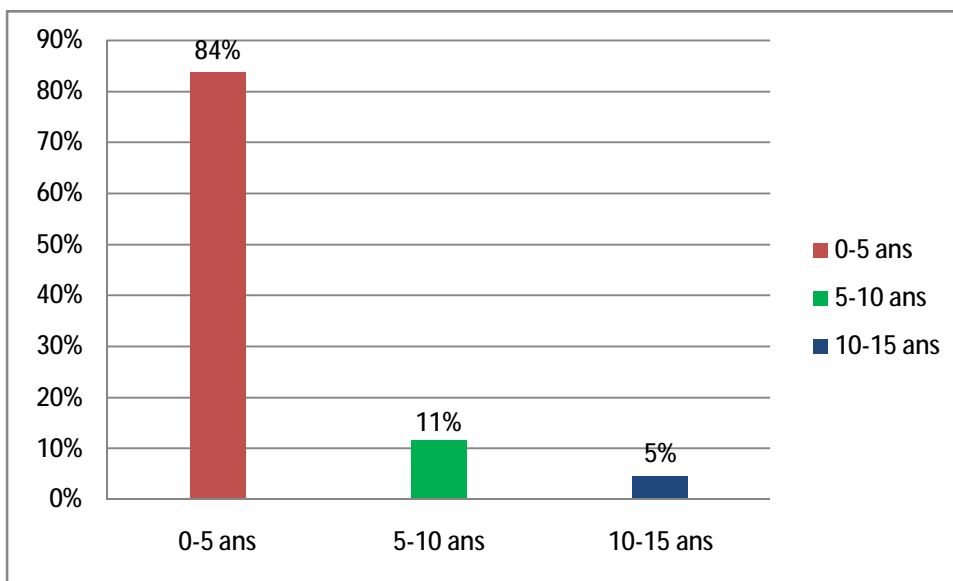


Figure23. Répartition des enfants par tranches d'âge

c) Sexe

Au cours de cette étude on a constaté une légère prédominance masculine des tumeurs solides malignes de l'enfant ; 58% des enfants atteints étaient de sexe masculin et 42% de sexe féminin. Sexe ratio est de 1,38 M/F (figure24).

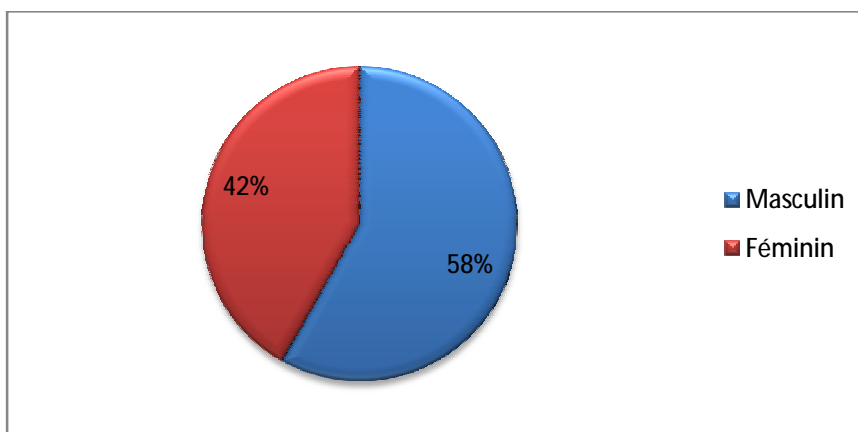


Figure24. Répartition des enfants selon le sexe

d) Origine

Il existe une grande hétérogénéité dans la distribution géographique des cas étudiés de cancers solides de l'enfant avec une prédominance de cas dans la ville de Fès (42%), suivie de la ville de Taza (14%) (figure25).

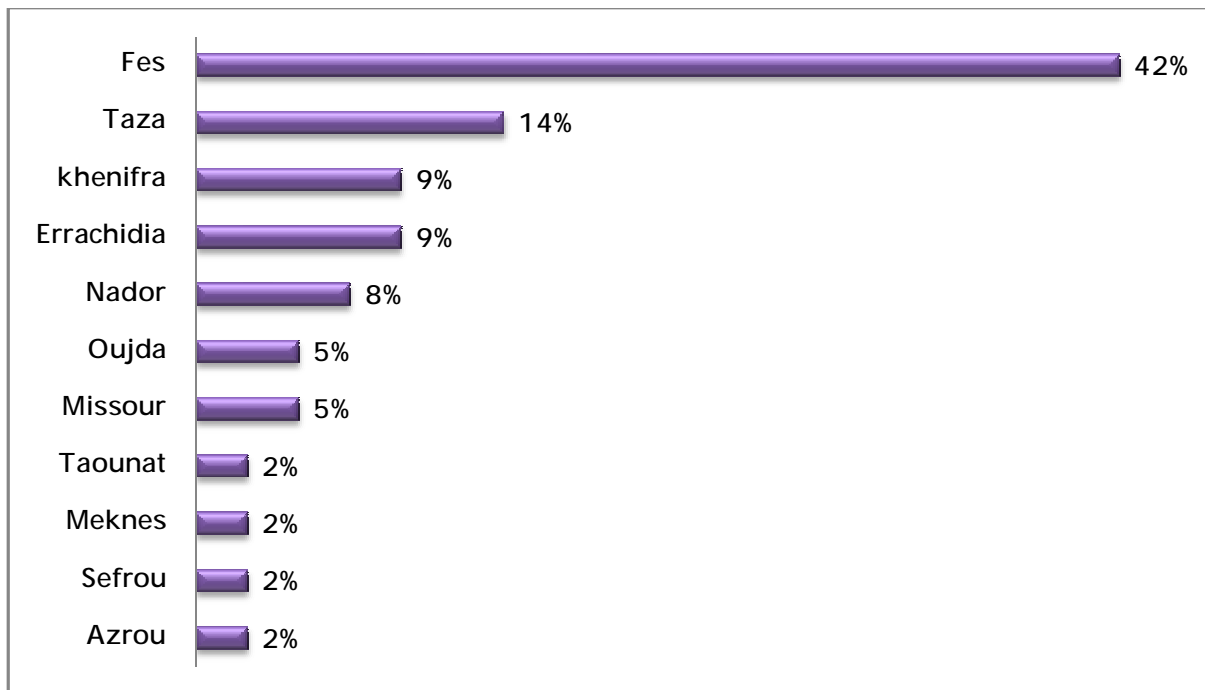


Figure25. Répartition géographique des cas de tumeurs solides malignes de l'enfant

e) Milieux

La grande majorité de nos malades provenaient de milieu urbain (86%de malades) et seulement 14% de milieu rural (figure26).

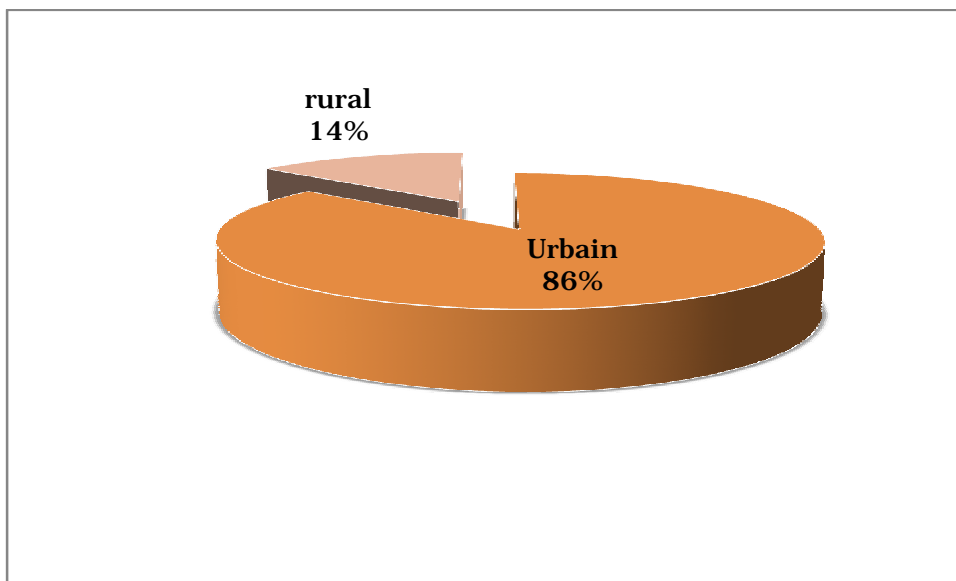


Figure26. Répartition des patients selon le milieu

f) Niveau socio-économique

Le niveau socio-économique des malades atteints de tumeurs solides malignes variait entre bas (67% des cas) et moyen (33% des cas) (figure 27).

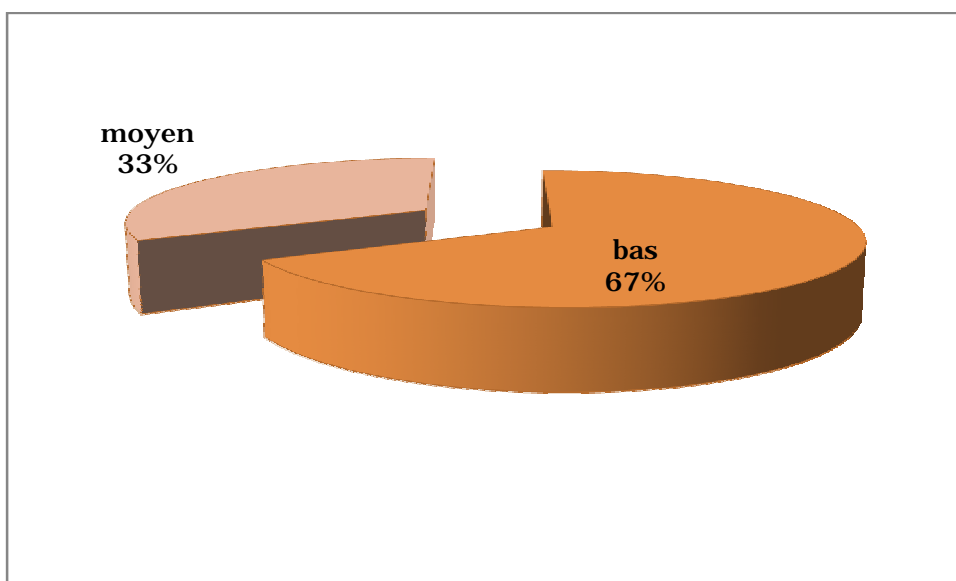


Figure 27. Répartition des patients selon leur niveau socio-économique

III. Diagnostic clinique

a) Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte d'une masse solide chez nos patients étaient essentiellement basée sur l'apparition de symptômes fonctionnels motivant la consultation, seulement un seul cas de diagnostic anténatal a été retrouvé, toutefois aucun cas de découverte fortuite de la tumeur n'a été décelé.

b) Durée d'évolution

La durée d'évolution de la symptomatologie est en moyenne de 3 mois avec une durée minimale de 1 jour et maximale de 3 ans (corticosurréalome).

c) Signes d'appel

La diversité des masses solides malignes de l'enfant explique l'hétérogénéité des signes fonctionnels en fonction de la localisation de la tumeur et de son extension locorégionale et métastatique. Ainsi, l'ensemble des symptômes retrouvés chez nos patients sont représentés dans le graphique ci-dessous (figure28).

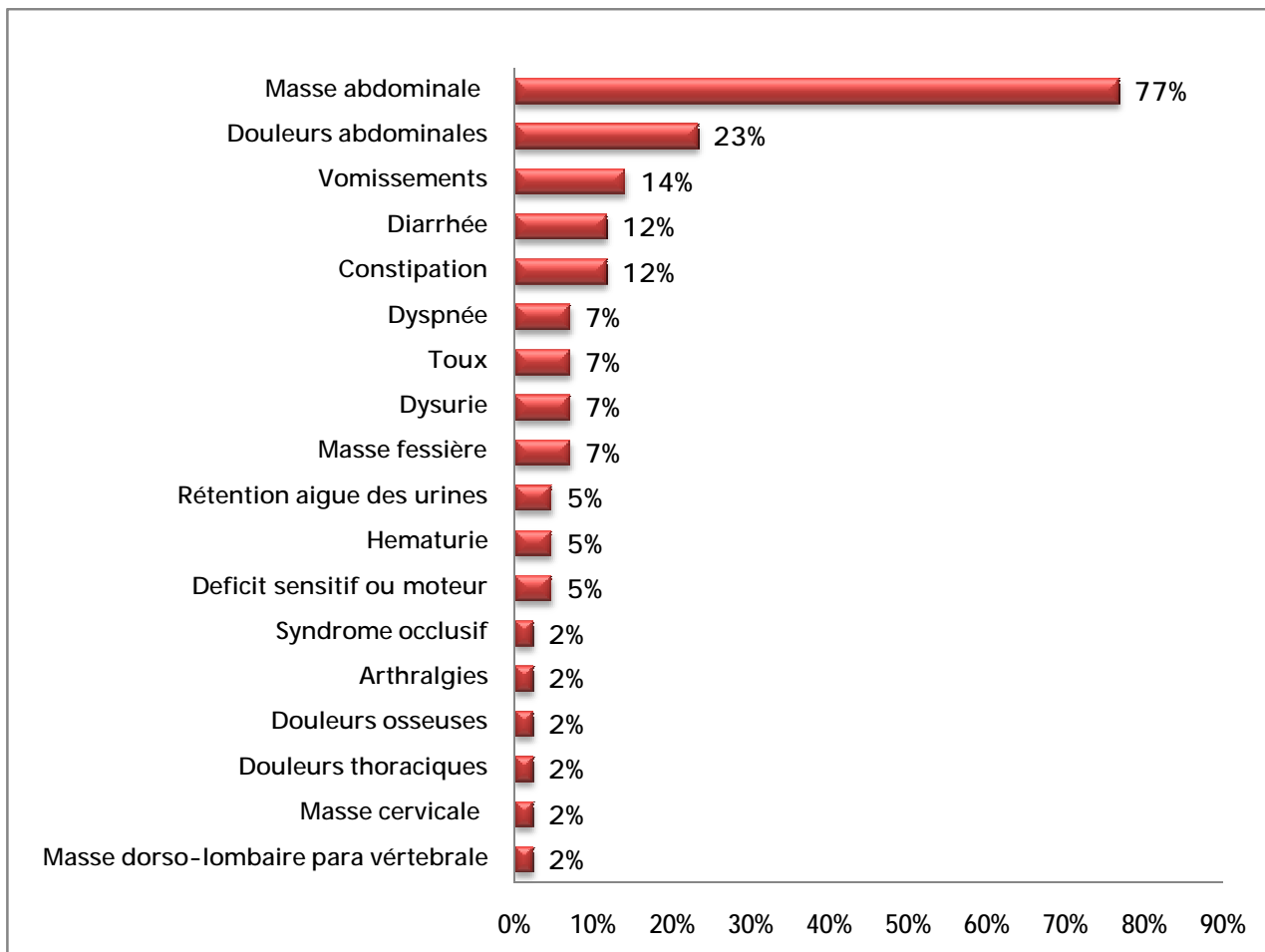


Figure 28. Répartition des malades selon les différents symptômes révélateurs

d) Signes généraux

Dans notre série, 49% des malades présentent une altération de l'état général et 23% d'entre eux rapportent la notion de fièvre (figure 29).

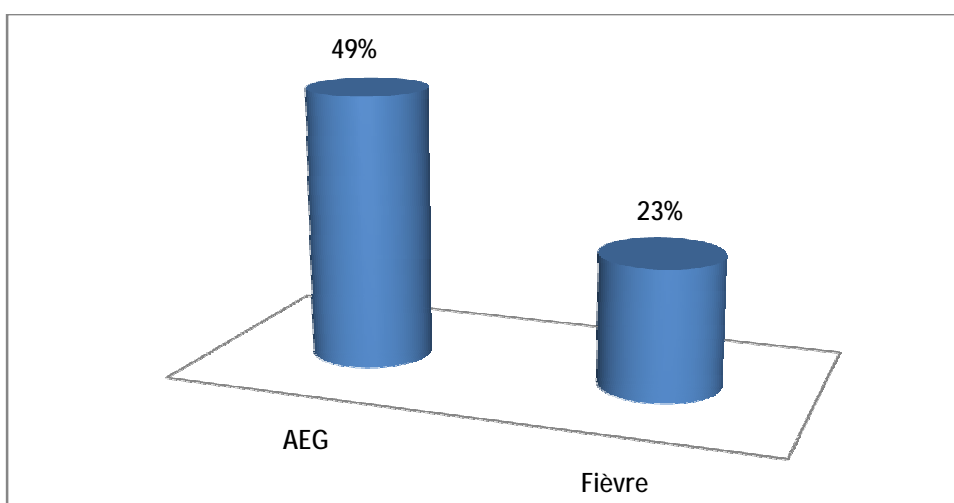


Figure 29. Pourcentage de malades présentant des signes généraux

e) L'examen physique

1. L'examen général

Le tableau ci-dessous résume les données de l'examen général de nos patients (tableau 1).

Tableau 1. Répartition des malades selon les données de l'examen général

		Nombre de cas	Pourcentage
GCS	15	43	100%
TA	HTA	6	14%
	Normale	37	86%
Température	Normale	40	93%
	Fièvre	3	7%
FC	normal	40	98%
	tachycarde	3	2%
FR	normal	40	98%
	polypnée	3	2%
Poids et taille	normal	26	60%
	Retard staturo pondéral	17	40%
Ictère	Non	43	100%
	Oui	0	0%
Conjonctives	Décolorées	10	23%
	Normo colorées	33	77%

2. L'examen abdominal

- L'examen abdominal a objectivé la présence d'une masse abdominale comme principal signe à l'examen physique ; présente chez 33 patients (77% des cas) (figure31).

Elle est de siège variable :

- Flanc gauche : 15 patients
- Flanc droit : 11 patients
- HCD : 2 patients
- hypogastre : 5 patients.

- Nous avons objectivé une distension abdominale chez 27 patients (63% des cas), un contact lombaire chez 20 patients (47% des cas), une sensibilité abdominale chez 10 patients (23% des cas), une hépatomégalie chez 5 patients (12% des cas), une circulation veineuse collatérale chez 5 patients (12% des cas), un globe vésical chez 4 patients (9% des cas) et une ascite chez 2 patients (4% des cas) (figure 32).



Figure 31. Image d'un enfant présentant une énorme masse abdominale en rapport avec un neuroblastome

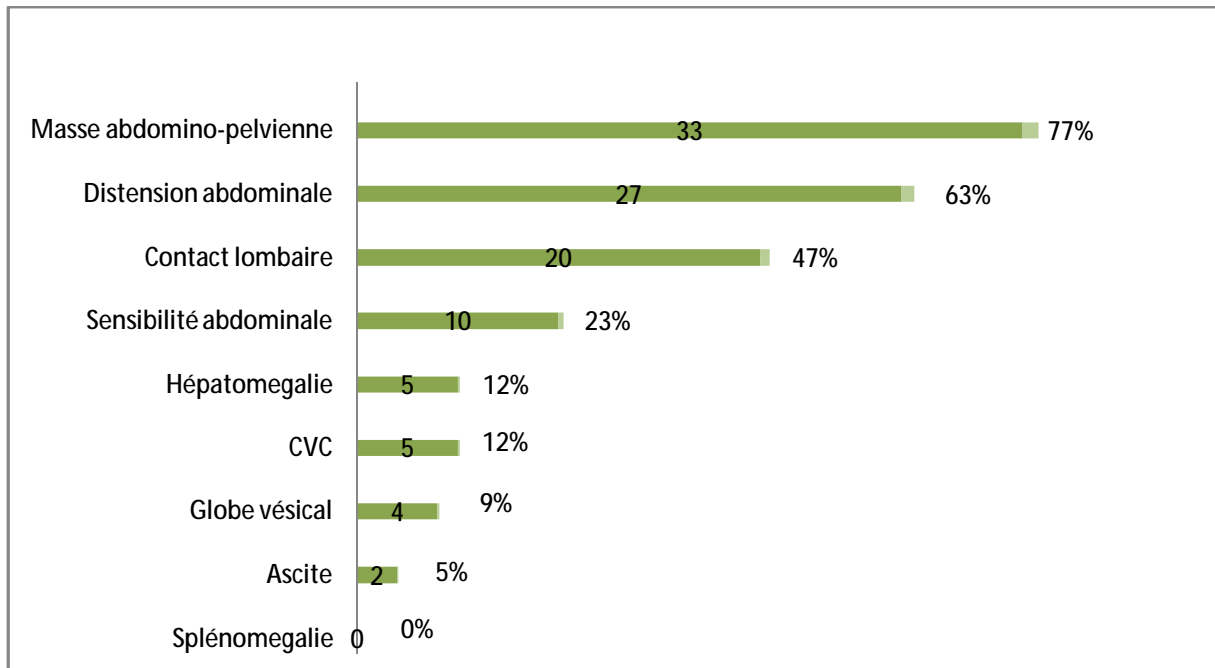


Figure 32. Répartition des patients selon les résultats de l'examen abdominal

Toutes les masses palpées étaient volumineuses allant de 8cm de diamètre jusqu'à 24 cm de diamètre.

-L'examen des orifices herniaires était normal chez tous les patients.

-Parmi les cinq patients présentant une masse pelvienne ; trois ont bénéficié d'un toucher rectal qui était normal chez 1 patient ; et pathologique chez les deux autres objectivant la présence d'une masse pré rectale de consistance dure.

3. L'examen pleuro pulmonaire

L'examen pleuro pulmonaire était normal chez 40 patients ; cependant, nous avons objectivé une détresse respiratoire avec un syndrome d'épanchement liquidien chez trois patients.

4. L'examen cardio-vasculaire

L'examen cardio-vasculaire était normal chez 42 malades ; toutefois on a mis en évidence une turgescence spontanée des veines jugulaires avec reflux hépato-jugulaire chez un seul patient,

5. L'examen neurologique

L'examen neurologique a révélé une paraparésie avec troubles sphinctériens et abolition des ROT chez 2 patients.

Le reste des patients avaient un examen neurologique strictement normal.

6. L'examen ophtalmologique

L'examen ophtalmologique était pathologique chez un seul patient objectivant une exophtalmie avec ecchymoses périorbitaires.

7. L'examen de l'appareil locomoteur.

L'examen de l'appareil locomoteur chez nos patients a mis en évidence :

- une boiterie chez un patient (2% des cas),
- une héli hypertrophie corporelle chez un patient (2% des cas),
- une masse dorsolombaire para vertébrale chez un patient (2% des cas),
- une masse fessière chaude rouge avec CVC en regard était présente chez 3 patients (7% des cas).

8. L'examen cutané-muqueux

Aucun de nos patients ne présentait des anomalies à l'examen cutané-muqueux

9. L'examen des OGE

L'examen des OGE a révélé la présence d'une hydrocèle bilatérale chez un patient et une masse périnéale étendue aux grandes lèvres et vers la racine de la cuisse gauche chez une patiente. Par ailleurs le reste des patients ne présentaient pas d'anomalies à l'examen des OGE.

10. Les aires ganglionnaires

Les aires ganglionnaires étaient libres chez 40 patients ; cependant 3 patients présentaient des ADP (axillaires chez 2 malades et inguinales chez le 3^{ème}).

11. Autres

Le reste de l'examen clinique avait objectivé la présence de plusieurs nodules mammaires bilatéraux chez une patiente.

IV. Le diagnostic paraclinique

1. L'imagerie

a) Abdomen sans préparation

L'ASP était fait chez tous les patients, il était sans anomalies chez 6 enfants (14% des cas), toutefois il a montré une opacité avec un refoulement des clartés digestives chez 31 patients (72% des cas) ; des calcifications étaient mises en évidence chez 5 patients (12% des cas) ; et on a noté des niveaux hydroaériques chez un seul patient présentant un syndrome occlusif (2% des cas).

b) Radiographie thoracique

On a réalisé une radiographie thoracique chez tous nos patients ; elle était normale chez 39 malades; elle a objectivé une opacité pulmonaire chez 2 malades, un élargissement médiastinal chez un patient et des métastases pulmonaires étaient visualisées chez un autre patient (figure33).

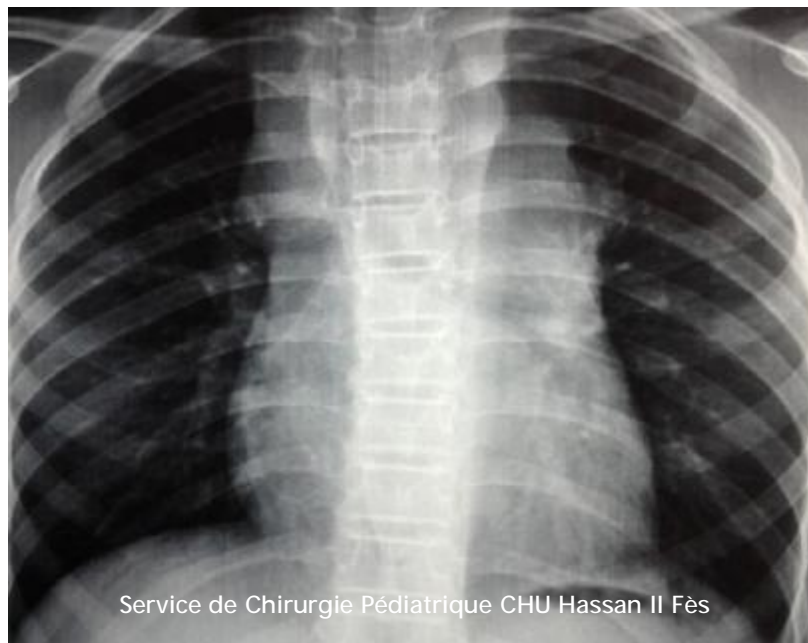


Figure 33. Radiographie thoracique de face montrant un élargissement médiastinal avec une masse médiastinale

c) Echographie abdominale

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie abdominale qu'elle soit dans le cadre du bilan étiologique ou du bilan d'extension.

L'échographie abdominale a permis de mettre en évidence la présence d'une masse abdominale chez 30 patients (72% des cas), et une masse pelvienne chez 9 patients (21% des cas), avec des sièges différents ; résumés dans le graphique ci-dessous (figure 34).

Elle a révélé des métastases hépatiques chez 5 enfants (12% des cas), ainsi qu'un retentissement sur l'appareil urinaire (une dilatation urétéro-pyélo-calicielle) chez 3 enfants présentant des masses pelviennes.

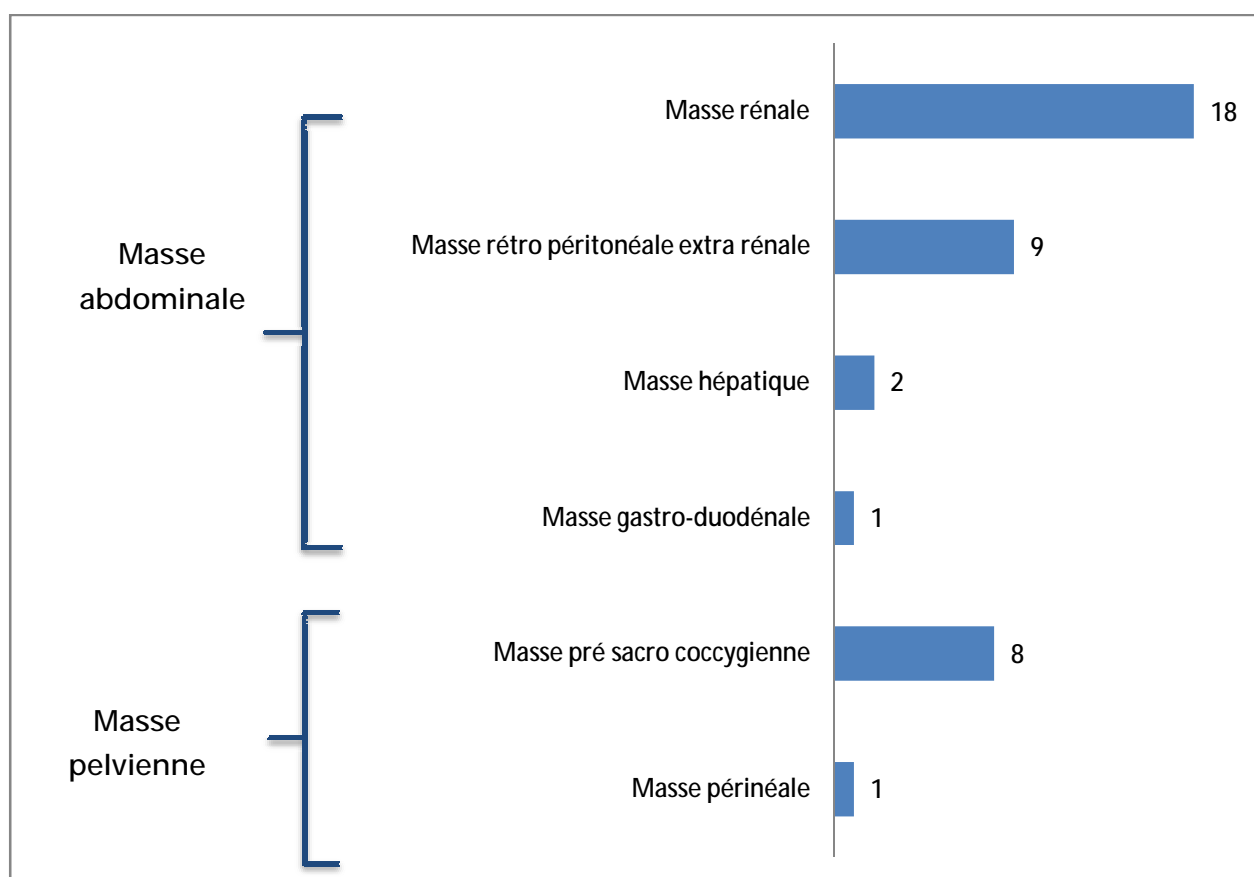


Figure 34. Répartition des malades selon le siège des différentes masses solides abdomino-pelviennes retrouvées à l'échographie abdominale.

d) TDM

ü Une TDM thoraco abdomino pelvienne était faite chez 41 patients dans le cadre du bilan d'extension.

ü Une TDM thoracique faite chez 2 patients.

ü Une TDM cervico-thoracique faite chez un seul malade

Résultats:

▼ Sièges de la tumeur (figure35 et tableau 2) :

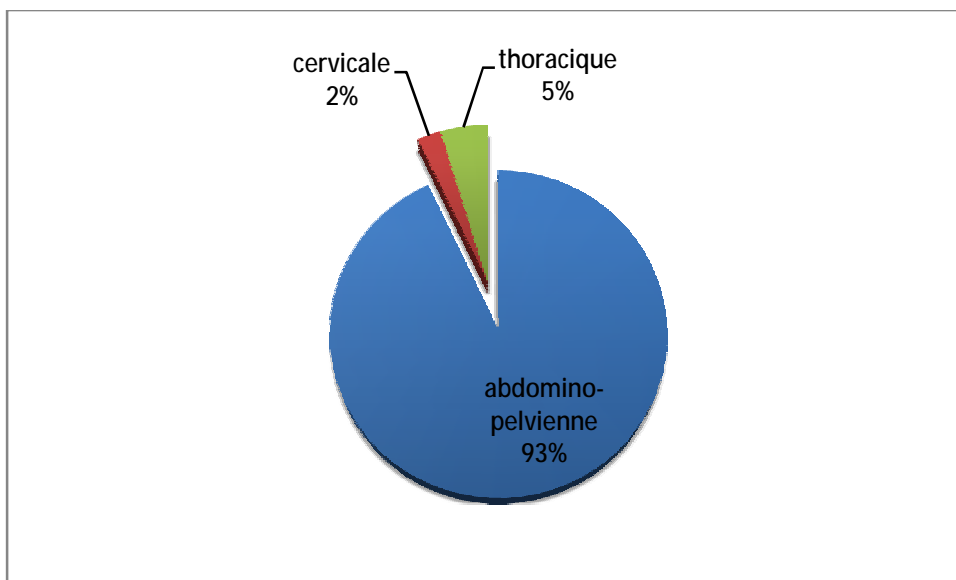


Figure 35. Répartition des malades selon le siège des différentes masses retrouvées au scanner

Tableau 2. Répartition des patients selon l'organe atteint

siège	Organe atteint		Nombre de patients	pourcentage
Abdominale	rénale	Rénale droite	7	16%
		Rénale gauche	10	23%
		Rénale bilatérale	1	2%
	Rétro péritonéal extra rénale	Surrénalienne droite	4	9%
		Surrénalienne gauche	4	9%
		Para vétébrale	1	2%
	hépatique		2	5%
Gastro-duodénale		1	2%	
pelvienne	Pré sacro-coccygienne		8	19%
	périnéale		1	2%
Thoracique	Médiastinale postérieure		1	2%
	Pulmonaire droite		2	5%
cervicale	Latéro cervicale droite		1	2%

▼ Extension locale :

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a permis de mettre en évidence l'extension locale de la tumeur vers les structures de voisinage ; 58% des tumeurs ont envahi les structures adjacentes, cependant, dans 37% des cas, on n'a pas décelé d'extension locorégionale.

▼ Métastases à distance :

La TDM TAP a révélé l'existence de métastases à distance chez 13 patients (30% des cas) ; les métastases étaient surtout pulmonaires et hépatiques ; dans la majorité des cas, par ailleurs, des métastases osseuses, mammaires bilatérales et cérébrales ont également été retrouvées (figure 36).

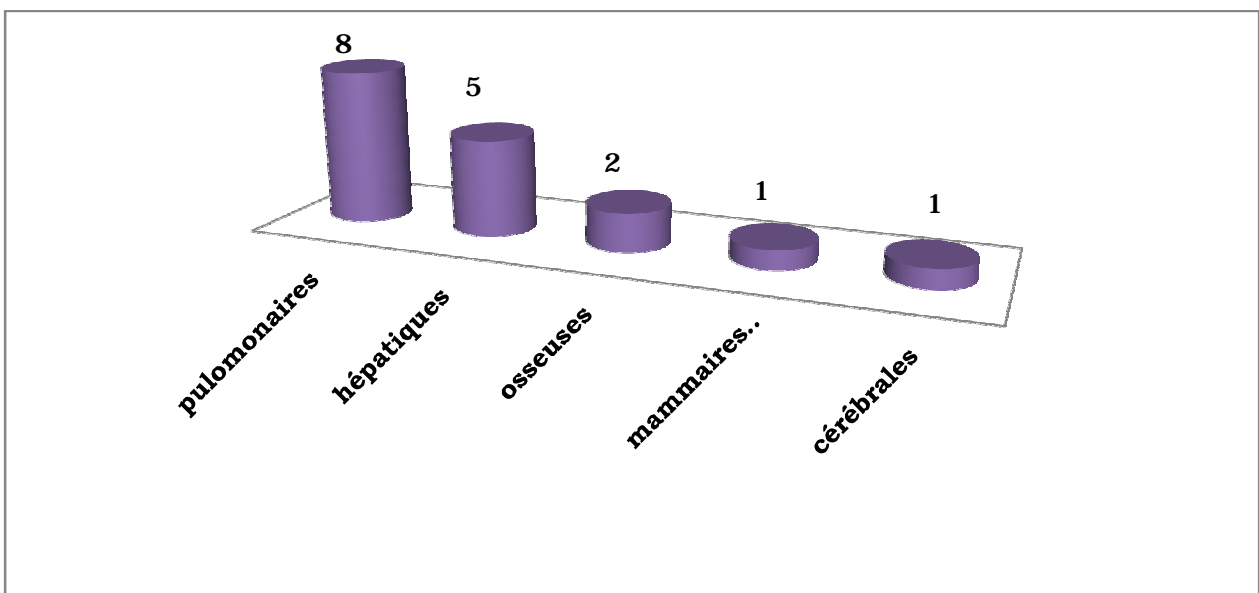


Figure 36. Répartition des patients selon les différents sites métastatiques retrouvés au scanner.



Service de Chirurgie pédiatrique CHU Hassan II Fès

Figure 37. Coupe scannographique d'une masse tumorale hépatique en rapport avec un hépatoblastome



Figure 38. Coupe scannographique d'une tumeur au dépend du rein gauche correspondant à un néphroblastome gauche



Figure 39. Coupe scannographique d'une masse pré sacro-coccygienne correspondant à un neuroblastome

e) IRM

L'IRM était demandée chez seulement 4 patients (9% des cas) objectivant :

1^{er} : lésions vertébrales étagées dont certaines évoquent des angiomes et d'autres des lésions secondaires (D7-D10-D12).

2^{ème} : rein droit est de situation habituelle mesurant 80mm de hauteur, 40mm d'épaisseur et 45 mm de largeur siège de deux lésions polaire supérieure et polaire inférieure mesurant respectivement 35*25mm et 35*40mm en hypo signal T1 et hyper signal T2 largement liquéfiées en rapport avec un neuroblastome bifocal

3^{ème} : volumineuse masse tumorale de la loge surrénalienne gauche faisant évoquer en premier un cortico surrénalome.

4^{ème} : processus tumoral pré-sacré contenant quelques calcifications avec importante extension épidurale comprimant le fourreau dural ainsi qu'une extension aux parties molles.

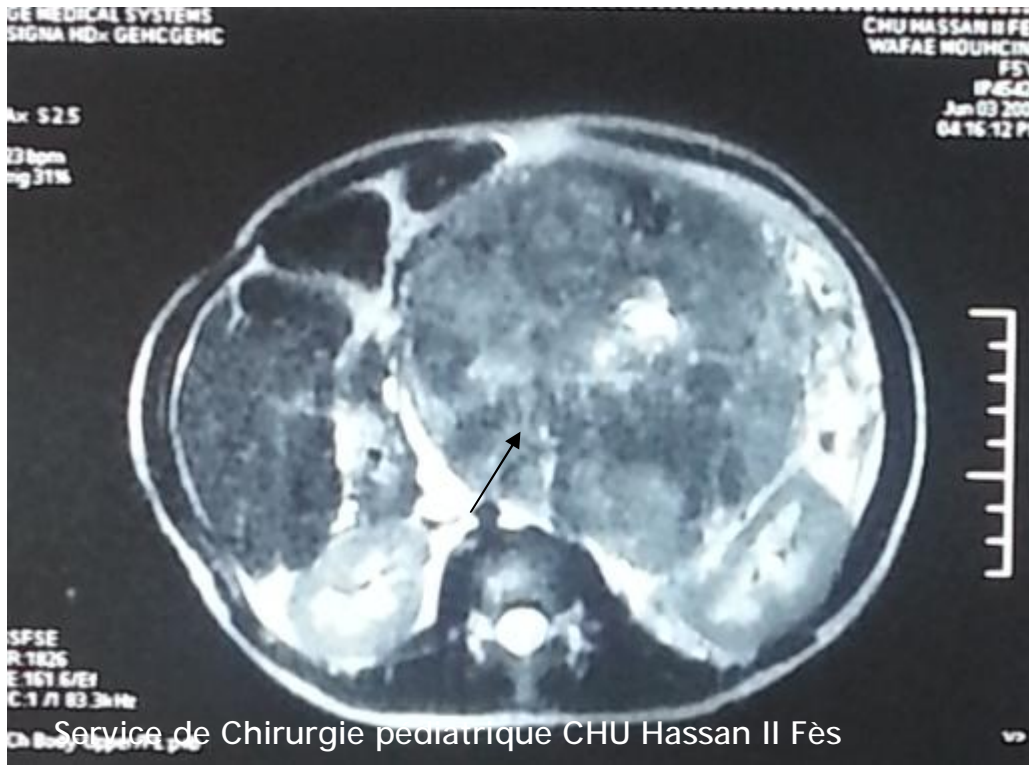


Figure 40. Coupe IRM objectivant un volumineux processus de la loge surrénalienne gauche évoquant un corticosurréalome

f) La scintigraphie osseuse

Demandée chez 5 patients, elle est revenue normale chez 4 enfants et métastatique chez un seul objectivant des localisations osseuses secondaires au niveau du rachis lombaire, du bassin et du fémur droit.

2. Biologie

a. La numération formule sanguine

Une NFS était demandée chez tous les patients :

- elle est revenue normale chez 31 patients (72% des cas),
- une anémie normochrome normocytaire était retrouvée chez 10 patients (23% des cas).
- une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire neutrophiles était constatée chez 2 patients (5% des cas).

b. L'ionogramme sanguin

Ø la fonction rénale : une insuffisance rénale était retrouvée chez un seul patient.

Ø le bilan électrolytique : nous avons objectivé une hyponatrémie avec hyperkaliémie chez un patient ; toutefois le reste du bilan électrolytique était normal chez les autres patients.

Ø le bilan hépatique : les transaminases étaient augmentées chez 2 patients, cependant le reste du bilan notamment la bilirubine directe et totale, la phosphatase alcaline et la gamma glutamine transférase était sans anomalies.

Ø LDH : augmenté dans 58% des cas.

c. Le bilan d'hémostase

Un TP bas avec un TCA allongé étaient retrouvés chez 2 enfants.

d. Les catécholamines urinaires

Le dosage des catécholamines urinaires notamment : l'acide vanylmandélique (VMA), l'acide homovanilique (HVA) et la dopamine urinaire était effectué chez 37 patients (86% des cas),

Ils étaient élevés chez 10 patients (chez qui on a posé le diagnostic de neuroblastome), qui constituent 78% de l'ensemble des cas de neuroblastomes retrouvés.

e. Les marqueurs tumoraux : alpha foeto-proteine et b-HCG

Les marqueurs tumoraux étaient demandés chez 36 patients (83% des cas). Ils sont revenus positifs 5 patients (14% des cas) : quatre de ces patients avaient une tumeur germinale et un patient avait un hépatoblastome.

f. Le myélogramme

Un myélogramme a été réalisé chez 39 patients.

Résultats :

- Normal : 21 malades
- Envahissement médullaire par des cellules extra hématopoïétiques : 17 patients
- moelle hypo cellulaire difficile à interpréter : 1 patient.

V. L'étude anatomo-pathologique

a) La biopsie

Afin d'obtenir un diagnostic anatomo-pathologique, une biopsie de la masse solide a été réalisée dans 53% des cas.

Les modalités de biopsies étaient différentes selon les cas, elles étaient majoritairement chirurgicales (87% des biopsies), et 13 % étaient radioguidée (figure 41).

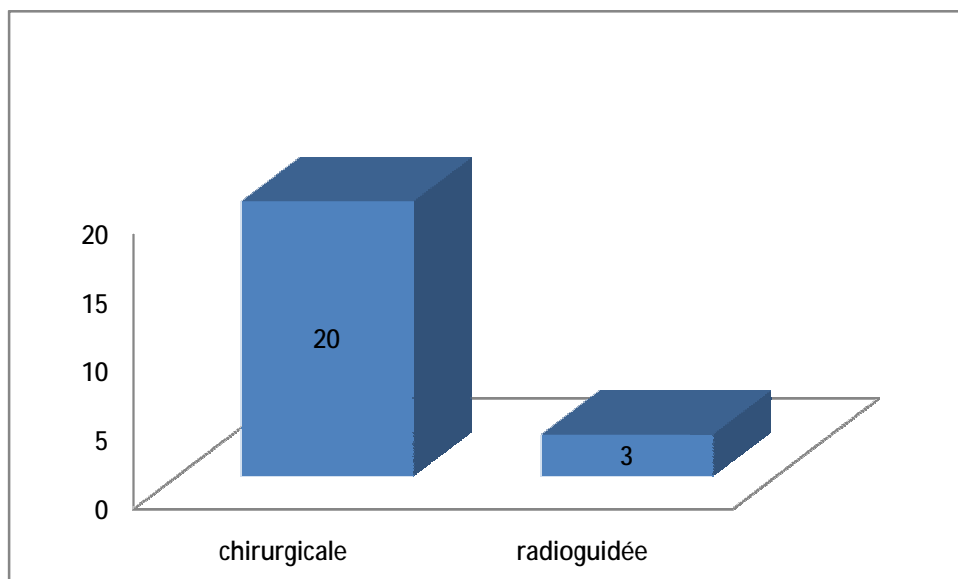


Figure 41. Répartition des patients selon la modalité de biopsie

b) La biopsie ostéo médullaire

Elle était faite dans 23% des cas dans le cadre du bilan d'extension ; toutes les BOM réalisées étaient revenues normales.

VI. Le diagnostic retenu

En se basant sur les résultats cliniques, biologiques, radiologiques et anatomo-pathologiques, les diagnostics étiologiques sont résumés dans le graphique ci-dessous (figure 42).

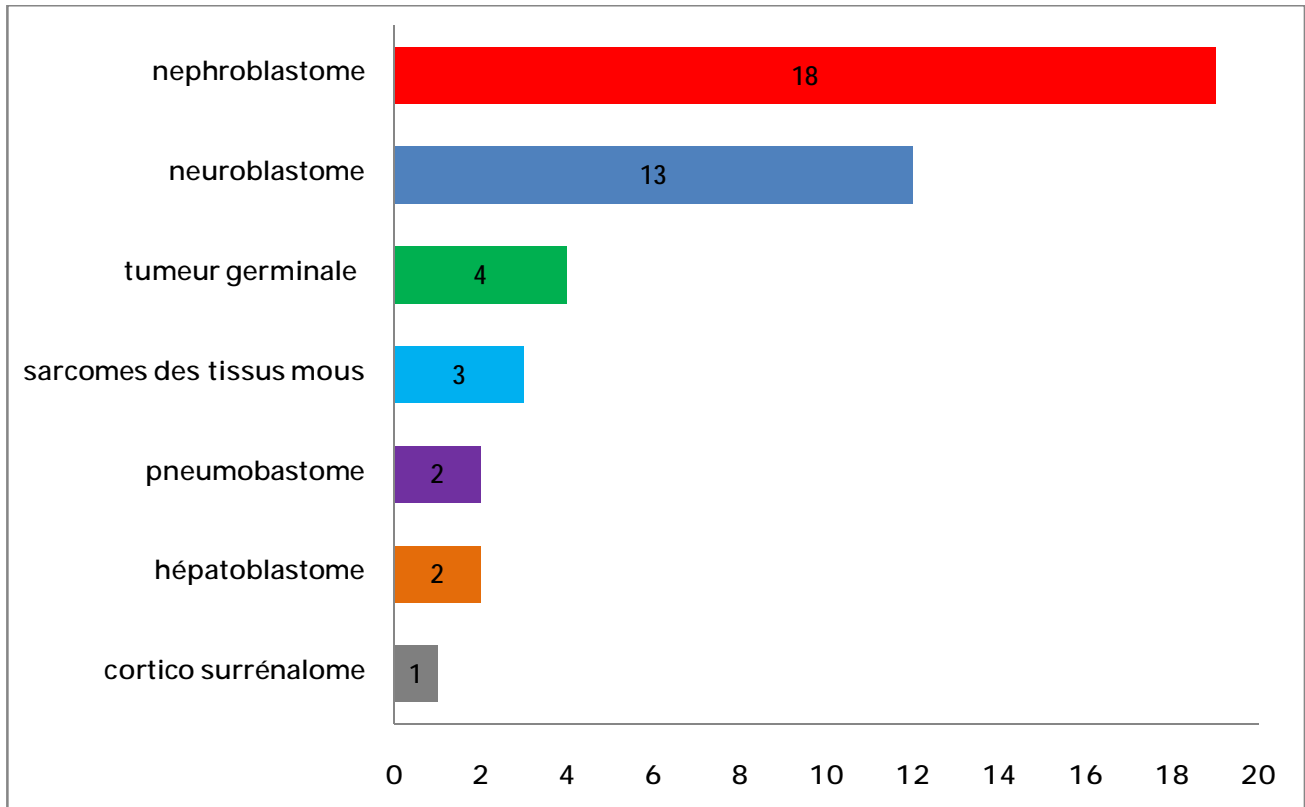


Figure 42. Répartition des malades selon les types histologiques des tumeurs solides

Ainsi, les néphroblastomes constituent le type histologique le plus fréquent dans notre série puisqu'il constitue 42% de l'ensemble des tumeurs solides malignes de l'enfant. Le côté gauche était légèrement prédominant présentant 56% des néphroblastomes tandis que le côté droit ne présentait que 39% des cas ; et nous avons décelé un seul cas néphroblastome bilatéral (5% des cas).

Au deuxième rang, on trouve les neuroblastomes constituant 30% des tumeurs solides malignes.

Il existe une grande hétérogénéité dans le siège de cette tumeur :

- surrénalien dans 54% des cas,
- pré sacré dans 31 % des cas,
- dorsolombaire para vertébral dans 8% des cas,
- médiastinal postérieur dans 8% des cas.

Les tumeurs germinales occupent le 3^{ème} rang, et représentent 9% des tumeurs. L'étude anatomo-pathologique a mis en évidence des tumeurs vitellines qui constituent 50% des tumeurs germinales et des tératomes dans 50% des cas. Ils siègent essentiellement en pré sacré chez 3 patients ; et au niveau de la région cervicale chez un seul patient.

Les sarcomes des tissus mous sont au 4^{ème} rang, représentant 7% de l'ensemble des tumeurs, le rhabdomyosarcome constitue le principal type histologique : dans notre série ; nous avons un cas de RMS embryonnaire de siège périnéal et un autre cas de RMS alvéolaire de siège pré sacré et nous avons décelé un cas de tumeur stromale gastro-intestinale.

pneumoblastomes et les hépatoblastomes sont encore moins fréquents, représentant chacun 5% des cas.

Finalement, le corticosurréalome vient au dernier rang présent uniquement chez un seul patient.

Tableau 3. Corrélation épidémiologique et histologiques des masses solides malignes de l'enfant dans notre série

Type histologique	Sexe prédominant	Age moyen (années)	pourcentage
Néphroblastomes	F	3.02	42%
Neuroblastomes	M	3.68	30%
Tumeurs germinales	M	0.75	9%
Sarcomes des tissus mous	M	6.7	7%
Hépatoblastomes	M=F	0.65	5%
Pneumoblastomes	M=F	2	5%
Cortico surrénalome	F	4	2%
total	M	3.12	100%

VII. Traitement

a) Le néphroblastome

Tableau 4. Répartition des cas de néphroblastomes selon les modalités thérapeutiques

Traitement	nombre de patients	Pourcentage
Chimiothérapie pré opératoire	16	88 %
Néphrectomie	16	88 %
Chimiothérapie post opératoire	16	88 %
radiothérapie	1	5 %

b) Le neuroblastome

Tableau 5. Répartition des cas de neuroblastomes selon les modalités thérapeutiques

Traitement	nombre de patients	Pourcentage
Chimiothérapie pré opératoire	8	61 %
Chirurgie (tumectomie)	7	53 %
Chimiothérapie post opératoire	5	38 %
radiothérapie	1	7 %

c) Les tumeurs germinales

Tableau 6. Répartition des cas de tumeurs germinales selon les modalités thérapeutiques

Traitement	Nombre de patients	Pourcentage
Chimiothérapie pré opératoire	2	50 %
Chirurgie (tumectomie)	4	100 %
Chimiothérapie post opératoire	0	0 %
radiothérapie	0	0 %

d) Les sarcomes des tissus

Tableau 7. Répartition des cas de sarcomes des tissus mous selon les modalités thérapeutiques

Traitement	Nombre de malades	pourcentage
Chimiothérapie pré opératoire	2	67%
Chirurgie (tumectomie)	1	33 %
Chimiothérapie post opératoire	0	0 %
Radiothérapie	0	0 %

e) Les hépatoblastomes

Tableau 8. Répartition des cas d'hépatoblastomes selon les modalités thérapeutiques

Traitement	Nombre de malades	Pourcentage
Chimiothérapie pré opératoire	1	50%
Chirurgie (hépatectomie droite)	1	50 %
Chimiothérapie post opératoire	0	0 %
Radiothérapie	0	0 %

f) Les pneumoblastomes

Tableau9. Répartition des cas de pneumoblastomes selon les modalités thérapeutiques

Traitement	Nombre de malades	Pourcentage
Chimiothérapie pré opératoire	2	100 %
Chirurgie (pneumectomie droite)	2	100 %
Chimiothérapie post opératoire	2	100 %
Radiothérapie	0	0 %

g) Le cortico surrénalome

Une surrenalectomie gauche a été réalisée par une laparotomie transverse avec aux suites opératoires des troubles de rythme cardiaque puis le décès du patient.

VIII. Evolution

L'évolution des malades, avec un recul moyen de 11 mois, était marquée par :

- La rémission complète chez 16 patients (39% des cas)
- La persistance de la tumeur chez 5 patients (12% des cas)
- L'aggravation, notamment l'augmentation du volume tumorale ou l'apparition de métastases à distance chez 5 patients (12% des cas)
- La récurrence tumorale chez 4 patients (10% des cas)
- Le décès de 4 patients (9% des cas) (figure 39).

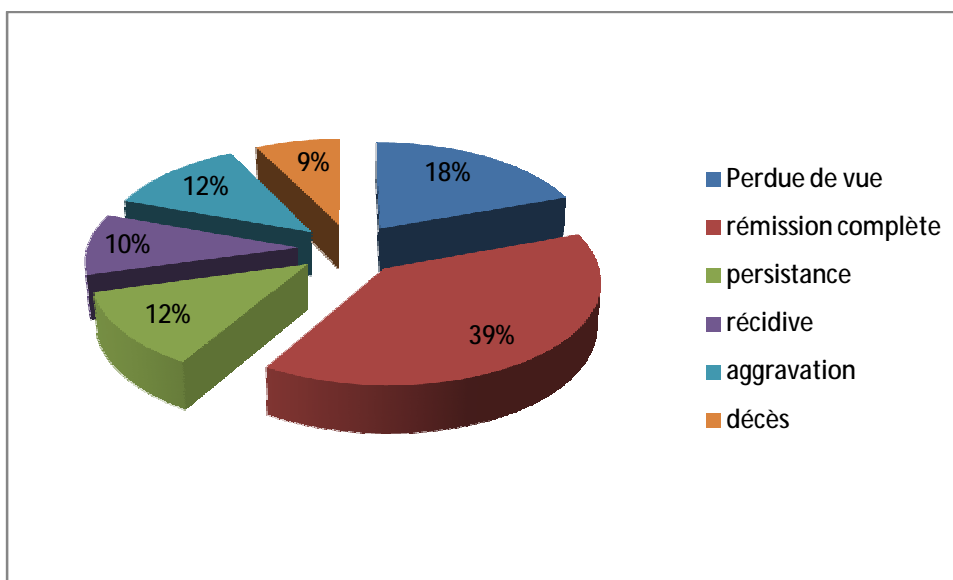


Figure 43. Répartition des patients selon leur évolution

DISCUSSION

I. L'enregistrement des cancers de l'enfant dans le monde

1. Définition d'un registre

Les registres de population réalisent l'enregistrement continu et exhaustif des cas de cancers dans une région géographique donnée, quel que soit le lieu de prise en charge des malades, à des fins de surveillance et de recherche.

Ils doivent répondre aux exigences suivantes : exhaustivité et fiabilité des sources ; respect des contraintes juridiques ; production de connaissances, d'expertise scientifique et de formation ; ouverture internationale.

Il est apparu rapidement la nécessité d'activer des registres spécifiques des cancers de l'enfant (0 à 15 ans) pour des raisons d'exhaustivité et de qualité des informations recueillies, fondés sur une classification internationale propre, tenant compte à la fois des types histologiques et des sites primaires, et sur la nécessité d'un suivi à long terme [36]

2. Historique des registres pédiatriques dans le monde

L'Angleterre a été la première dans le domaine des registres pédiatriques créant en 1954 le *Manchester Children's Tumour Registry*, qui a permis de définir des règles de classification, à l'origine de la classification internationale des cancers de l'enfant appliquée par tous les registres pédiatriques. D'autres registres régionaux ont ensuite été créés et le rassemblement de leurs données a permis de constituer le *National Registry of Childhood Tumours* [36].

Les pays scandinaves ont une expérience ancienne, avec des registres généraux nationaux à partir desquels sont exploités les données pédiatriques : depuis 1942 pour le Danemark, 1952 pour la Finlande et la Norvège, 1958 pour la Suède, mais leur couverture est relativement faible.

L'exemple du registre pédiatrique allemand est intéressant car initié sous forme de registre hospitalier, il est actuellement présenté comme un registre de population, créé en 1980, il couvre 13.4 millions d'enfants [36].

En France, le premier registre pédiatrique régional de population a été créé en Lorraine en 1983, suivi par quatre autres régions. Dans le cadre de son programme de recherche sur l'étiologie des cancers de l'enfant, l'unité 170 de l'Inserm (institut national de la santé et de la recherche médicale), a mis en place le registre national des hémopathies malignes de l'enfant (début de l'enregistrement : 1990). La nécessité de disposer de données nationales et de constituer une structure épidémiologique capable de répondre aux interrogations de santé publique a conduit à compléter cet enregistrement par la création en 2000 du registre national des tumeurs solides de l'enfant, coordonné à Nancy [36].

En Europe, un projet collaboratif a été créé (Automated childhood cancer information system ACCIS) impliquant 80 registres du cancer au sein de la population, répartis sur 35 pays européens ayant pour objectif la collecte des données à partir de larges zones géographiques et la dissémination de l'information sur l'incidence des cancers et la survie des enfants et des adolescents souffrant de tumeurs et ce, pendant une longue période de temps, afin de pouvoir réaliser des études fiables et d'observer les différentes variations d'incidence des tumeurs au fil du temps [37].

Aux Etats-Unis, il n'existe pas de registre national, mais certains états et grands groupes thérapeutiques ont constitué des registres dont le volume et la qualité des données permettent de disposer de données épidémiologiques extrêmement fiables. Le *Greater Delaware Valley Pediatric Registry* a été créé en 1972, et couvre une population de 1.8 millions d'enfants. Le programme SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) réunit 17 registres qui couvrent environ

26% de la population. La monographie du SEER *program* publiée en 1999 demeure un modèle d'épidémiologie des cancers de l'enfant [36].

En Afrique, le registre sud africain des tumeurs de l'enfant a été établi il ya 25 ans vu la nécessité de collecter des données à propos des tumeurs malignes de l'enfance qui pourront éventuellement être utiles dans les recherches statistiques d'une manière durable et efficace.

Le registre a été établi en 1987, comme première initiative du groupe sud africain de l'étude du cancer de l'enfant (SACCSG). Ses données proviennent des unités d'oncologie pédiatrique dans l'ensemble du pays et par plusieurs médecins de la pratique libérale.

Toutefois, il n'existe pas d'autres registres en Afrique dédié aux cancers pédiatriques. Les registres nationaux des cancers incluant adultes et enfants, manquent certainement de données pertinentes sur les cancers de l'enfance [38].

Au Maroc, le registre des cancers de Rabat datant de 1990 représente le premier registre des cancers au Maroc. Il a été suivi du registre des cancers de la région du Grand Casablanca de l'année 2004, cependant, ces registres fournissent des informations très minimales sur les cancers de l'enfant [39].

Depuis le début des années 90, des pédiatres africains et français se réunissent une fois par an aux Journées Franco-Africaines d'Oncologie Pédiatrique, à Paris.

C'est en octobre 2000 qu'a été officiellement mis sur pied un groupe de travail international, le « Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique », GFAOP, composé d'Africains francophones et de Français [40].

Le registre est donc un référentiel utile et important des données pédiatriques spécifiques qui permet de répondre aux besoins de la communauté dans le domaine de la recherche.

II. Les caractéristiques épidémiologiques des tumeurs solides malignes chez l'enfant

A. Incidence des tumeurs malignes de l'enfant

Les cancers de l'enfant constituent une pathologie rare. Leur fréquence est estimée à 1 à 3 % de l'ensemble des cancers diagnostiqués chez l'homme [1, 40, 41, 42], 40% de ces cancers correspondent à des tumeurs des organes hématopoiétiques, et 60% à des tumeurs solides de grande variété anatomopathologique [44]. L'incidence des tumeurs est variable, elle est plus augmentée dans les pays développés que dans les pays en voie de développement. Néanmoins, cette variation doit être interprétée avec prudence, car dans les pays en développement, les données sont essentiellement hospitalières et font appel à des enquêtes limitées dans le temps, ne permettant pas de faire porter des conclusions épidémiologiques valides. L'accès aux structures de soins, le plateau technique nécessaire au diagnostic et au traitement ainsi que la qualité du système d'information sanitaire sont autant de facteurs qui contribuent à la qualité du recensement des cas de cancers chez l'enfant [41].

À l'échelle européenne :

L'incidence des cancers de l'enfant en Europe est de 138,5 par million d'enfant, variant d'une région à l'autre ; en Europe de l'est (140,9 pour 1000000 enfants), en Europe du sud (148,5 pour 1000000 enfants), en Europe de l'ouest (135,9 pour 1000000 enfants), en Europe du nord (160,1 par million d'enfants), au Royaume uni (131 pour 1 000 000 d'enfants) selon les données de l'ACCIS [42,45].

En France, l'incidence annuelle des cancers de l'enfant est estimée à 153 cas par million ce qui représente environ 1 800 nouveaux cas par an. En d'autres termes, un enfant sur 500 sera atteint d'un cancer avant 16 ans [43].

Aux Etats-Unis

L'incidence annuelle est de 157,9/1 000 000 d'enfants [46]. La majorité de ces tumeurs est représentée par des tumeurs solides malignes, avec une incidence annuelle de 9.29 cas par 100,000 constituant la 2^{ème} cause de mortalité dans cette population [44].

En Afrique :

Dans les pays en développement comme en Afrique et à Madagascar, les informations sont plus rares : il y a peu de grandes statistiques et peu de registres du cancer. On pense néanmoins que l'incidence globale des cancers de l'enfant serait voisine de celle observée dans les pays développés,

On aurait ainsi en 2005, en Afrique, de 35 000 à 45000 nouveaux cancers par an chez les enfants de moins de 16 ans, et l'on sait que l'incidence annuelle doublera en 2025 car la population elle-même aura doublé [40].

L'incidence des cancers selon le registre pédiatrique de l'Afrique du sud a varié de 33.4 à 47.2 par million d'enfants de 2003 à 2007 [38].

Au Maroc :

Au Maroc, selon le registre du cancer du grand Casablanca, on estime que 1000 enfants de moins de 15 ans et 1200 enfants de moins de 18 ans sont atteints de cancer chaque année [41].

Tableau 10. Incidence (par million d'enfants) des cancers chez l'enfant dans les différents pays.

Pays	Incidence (par million)
USA [46]	157,9
Canada [42, 48]	149,2
Australie [42, 48]	143,4
Europe est [42, 48]	140.9
Europe ouest [42, 48]	135.9
Europe sud [42, 48]	148.5
Europe nord [42, 48]	160.1
France [43]	153.3
UK [45]	131
Japon [42, 48]	133,4
Chine [42, 48]	132,1
Argentine [49]	128,5
Afrique du sud [38]	47.2

B. L'incidence des tumeurs solides malignes de l'enfant

L'incidence des tumeurs solides malignes selon une étude réalisée en Suède par L.Jungman et al est de 65.3 par million d'enfants [47], en Grande Bretagne selon Stiller et al, elle est de 60.2 par million d'enfants [50], aux états unis l'incidence est de 69.5 par million d'enfant selon le SEER program [51].

L'incidence de ces tumeurs est difficile à apprécier en Afrique à cause du manque de statistiques hospitalières et de registres nationaux des cancers de l'enfant, toutefois, on estime que l'incidence des tumeurs solides malignes varie de 0.5% à 15.5% de l'ensemble des tumeurs malignes [52].

L'incidence des cancers solides de l'enfant selon des études récentes réalisée en Afrique (à Nigeria) sont : 17.4 cas/an selon une étude faite par Tanko et al, 24.8 cas/an à Lagos, 12 cas/an à Calabar et 17.1 cas/an à Zaria [53].

C.L'âge et le sexe

Dans notre série, l'âge moyen des malades au moment du diagnostic est de 3,12 ans, ce qui est différent des moyennes d'âge retrouvées dans les autres études et qui sont beaucoup plus élevées. Aux Etats-Unis, selon une étude réalisée à Florida se basant sur le SEER program, la moyenne d'âge est de 7.7 ans, elle est identique à celle retrouvée en cote d'ivoire et proche de celles retrouvée au Congo (7.9 ans), au Pakistan (6.6 ans), en Suède (5,9 ans) et en Iraq (8.1 ans) (tableau 11) [44, 47, 54, 55, 56, 57].

Les tumeurs solides malignes surviennent de façon prédominante entre 0-5 ans chez nos patients, ce qui est identique aux résultats retrouvés aux Etats-Unis, en France (selon le RNTSE) (figure 45), dans les différents pays européens (selon l'AACIS) (figure 44), au Pakistan et en Iraq. Toutefois au Congo et en Cote d'ivoire, la majorité des tumeurs solides malignes survient entre 5-10 ans.

Par ailleurs, toutes les études réalisées à travers le monde retrouvent une prédominance masculine des malignités de l'enfance, ce qui est identique aux résultats de notre série.

Tableau11. L'âge et le sexe ratio des enfants atteints de tumeurs solides malignes

selon différentes études

Etude	Age moyen (années)	Tranche d'âge prédominante	Sexe ratio (M/F)
V.Vasudevan et al. (Florida) [44]	7.7	0-5 ans	1.2/1
F.Memon et al. (Pakistan) [54]	6.6	0-5 ans	1.79 /1
E.Ahmed Ali et al. (Iraq) [55]	8.1	0-5 ans	1.7/1
J.F.Peko et al. (Congo) [56]	7.9	5-10 ans	1.3/1
A.B.Effi et al. (Cote d'ivoire) [57]	7.7	5-10 ans	1.5/1
L.Jungman (suède) [47]	5.9	0-5 ans	1.16/1
Notre série	3,12	0-5 ans	1,38/1

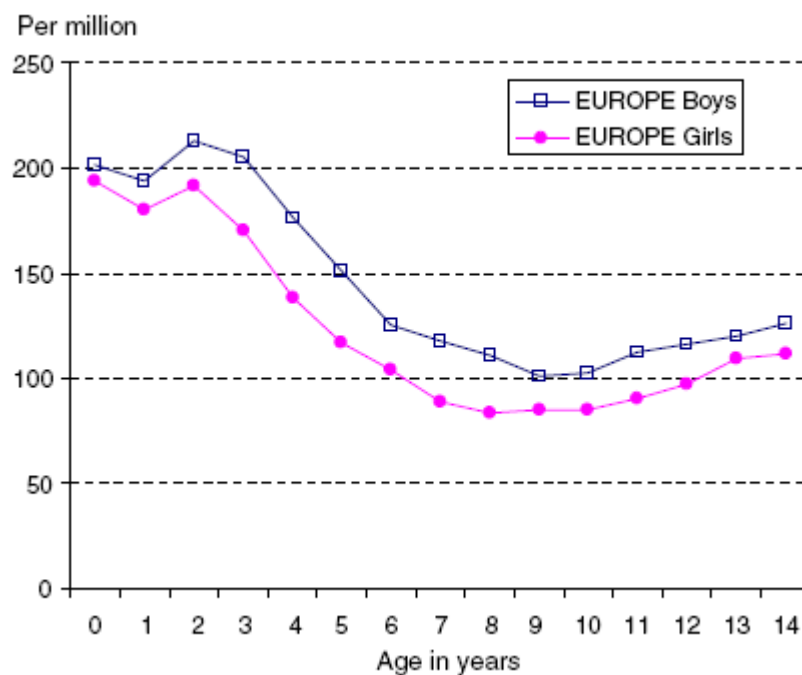


Figure 44. Incidence selon l'âge des cancers de l'enfant en Europe [58]

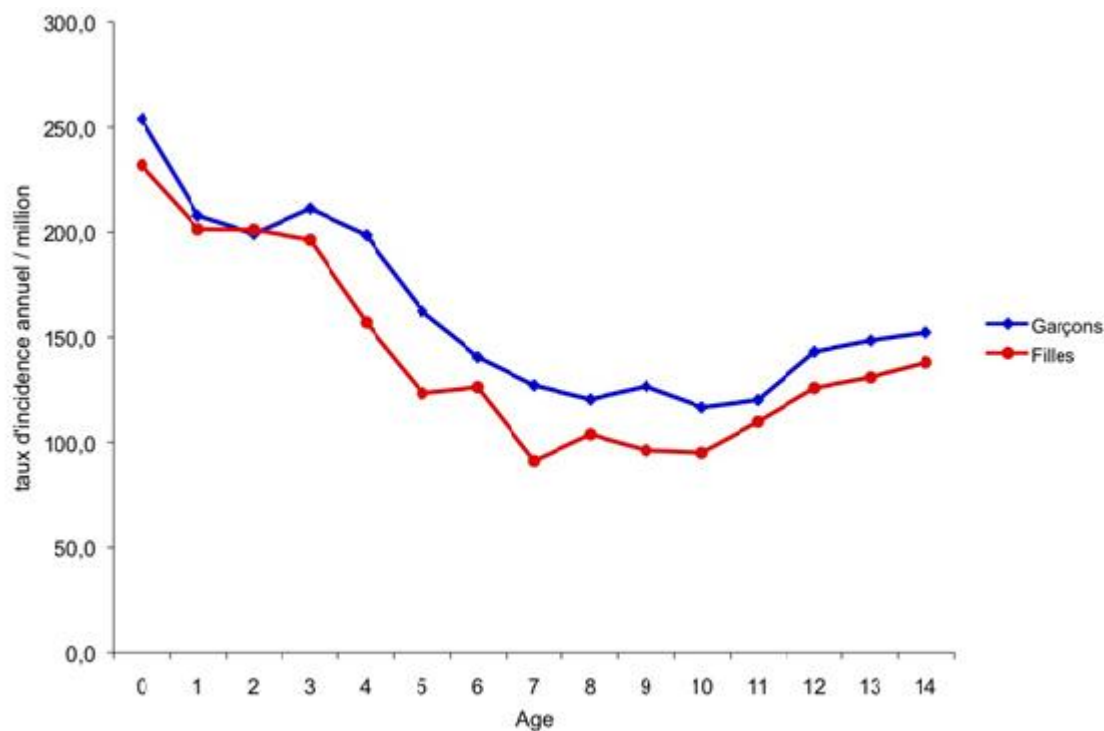


Figure45. Incidence selon l'âge des cancers de l'enfant en France [59]

D. La répartition histopathologique des tumeurs solides malignes de l'enfant

La nature histo-pathologique des tumeurs solides malignes selon notre est, par ordre de fréquence :

- Le neuroblastome est la tumeur solide la plus fréquente constituant 42% de l'ensemble des tumeurs, ce résultat est différent de celui des autres études où cette tumeur occupe soit le 2^{ème} rang (Baade et al ; A. Kacar et al), soit le 3^{ème} rang (L.Jungman et al ; Vasudevan et al)
- Le nephroblastome vient au 2^{ème} rang constituant 30% des tumeurs, ce qui est différent des résultats de la littérature selon laquelle les tumeurs du système nerveux sympathique constituent la tumeur solide la plus fréquente après les tumeurs du système nerveux central,

- les tumeurs germinales sont au 3^{ème} rang, ce qui est différent des autres résultats où ces tumeurs sont au 4^{ème} rang selon L.Jungman et al. Et Baade et al. 5^{ème} rang selon Vasudevan et al. ou au 6^{ème} rang selon A. Kacar et al.
- Les sarcomes des tissus mous constituent 7% des cas et occupent le 4^{ème} rang, ce qui est également différent des résultats retrouvés dans les différentes études où le sarcome des tissus mous vient dans la majorité des cas aux trois premiers rangs.
- Les tumeurs hépatiques constituent 5% des cas et se situent dans les derniers rangs ce qui est identique aux résultats de l'ensemble des études faites, sauf l'étude de Baade et al. où l' hépatoblastome occupe le 3^{ème} rang,
- Le pleuropneumoblastome et le cortico surrénalome sont classés parmi les tumeurs rares ce qui correspond aussi aux résultats de notre série [60].

Tableau 10. Classement des tumeurs solides malignes de l'enfant par ordre de fréquence selon les différentes études [35,36,37,38,39,40]

Etude	Nombre de cas	Les tumeurs solides malignes les plus fréquentes
L.jungman et al. [47]	2487	1. Neuroblastome 2.sarcomes des tissus mous 3.néphroblastome 4.tumeurs germinales 5.tumeurs hépatiques
Baade et al. [61]	13 925	1. Neuroblastomes 2.tumeurs rénales 3.tumeurs hépatiques 3.sarcomes des tissus mous 4.tumeurs germinales 5.carcinomes de type adultes
Vasudevan et al. [44]	31 685	1. Sarcomes des tissus mous 2.carcinomes 3.néphroblastome 4.neuroblastome 5.tumeur germinale
Michel et al. [62]	1735	1. Neuroblastome 2.sarcomes des tissus mous 3.tumeurs rénales 4.tumeurs germinales 5.tumeurs hépatiques
USA SEER NCI [63]	17 933	1. Carcinomes et autres tumeurs épithéliales malignes 2. Tumeurs du système nerveux sympathique 3. Sarcomes des tissus mous 4. Tumeurs rénales 5. Tumeurs germinales 6. Tumeurs hépatiques
A. Kacar et al. [64]	708	1. Neuroblastomes. 2. Tumeurs rénales 3. Sarcomes des tissus mous 4. Carcinomes de type adulte 6. Les tumeurs germinales 7. Les tumeurs hépatiques.
Notre étude	43	1. néphroblastomes 2. Neuroblastomes 3.tumeurs germinales 4.sarcomes des tissus mous 4. Tumeurs hépatiques 4. Pleuropneumoblastomes 5.cortico surrénalome

E. Le taux de survie des tumeurs solides malignes

Le taux de survie à 5 ans des tumeurs malignes de l'enfant sont élevés dans les pays industrialisés variant de 55% à 75% (tableau 13) [65]. Les taux sont beaucoup moins élevés dans les pays en voie de développement car l'oncologie pédiatrique est confrontée à de multiples problèmes notamment le déficit en spécialistes, l'absence de centre de référence, l'indisponibilité des drogues anticancéreuses, le manque de moyens financiers et le retard à la prise en charge. Ces facteurs, associés à une malnutrition fréquente et aux pathologies infectieuses récurrentes, constituent autant d'obstacles à l'obtention des taux de guérison et de survie comparables à ceux des pays développés [66].

Tableau 13. Le taux de survie à 5 ans dans les pays industrialisés [65]

Pays	Europe du nord	Europe de l'est	Europe de l'ouest	Royaume uni	Etats unis	France
survie	75%	55%	72%	66%	70%	75,2%

F. Les facteurs de risque des cancers de l'enfant

1. Les facteurs environnementaux ou iatrogènes

L'identification de facteurs environnementaux revêt une importance majeure du fait surtout du caractère évitable. Leur causalité est cependant dans beaucoup de cas non démontrée. Leur association à des facteurs génétiques potentialise significativement la cancérogénèse [41].

a. Radiations ionisantes

Il y a une très forte augmentation d'incidence du cancer de la thyroïde en Biélorussie suite à l'accident nucléaire de la centrale de Tchernobyl en 1986. Par ailleurs, une exposition excessive in utero aux rayons X ou dans l'enfance augmente

le risque de développement de cancer. La radiothérapie peut également être à l'origine de cancers secondaires en particulier les leucémies aiguës, les cancers de la thyroïde, les tumeurs cérébrales, les tumeurs osseuses et les cancers du sein.

b. La chimiothérapie anticancéreuse

Les cancers secondaires se voient suite au traitement par les alkylants, les épipodophylotoxines, les nitrosourées et les anthracyclines. Le risque est plus élevé en cas d'association à la radiothérapie. Les cancers secondaires surviennent habituellement cinq années après le traitement.

c. Champs électromagnétiques

L'exposition aux champs électromagnétiques provenant des lignes de hautes tensions, d'appareils électroménagers ou de transmission de radiofréquence a été incriminée. Ceci n'a pas été confirmé par des études contrôlées.

d. Expositions chimiques

L'exposition prolongée aux pesticides augmente le risque de survenue de leucémies, de lymphomes, de tumeurs du système nerveux central, de neuroblastome et de tumeur de Wilms. L'exposition aux solvants augmente également le risque de survenue de leucémie.

e. Alcoolisme parental

L'alcoolisme maternel durant la grossesse réduit le risque de survenue de leucémies aiguës lymphoblastique, mais augmente le risque de survenue de neuroblastome.

L'alcoolisme paternel pré-conceptuel semble par ailleurs augmenter le risque de survenue de tumeur du système nerveux central.

f. Poids de naissance

Un poids de naissance élevé semble prédisposer à la leucémie aiguë lymphoblastique et à la tumeur de Wilms alors que le faible poids de naissance prédispose à l'hépatoblastome.

g. Allaitement au sein

Certaines études ont montré un effet protecteur de l'allaitement au sein contre le cancer et en particulier en cas de consommation maternelle de protéines végétales dans l'année précédant la grossesse. L'administration de folates et de fer durant la grossesse semble également avoir un effet protecteur.

h. Teinture pour cheveux

L'utilisation de colorants pour cheveux durant la grossesse semble augmenter le risque de survenue de tumeurs cérébrales chez l'enfant.

i. Infections

L'infection à HIV augmente le risque de survenue de lymphome B et de léiomyosarcome.

Dans ce contexte, le sarcome de Kaposi est le plus fréquent et fait suite à une co-infection au virus HHV8. Les hépatites B et C prédisposent également au carcinome hépatocellulaire. Par contre, la fréquentation des garderies, la varicelle, la rougeole et la rubéole semblent avoir un effet protecteur.

2. Les syndromes poly malformatifs prédisposant aux cancers de l'enfant

De nombreuses études ont montré une association plus fréquente que ne le voudrait le hasard, entre les malformations congénitales et les tumeurs de l'enfant. Bien que le plus souvent isolées, les tumeurs solides de l'enfant peuvent survenir dans le cadre d'un syndrome polymalformatif prédisposant au cancer. La

reconnaissance de ces syndromes rares demeure souvent tardive et encore souvent assujettie à la découverte de la tumeur.

Julius Cohnheim (1839–1884), anatomopathologiste allemand, a été le premier à faire le lien entre embryogenèse et oncogenèse.

Dans sa théorie embryologique du cancer, il posait pour principe que « seuls les tissus embryonnaires possèdent une capacité proliférative susceptible d'entraîner le développement des masses néoplasiques ». Lors du développement embryonnaire, les différentes ébauches fœtales contiendraient « plus de cellules qu'il n'en faut pour leur édification ». Ces « cellules surnuméraires ou résidus embryonnaires » resteraient à l'état quiescent mais sous l'effet d'un « traumatisme » retrouveraient leur capacité de prolifération dans un organisme vieilli, donnant naissance à un cancer.

De nombreuses études ont ensuite montré cette association fréquente entre les malformations congénitales et les tumeurs de l'enfant. La plupart de ces études sont des études de comparaison de registres ou des études cas/témoins. Bien que la méthodologie diffère entre les études et que leur caractère rétrospectif soit source de biais, les conclusions concordent pour établir un risque relatif de développer une tumeur dans l'enfance multiplié par 2 à 3 chez les enfants présentant une ou plusieurs malformations congénitales (tableau 14). [67]

Tableau 14. Les principales enquêtes épidémiologiques rapportant l'association
entre cancer et malformations congénitales [67].

Auteur	année	Lieux de l'étude	Type d'étude	Variable1(V1)	Variable2 (V2)	RR V1/V2
Kobayashi et al.	1968	Norvège	Registre de comparaison	Incidence de cancers enfant avec malformations	Incidence de cancers enfants sans malformations	1,8
Windham et al.	1985	Norvège	Registre de comparaison	Incidence de cancers enfant avec malformations	Incidence de cancers enfants sans malformations	1.9
Mann et al.	1993	Angleterre	Cas / témoin	Incidence de cancers enfant avec malformations	Incidence de cancers enfants sans malformations	2.4
Mili et al.	1993	Etats-Unis	Registre de comparaison	Incidence de cancers enfants avec malformations	Incidence de cancers enfants sans malformations	2.2
Narod et al.	1997	Angleterre	Registre de comparaison	Incidence de cancers enfants avec malformations	Incidence de cancers enfants sans malformations	1.85
Altmann et al.	1997	Australie	Registre de comparaison	Incidence de cancers enfants avec malformations	Incidence de cancers enfants sans malformations	4.5
Nishi et al.	2000	Japon	Registre de comparaison	Incidence de cancers enfants avec malformations	Incidence de cancers enfants sans malformations	2,1

Une prédisposition tumorale est reconnue pour une quarantaine de syndromes. Les principales caractéristiques cliniques de ces syndromes sont décrites dans le tableau 15. Tous les modes d'hérédité ont été décrits dans les syndromes poly malformatifs de prédisposition aux tumeurs de l'enfant (SPPTE). Le mode de transmission autosomique dominant est le plus fréquent. Le risque de développer un cancer dans les SPPTE avec une croissance excessive est maintenant clairement établi.

Tableau 15. Les syndromes polymalformatifs prédisposant aux tumeurs de l'enfance [67]

Syndrome	Mode d'hérédité	Gène	Chr	Caractéristiques cliniques	Tumeurs associées
<i>Syndromes avec croissance excessive</i>					
Beckwith-Wiedemann	Région soumise à empreinte	WT2	11p15.5	Croissance excessive, hémihypertrophie, macroglossie	Néphroblastome
Sotos	AD	NSD1	5q35	Avance staturale, macrocéphalie, retard mental, dysmorphie	Tératome sacrococcygien, neuroblastome, leucémie
Weaver	AD	?	?	Avance staturale, macrocéphalie, retard mental, dysmorphie	Neuroblastome
Gorlin	AD	PTC		Macrocéphalie, dysmorphie, kystes maxillaires	Carcinome basocellulaire, médulloblastome, méningiome
<i>Syndromes avec retard de croissance</i>					
Noonan	AD	PTPN11 KRAS SOS1	12q24 12p12.1 2p22	Retard de croissance, dysmorphie, cardiopathie	Leucémie myélonocyttaire juvénile, neuroblastome
Costello	AD	RAF HRAS	3p25 11p15.5	Retard de croissance, retard mental, dysmorphie, cardiopathie	Rhabdomyosarcome, neuroblastome
Mulibrey	AD	TRIM37	17q22-q23	Retard de croissance anté et postnatal, hydrocéphalie, dysmorphie	Néphroblastome

Syndromes avec anomalies chromosomiques

Trisomie 8			?	Retard mental, dysmorphie, anomalies oculaires, malformation osseuses	Néphroblastome, leucémie
Trisomie 13			?	Retard mental, dysmorphie, microphthalmie, fente labiopalatine, polydactylie	Néphroblastome, leucémie, neuroblastome
Trisomie 18			?	Retard mental, dysmorphie, microcéphalie, microrétrognathie	Néphroblastome, hépatoblastome
Trisomie 21			?	Retard mental, dysmorphie, cardiopathie, malformations digestives	Leucémie
Turner			X	Retard de croissance, dysmorphie, malformations cardiaques et rénales, stérilité	Gonadoblastme, neuroblastome, leucémie
Del 1p3.6	AD		1p3.6		Neuroblastome
Del 2q37	AD		2q37	Dysmorphie, retard mental, anomalies des extrémités	Tumeur de Wilms

Syndromes avec cassures chromosomiques

Simpson-Golabi	RLX	GPC3	Xq26	Avance staturale, macroglossie, anomalies rénales, dysmorphie,	Néphroblastome, neuroblastome
Fanconi	AD, RLX	13 gènes FANC	16q24.3	Petite taille, microcéphalie, anomalies axe radial, insuffisance médullaire	Leucémie, néphroblastome, neuroblastome, ostéosarcome
Bloom	AD	RECQL3	15q26.1	Retard de croissance, microcéphalie	Leucémie, lymphome, néphroblastome
Silver Russell	?	?	?	Retard de croissance anté- et postnatal, dysmorphie, asymétrie corporelle	néphroblastome, craniopharyngiome
Nijmegen	AR	NBS1	8q21	Microcéphalie, dysmorphie, déficit immunitaire	Lymphome, gliome, rhabdomyosarcome

Autres syndromes

WAGR	AD	Délétion	11p13	Aniridie, malformation urogénitale, retard mental	Néphroblastome
Denys-Drash	AD	WT1	11p13	Néphropathie, pseudohermaphrodisme masculin	Néphroblastome
Frasier	AD	WT1	11p13	Insuffisance rénale, dysgénésie gonadique	Gonadoblastome, néphroblastome
Rubinstein-Taby	AD	CREBBP	16p13.3	Retard mental, dysmorphie, anomalies des extrémités	Rhabdomyosarcome, neuroblastome, leucémie
Shwachman-Diamond	AD	SBDS	7q11	Insuffisance pancréatique, neutropénie	Leucémie
Rothmund-Thomson	AD	RECQL4	8q24.3	Malformations osseuses, dysmorphie, anomalies peau et phanères	Ostéosarcome
Ondine	AD	PHOX2B	4p12	Hypoventilation, maladie de Hirschprung	Neuroblastome, ganglioneurome

III. Les particularités diagnostics et thérapeutiques des tumeurs malignes de l'enfant

A. Le neuroblastome

1. La fréquence

Le neuroblastome est la tumeur solide la plus fréquente après les tumeurs du SNC [71].

Le neuroblastome représente 30% des tumeurs solides malignes de notre série ce qui est nettement augmenté par rapport à d'autres études notamment celle de L.Jungman (14,3%), A.Kacar (19,2%), O.Ochicha (2,7%), Tanko (3,4%) (Tableau 14).

Tableau 16. La fréquence des neuroblastomes selon différentes études

Série	L.Jungman et al. [47]	A.Kacar et al. [64]	O.Ochicha et al. [68]	Tanko et al. [53]	Notre étude
Fréquence	14.3%	19.2 %	2.7%	3.4%	30%

2. L'âge

C'est la tumeur solide la plus fréquente de la petite enfance :

- 90 % des neuroblastomes ont moins de 6 ans au diagnostic
- 30 % ont moins de 1 an
- Plus de 50 % des tumeurs malignes du nouveau-né sont des neuroblastomes [69,70].

L'âge moyen au diagnostic est de 23 mois avec un pic the fréquence entre 0 et 4 ans [71, 72] selon les résultats de la littérature, dans notre série l'âge moyen des malades est de 44 mois et 76% des enfants sont âgés entre 0-4 ans.

3. Le sexe ratio

Le sexe ratio est équilibré avec une légère prédominance masculine [72,73], résultat comparable à celui de notre série.

4. La localisation

Un neuroblastome peut se développer en tout point du système nerveux sympathique. Celui-ci est représenté par les chaînes sympathiques para vertébrales droite et gauche qui sont accolées au rachis de haut en bas, et par les deux glandes médullo-surrénales. Fréquences relatives :

- abdominal : 70 % (dont environ 1/2 surrénalien)
- thoracique : 20 %
- pelvien : 5 %
- cervical : 5 %
- plusieurs étages : 10 %

Ainsi les localisations anatomiques sont très variées, entraînant une grande diversité des signes d'appel et des diagnostics différentiels [69,70].

5. Manifestations cliniques

Elles sont extrêmement variables en fonction de la localisation, de la taille, de l'existence et des localisations des métastases.

✓ Les symptômes liés à la tumeur

Dépendent de la localisation :

- siège abdominal : une masse palpable dure, bosselée, fixée, indolore, volumineuse de découverte systématique ou accompagnée de signes de compression digestive.
- siège thoracique : découverte sur une radiographie de manière fortuite, ou du fait de manifestations respiratoires.
- siège pelvien : des signes de compression vésicale ou rectale.

- siège cervical :

ü tuméfaction latérocervicale postérieure, unilatérale, visible et palpable, parfois multi nodulaire correspondant à la présence d'adénopathies contiguës à la tumeur primitive, pouvant s'accompagner d'une attitude antalgique avec flexion latérale du cou du côté de la tumeur ;

ü des signes neurologiques d'atteinte du sympathique cervical : syndrome de Claude Bernard-Horner associant myosis, enophtalmie, rétrécissement de la fente palpébrale, diminution de la sécrétion lacrymale et souvent hétérochromie de l'iris du côté de la tumeur.

A tous niveaux, possibilité de signes neurologiques déficitaires lorsque la tumeur pénètre dans le canal rachidien par les trous de conjugaison avec possibilité de comprimer la moelle ou ses racines (neuroblastome en sablier) [69,70].

✓ Les symptômes liés aux métastases

Environ 50 % des neuroblastomes sont métastatiques au diagnostic.

- Altération parfois marquée de l'état général avec pâleur en rapport avec une anémie témoignant d'un envahissement de la moelle hématopoïétique.
- Métastases ostéo-médullaires, révélées par des douleurs osseuses ou découvertes lors du bilan.
- Parfois ecchymose péri orbitaire avec exophtalmie en rapport avec des métastases osseuses orbitaires réalisant un tableau très caractéristiques (syndrome de Hutchinson) (figure 46).



Figure 46. Images de deux enfants présentant un neuroblastome métastatique au niveau orbitaire.

- Métastases ganglionnaires : découverte d'une adénopathie sus-claviculaire.
- Métastases sous-cutanées : nodules bleutés
- Métastases hépatiques : découvertes lors de l'échographie abdominale ou parfois entraînant chez un petit nourrisson une hépatomégalie monstrueuse réalisant le classique syndrome de Pepper [69,70].

▼ Les signes généraux

On peut observer outre l'asthénie et le changement de comportement :

- une altération de l'état général, principalement dans les formes métastatiques ;
- une fièvre, variable, non spécifique, correspondant à l'hyper métabolisme généré par la tumeur et/ou à l'apparition, fréquente, de zones nécrotiques intra tumorales
- Syndromes associés : possibles mais rares :
- Syndrome catécholaminergique : flush, sueurs, HTA.
- Syndrome opso-myoclonique (syndrome cérébelleux, mouvements anormaux et ataxie oculaire) associé dans 50% des cas à un neuroblastome.
- Diarrhée chronique sécrétoire par sécrétion de Vaso-active Intestinal Peptid (Vipome).

6. Les examens complémentaires : diagnostic para clinique et bilan d'extension

a) L'imagerie

L'imagerie peut apporter des arguments de grande valeur en faveur du diagnostic de neuroblastome ; l'indication des différents examens dépend de la symptomatologie d'appel.

a.1. Les radiographies standards

Peuvent montrer :

- un syndrome de masse
- au niveau cervical : opacité latérocervicale oblongue
- au niveau thoracique : opacité arrondie para vertébrale se raccordant à angle obtus avec le rachis (figure 47).
- au niveau abdominal : opacité para vertébrale pouvant dépasser la ligne médiane, effaçant l'image du bord externe du psoas, refoulant les clartés digestives qui la moulent ;
- au niveau pelvien : opacité médiane du petit bassin, refoulant en haut et de côté les clartés digestives.
- des micro calcifications se projetant sur cette opacité, parfois à la limite de la visibilité et devant être recherchées avec beaucoup d'attention ; elles correspondent aux microhémorragies spontanées habituelles dans le neuroblastome, et sont très évocatrices de ce diagnostic (figure 48).
- Au niveau des pièces osseuses :
- anomalies par place de la trame osseuse qui est moins visible, gommée, avec parfois des micro lacunes,

- fractures pathologiques parfois sur une pièce osseuse de structure anormale.



Figure 47. Radiographie thoracique objectivant une opacité polaire supérieure gauche en rapport avec un neuroblastome médiastinal [69]

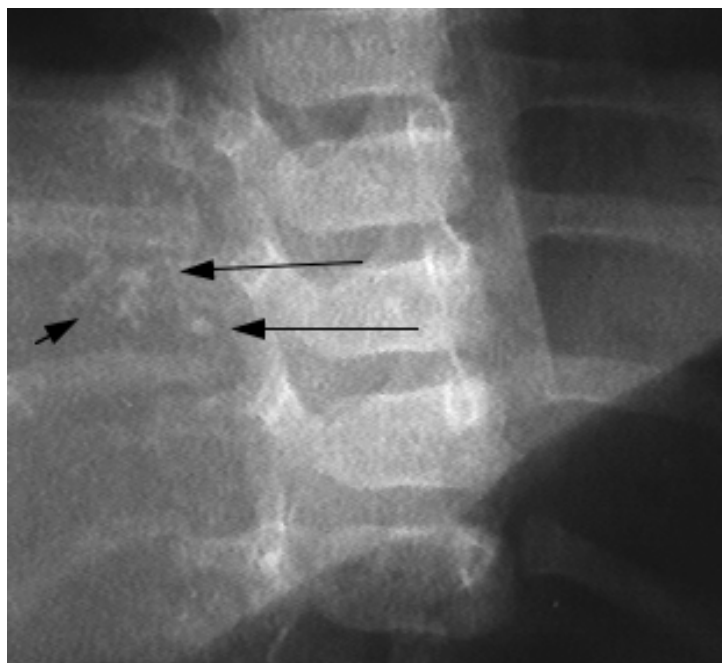


Figure 48. ASP objectivant des micro calcifications évoquant un neuroblastome abdominal [77]

a.2. L'échographie

Examen de grande valeur dans les tumeurs cervicales, abdominales et pelviennes. Elle permet de préciser la topographie de la tumeur, ses limites et rapports avec les organes de voisinage, la présence d'adénopathies locorégionales. L'hétérogénéité du signal avec le repérage éventuel de micro calcifications intratumorales sont des éléments en faveur du neuroblastome. L'échographie est en outre souvent utile pour guider une ponction à l'aiguille fine de la tumeur en vue d'obtenir un échantillon tumoral (figure 49) [74].

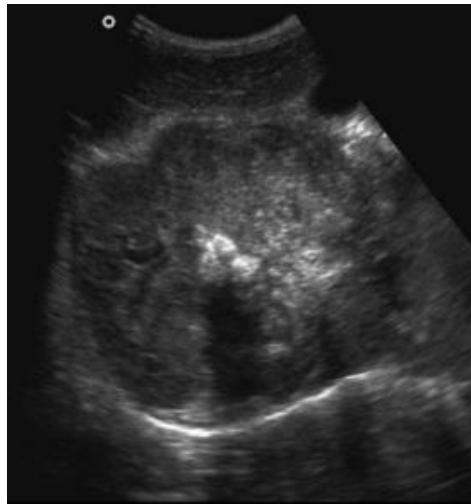


Figure 49. Image échographique d'un neuroblastome renfermant des calcifications

[77]

a.3. la TDM

Cet examen permet :

- Ø La visualisation de la masse tumorale (dont la densité est rehaussée par le produit de contraste).
- Ø L'étude des rapports anatomiques, notamment vasculaires.
- Ø La recherche des adénopathies satellites.

- ∅ La visualisation des prolongements extra-duraux des tumeurs en sablier (figure 50).

Les principales indications de la tomодensitométrie sont donc :

- ∅ Le diagnostic initial.
- ∅ L'évaluation de l'opérabilité, d'emblée ou après réduction tumorale par la chimiothérapie.
- ∅ Le contrôle postopératoire (vérification de l'absence de résidu macroscopique).
- ∅ Le bilan lésionnel de fin de traitement.

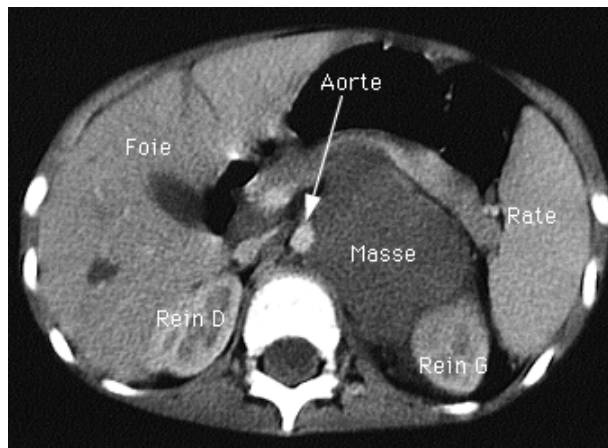


Figure 50. Coupe TDM transversale montrant un processus tissulaire surrénalien en rapport avec un neuroblastome [77]

a.4. L'IRM

Cet examen, plus précis que la tomодensitométrie, est désormais souvent réalisé de première intention, dans les centres équipés.

Il reste l'examen de référence pour les neuroblastomes en sablier.

Il nécessite enfin une excellente prémédication, l'immobilité totale de l'enfant étant indispensable.

Les indications restent identiques à celles de la tomodensitométrie, en notant que l'IRM autorise une visualisation de la masse tumorale et de ses extensions dans les trois plans de l'espace, notamment péri-vasculaires. Quand cela est possible, elle sera préférée à la tomodensitométrie.

Que vous choisissiez la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique, il est de toute façon préférable d'utiliser la même technique en pré et post opératoire, afin que les images puissent être comparables.

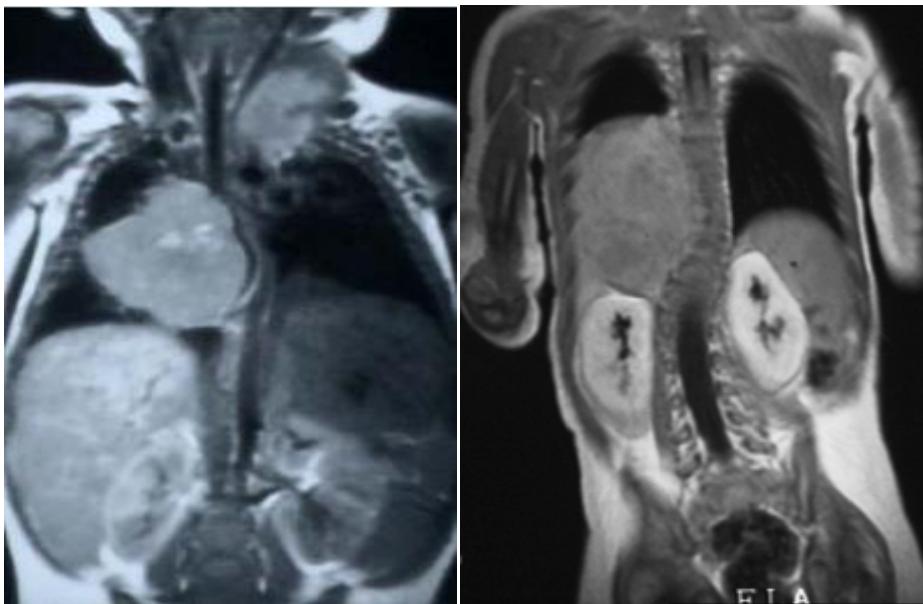


Figure 51. On met en évidence sur ces clichés IRM une masse latéro-thoracique droite [69]

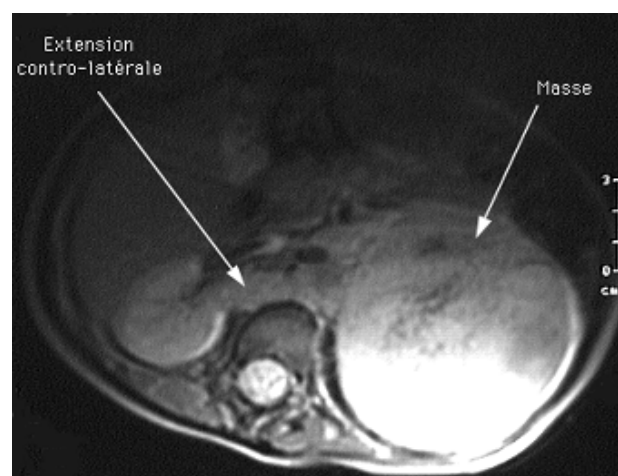


Figure 52. IRM en pondération T1 retrouvant un neuroblastome surrénalien gauche [77].

a.5. Les scintigraphies

Les cellules catécholaminergiques, dont les neuroblastes, ont la particularité de fixer spécifiquement la méthyl-benzo-guanidine, laquelle, couplée à un isotope radioactif de l'iode, permet de réaliser des scintigraphies spécifiques (MIBG) en cas de processus tumoral métaboliquement actif (figure 53).

Cette exploration isotopique, réalisée dans les centres spécialisés, présente un grand intérêt devant toute suspicion de neuroblastome dans un triple but :

- diagnostic : fixation directe de l'isotope par la tumeur primitive. La constatation d'une fixation signe la nature neuroblastique de la tumeur mais son absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic (10% de non fixants) ;
- bilan d'extension : les éventuelles localisations secondaires ostéomédullaires et osseuses sont aisément repérées ;
- suivi thérapeutique : la diminution ou la disparition de la fixation permettent d'apprécier l'efficacité d'un traitement médical ou la qualité d'une exérèse chirurgicale.

En l'absence de fixation de la MIBG, et en cas de confirmation par ailleurs du diagnostic de neuroblastome, une scintigraphie osseuse au technétium peut être utile pour apprécier la présence de métastases osseuses, mais c'est un examen d'interprétation difficile chez le jeune enfant (hyperfixations physiologiques des métaphyses actives), absence de spécificité (les hyperfixations pathologiques témoignent de la réaction de l'os sain face au processus pathologique) et manque de sensibilité.

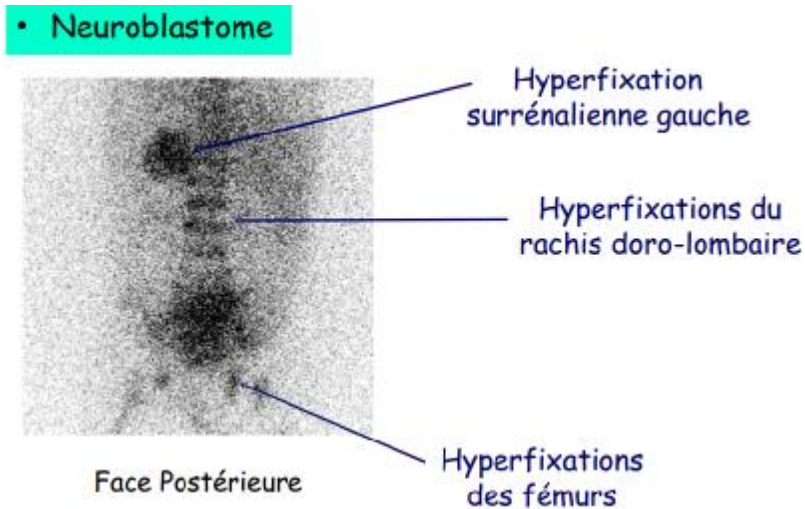


Figure 53. Image scintigraphique objectivant une hyperfixation surrénalienne gauche en rapport avec un neuroblastome [75]

b) Le bilan biologique

Les examens non spécifiques sont peu contributifs, ils doivent être limités à :

- ✓ un hémogramme à la recherche d'une anémie dont le déterminisme peut associer : hémorragie intra tumorale, une inflammation, une hypoplasie médullaire par envahissement métastatique ;
- ✓ un bilan inflammatoire, habituellement perturbé dans les formes métastatiques, souvent normal dans les autres cas.
- ✓ Catécholamines urinaires

Le diagnostic est porté formellement dans plus de 90 % des cas par le dosage des métabolites urinaires des catécholamines

- HVA (acide homovanylique)
- VMA (acide vanylmandélique)
- Dopamine

Le dosage, réalisé par un recueil d'urines sur 24 heures est demandé en urgence devant toute masse susceptible d'être un neuroblastome : tumeur rétro péritonéale, et tumeur du médiastin postérieur en particulier.

- Signification et recueil :

Il s'agit de produits physiologiques dans les urines, seule leur élévation revêt un caractère pathologique. Leur excrétion urinaire suit un rythme nycthéméral, c'est pourquoi leur dosage, pour être représentatif, doit porter sur un échantillon de l'ensemble des urines de 24 heures. La quantité excrétée doit obligatoirement être rapportée à l'excrétion urinaire de créatinine dans le même échantillon pour tenir compte de la corpulence du sujet.

- Interprétation

Des facteurs exogènes d'origine alimentaire (vanille) ou médicamenteuse (neuroleptiques), et des facteurs endogènes (stress) peuvent entraîner une augmentation non spécifique de l'excrétion urinaire des catécholamines. Dans les cas douteux, un dosage après régime d'exclusion de 2-3 jours peut être nécessaire. Les taux normaux dans les urines diminuent avec l'âge, et on doit se reporter aux courbes pour apprécier le caractère normal ou anormal d'un résultat. Le profil de sécrétion des différentes catécholamines varie d'une tumeur à l'autre, c'est la dopamine qui est le marqueur le plus sensible. Son dosage est très délicat et ne peut être réalisé de façon valable que dans de rares laboratoires. La constatation d'un taux anormal d'une ou plusieurs catécholamines constitue un argument fort d'orientation diagnostique, mais leur normalité n'écarte pas un diagnostic de neuroblastome (10% des neuroblastomes sont "non sécrétant").

▼ Marqueurs sériques

- Neuron specific enolase (NSE)

La NSE est une enzyme intracytoplasmique caractéristique des cellules nerveuses. Les neuroblastes de la tumeur ayant un taux de renouvellement rapide, les morts cellulaires sont nombreuses et ces cellules lysées larguent dans le sang circulant la NSE, que l'on peut doser. Son augmentation est évocatrice mais non spécifique du neuroblastome, certains néphroblastomes peuvent également s'accompagner d'une NSE élevée.

- Catécholamines sériques

Leur durée de vie sérique très brève, les contraintes techniques pour le prélèvement et la difficulté technique des dosages, ne laissent pas de place en routine à ces examens.

- VIP

Le dosage du VIP sérique n'est justifiée qu'en cas de tableau clinique évocateur.

- Ferritine sérique

Cette protéine transporteuse de fer est souvent augmentée au diagnostic, et un taux élevé semble être associé à un mauvais pronostic [74].

7. Le diagnostic anatomo-pathologique

- La biopsie tumorale : confirme le diagnostic, permet la classification histologique et la recherche d'une amplification de *MYCN*.

Classification INSS du neuroblastome [78]

Stades	Caractéristiques anatomiques et histologiques
I	Tumeur limitée à son point d'origine. Ablation complète. Présence éventuelle de ganglions atteints inclus dans la tumeur.
II A	Tumeur limitée à son point d'origine. Ablation incomplète.
II B	Tumeur limitée à son point d'origine avec ablation complète ou incomplète. Les ganglions du côté atteint ne sont pas inclus dans la tumeur mais sont atteints à l'analyse histologique
III	Tumeur localisée à un seul côté, non extirpable, traversant la ligne médiane. Il existe ou pas d'envahissement des ganglions régionaux. ou Tumeur localisée à un seul côté ou tumeur de la ligne médiane avec envahissement des ganglions des deux côtés. La ligne médiane franchie signifie le bord de la vertèbre, du côté opposé à celui de la tumeur
IV	Tumeur, avec métastases (à l'exception des éléments de la définition du stade 4S).
IV S	Tumeur initiale limitée à son point d'origine, retirée totalement avec des métastases (foie, la peau et/ou la moelle osseuse) sauf au niveau de l'os.

La classification de l'International Neuroblastoma Staging System est utilisée largement en Europe et en Amérique.

8. La prise en charge thérapeutique

8.1. Modalités de choix des traitements

Les stratégies thérapeutiques dépendent de trois facteurs principaux :

- la biologie de la tumeur et en particulier l'amplification de N-myc. Au-delà de 3 à 10 copies de ce gène on considère que le pronostic est défavorable. Ainsi, tout neuroblastome, même localisé, mais avec amplification de N-myc (exception faite des rarissimes stades I) doit être considéré comme à très haut risque local et métastatique et traité comme tel. Dans les formes métastatiques, le traitement sera maximaliste, complété d'un traitement local.
- l'extension locale et métastatique. L'existence de métastases au moment du diagnostic pèse très lourd dans les indications thérapeutiques, mais de façon très différente chez le nourrisson ou chez le grand enfant.

Les formes agressives et avancées de la maladie ne peuvent pas être traitées par la seule chimiothérapie conventionnelle.

Quant aux stades 4S de la classification INSS, malgré de très volumineuses métastases hépatiques, environ un tiers d'entre eux sont susceptibles de régresser spontanément. En l'absence de signes de détresse vitale au moment du diagnostic, il est justifié de réaliser une surveillance initiale et de ne démarrer une chimiothérapie qu'en cas de progression ou de stabilité prolongée de la maladie.

- l'âge au diagnostic, selon que l'enfant a plus ou moins d'un an. Quelque soit le stade et la biologie de la tumeur, le pronostic d'un neuroblastome est toujours meilleur avant l'âge d'un an qu'après. Le traitement sera donc moins intensif chez l'enfant de moins d'un an [78].

8.2. La stratégie thérapeutique

▼ Chimiothérapie initiale

La chimiothérapie initiale est capitale dans la stratégie de traitement du neuroblastome. En effet, il s'agit d'une tumeur chimiosensible et 60% des patients âgés de plus d'un an ont des métastases au diagnostic. C'est le bilan d'imagerie (scanner, échographie ± IRM) qui amène à décider, dans les formes localisées, de la nécessité éventuelle d'une chimiothérapie préopératoire. Cette chimiothérapie permet de :

- réduire la taille et la consistance de la tumeur et, pour les tumeurs non extirpables d'emblée, en faciliter l'ablation complète dans un second temps ;
- réaliser un traitement préventif ou curatif des métastases.

La chimiothérapie initiale comprend des associations de Vincristine, Cyclophosphamide, avec ou sans Doxorubicine ou d'Epipodophyllotoxine, Cisplatine ou de Carboplatine. Les résultats sont améliorés si les doses sont élevées et les cycles de chimiothérapie, rapprochés.

Afin de consolider l'efficacité de la chimiothérapie initiale, on administre, dans les formes les plus graves, des chimiothérapies à haute dose avec greffe de cellules souches.

. Deux combinaisons de médicaments quelque peu différentes sont actuellement utilisées, l'une en Europe (Busulfan et Melphalan), l'autre aux Etats-Unis (Carboplatine, VP16 et Melphalan), associés à l'utilisation de cellules souches d'origine médullaire ou mieux sanguines. On ne sait pas aujourd'hui si ces deux traitements sont équivalents ou pas. Dans le cadre d'une collaboration européenne et américaine, une preuve sera apportée à ce sujet [78].

▼ Chirurgie

- Chirurgie viscérale

Le but de l'intervention, qu'elle soit effectuée d'emblée ou au décours d'une chimiothérapie initiale, est d'obtenir une ablation aussi complète que possible, au prix d'un minimum de risques et de séquelles.

La tumeur, après chimiothérapie, devient accessible à une ablation par morcellement qui ne présente pas de risque de diffusion. Le plus souvent, les organes de voisinage et les gros vaisseaux sont refoulés ou entourés par le tissu tumoral, mais non envahis. Grâce à une dissection minutieuse de la tumeur les structures vasculaires sont dissociées du bloc tumoral. L'anesthésie doit être préparée et 3 événements, anticipés : une intervention de longue durée, un risque d'hémorragie abondante et brutale, et des poussées inopinées d'hypertension artérielle. Des complications postopératoires peuvent survenir :

Il s'agit du passage de lymphe dans l'abdomen ou de lésions neurologiques, provoquant une diarrhée. Ces complications disparaissent progressivement.

L'évaluation de la qualité de l'ablation de la tumeur repose sur :

- ▶ un compte rendu opératoire détaillé ;
- ▶ un examen histologique de la tumeur retirée ;
- ▶ un scanner réalisé environ un mois après l'intervention.

- Neurochirurgie

Devant un neuroblastome, les situations suivantes justifient le recours à la neurochirurgie :

- ▶ l'ablation d'un résidu tumoral comprimant la moelle épinière contenue dans la colonne vertébrale. C'est la circonstance la plus fréquente.
- ▶ l'établissement d'un diagnostic devant une tumeur de la moelle épinière isolée. C'est une situation exceptionnelle.

► la levée d'une compression soudaine de la moelle épinière.

Cependant, la chimiothérapie est souvent plus efficace pour traiter une telle situation, qui reste exceptionnelle.

Cette neurochirurgie présente des difficultés liées soit :

► aux liens entre la tumeur et les membranes qui entourent la moelle épinière et les racines nerveuses qui émergent de la colonne vertébrale.

► au caractère hémorragique de ces interventions pouvant faire courir un risque vital chez les très jeunes enfants.

A moyen terme, la neurochirurgie peut être responsable d'une certaine déformation de la colonne vertébrale qui survient si la chirurgie du canal contenant la moelle épinière a été importante.

Dans tous les cas il convient de mettre en place une surveillance clinique et radiologique prolongée de la colonne vertébrale notamment avant et autour de la puberté, moment de croissance osseuse importante [78].

▼ radiothérapie

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible. Néanmoins, les risques de séquelles chez l'enfant de moins de 5 ans conduit à retarder au maximum ce mode de traitement chez les plus jeunes enfants. Dans les formes localisées ou disséminées, avec amplification de N-myc, l'irradiation de la tumeur initiale après chimiothérapie et chirurgie complète est indiquée. En cas de métastases osseuses très douloureuses, la radiothérapie est utilisée pour soulager avec une efficacité rapide mais parfois transitoire [78].

▼ Traitements complémentaires

Malgré les efforts thérapeutiques entrepris, l'évolution peut encore être défavorable, surtout s'il y a des métastases osseuses.

En dehors d'une chimiothérapie efficace, qui reste le meilleur traitement des douleurs, trois autres choix thérapeutiques sont possibles :

La corticothérapie, la radiothérapie, les médicaments antalgiques.

- ▶ La corticothérapie, à doses modérées (1 à 1,5 mg/kg/jour) améliore fréquemment l'état général et soulage temporairement les douleurs.
- ▶ La radiothérapie sur les métastases osseuses est un des meilleurs traitements antalgiques. Il faut savoir l'utiliser aussi souvent que nécessaire chez les patients souffrant de douleurs osseuses localisées.
- ▶ L'utilisation des antalgiques mineurs ou majeurs obéit aux mêmes règles que dans toute la cancérologie de l'enfant. Il est impératif de ne pas hésiter à utiliser des antalgiques majeurs pour soulager les douleurs osseuses des enfants porteurs de métastases dès le début de la maladie [78].

9. Le pronostic

La plupart des tumeurs localisées ont un pronostic excellent après chirurgie. Les enfants de moins d'un an ont un meilleur pronostic que les enfants plus âgés. Certaines tumeurs régressent, même spontanément. En revanche, environ 60 % des enfants de plus d'un an ont un neuroblastome d'emblée métastatique de sombre pronostic, même après traitement intensif. La survie à cinq ans varie de 95 % pour certaines tumeurs localisées à 30 % en cas de neuroblastome métastatique chez l'enfant de plus d'un an [78].

10. Guérison et suivi

Les patients porteurs de neuroblastomes de bon pronostic guérissent actuellement grâce à des traitements peu agressifs, voire réduits à la seule chirurgie.

Il est à noter que la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec

un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

La surveillance a pour but de :

- déceler le plus tôt possible une éventuelle rechute afin de reprendre rapidement un traitement destiné à guérir l'enfant ;
- rechercher d'éventuelles complications liées aux traitements qui ont été effectués.

Le suivi après traitement doit être régulier: tous les 3 mois la première année, tous les 4 mois la 2ème année, tous les 6 mois puis tous les ans. Suivi avec IRM et scanner tous les 3 à 6 mois au début puis 1 fois par an [78].

B. Le néphroblastome

1. La fréquence

Le néphroblastome ou tumeur de Wilms est une tumeur maligne du rein développée aux dépens du tissu rénal embryonnaire. C'est une tumeur quasi spécifique de l'enfant [79].

Il s'agit de la tumeur maligne du rein la plus fréquente chez l'enfant.

Selon une étude réalisée en cote d'Ivoire par M.Kouyate, le néphroblastome constitue 91.18% des tumeurs rénales. Ce chiffre est proche de ceux retrouvés en Europe et en Afrique, notamment Pastore sur une série Européenne qui a trouvé 93%, Trobs en Allemagne (94.80%) et Zinsou au Bénin avec 100% [80].

Bien que cette tumeur embryonnaire porte le nom de Wilms qui en a fait une description clinique en 1899, c'est Rance qui le premier, la documente en 1814.

Tableau17. Fréquence des néphroblastomes dans différentes séries

Série	M.Kouyate (cote d'ivoire) [80]	V.D.Weid (suisse) [81]	J.F.Peko (congo) [56]	A.B.Effi (cote d'ivoire) [57]	A.Kacar (turkie) [64]	Vasudevan (Florida) [44]	Notre étude
Fréquence	5.06%	5%	9%	5.71%	15%	7.3%	42%

2. L'âge

Il s'agit d'une tumeur de la petite enfance, débutant entre 1 et 5 ans, 98% des cas survenant avant l'âge de 7 ans.

Dans notre série, l'âge moyen des malades est de 3.05 ans ce qui est comparable aux résultats des autres études notamment celle de B.Togo et al (Mali) la moyenne d'âge est de 3,75 ans [82].

PIANEZZA et M. EL KABABRI avaient respectivement trouvé que l'âge moyen était de 2.25 ans et de 3 ans [82]. A.Squalli Houssaini a trouvé une moyenne d'âge un peu plus élevée à 5,04 ans [83].

Ces résultats témoignent que le néphroblastome est une tumeur de la première enfance.

Les formes néonatales sont rares et dans les pays occidentaux seulement 15% des cas surviennent avant l'âge de 1an.

3. Le sexe

Dans notre série le sexe féminin a prédominé ceci est similaire à l'étude faite par B.Togo, S.Barsaoui et D. Abdellouch.

Par contre A.Naim et A.Squalli avaient trouvé que la distribution entre les sexes était égale dans les statistiques.

Tableau 18. L'âge moyen et le sexe prédominant des néphroblastomes selon les différentes études réalisées.

Etude	B.Togo et al. (Mali) [82]	A.Naim et al. (Maroc) [84]	A.Squalli houssaini et al. (Maroc) [83]	S.Barsaoui et al. (Tunisie) [86]	D.Abdellouch et al. (Algérie) [85]	Notre série
Age moyen	3.75	3.6	3	3.5	3.62	3.05
Sexe prédominant	F	M=F	M=F	F	F	F

4. Les manifestations cliniques

La découverte fortuite (parents) ou systématique (médecin) d'une masse abdominale est le mode de révélation habituel (80 %) :

- indolore, ferme, lisse.
- volumineuse à développement antérieur, dans l'hypochondre
- rapidement évolutive (l'examen était parfois normal quelques semaines avant)
- fragile et devant être examiner avec précaution car pouvant se rompre
- isolée, chez un enfant en bon état général.

D'autres signes peuvent être plus rarement associés ou révélateurs :

- hématurie, HTA
- syndrome abdominal aigu dominé par la douleur [87].

5. Les examens complémentaires

5.1. La biologie

Il n'existe pas de signes biologiques permettant de porter le diagnostic de néphroblastome.

Le dosage des métabolites urinaires des catécholamines, normal, est systématique pour le diagnostic différentiel du neuroblastome.

5.2. L'imagerie

- L'ASP

L'ASP confirme l'existence d'un syndrome de masse devant une opacité refoulant les clartés digestives, et dépourvue de calcifications.

- L'échographie

L'échographie montre une masse tumorale intra rénale, déformant les contours du rein, pleine, solide (hyperéchogène), souvent hétérogène présentant des plages hypoéchogènes (remaniements nécrotiques).

- La TDM

Le scanner, non indispensable au diagnostic confirme les données de l'échographie en montrant la tumeur intra-rénale hétérogène. Il permet la réalisation de coupes au niveau pulmonaires qui seront confrontées avec la radiographie standard.

L'injection de produit de contraste permet l'étude des vaisseaux rénaux et de la veine cave, où peuvent siéger une thrombose tumorale. Des clichés d'urographie réalisés au décours de la tomodensitométrie avec injection permettent d'objectiver l'opacification caractéristique des voies urinaires observées dans un néphroblastome, avec bouleversement de l'architecture normale des cavités pyélocalicielles qui apparaissent étirées, déformées, amputées.

- L'IRM

L'imagerie est indispensable en pré-opératoire, pour l'évaluation précise de l'évolution sous chimiothérapie : l'IRM est alors l'examen de choix.

Ce bilan radiologique simple est habituellement suffisant pour porter le diagnostic de néphroblastome, qui permettra de débiter le traitement sans preuve histologique et devra être confirmé secondairement par l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse.

Un néphroblastome ne doit jamais être biopsié. Dans certains cas, une biopsie à l'aiguille fine est réalisée dans des formes douteuses.

6. Le bilan d'extension

A la recherche de métastases, comprend :

- L'étude échographique du foie et du rein controlatéral (2ème localisation ou néphroblastomatose).
- La radiographie de thorax (les métastases pulmonaires sont les plus fréquentes).
- Le scanner thoracique
- La scintigraphie osseuse : cet examen réalisé afin de détecter des métastases osseuses n'est effectué qu'en cas de douleurs osseuses car le risque de métastases osseuses dans le néphroblastome est très faible (<1%).

7. Stades d'extension tumorale

Plusieurs systèmes de stadification tumorale sont utilisés. Ainsi la classification utilisée par le groupe national d'étude des tumeurs de

Wilms aux Etats-Unis utilise une classification au diagnostic et effectuée d'abord le temps chirurgical. En Europe, dans l'étude des néphroblastome menée par la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), cette classification ne se fera pas au diagnostic, le patient recevra d'abord un mois de chimiothérapie avant d'être opéré. Le but de cette stadification plus tardive est de réduire grâce à la chimiothérapie initiale le nombre de patients présentant des tumeurs de stades élevés et d'essayer ainsi de réduire l'intensité et la longueur du traitement de chimiothérapie postopératoire pour un maximum de patients [88].

Voici la classification de la SIOP (classification postopératoire) qui comprend cinq stades (I à V).

I	Tumeur limitée au rein et résection complète
II	Tumeur dépassant la capsule du rein à l'histologie mais à résection complète
III	Tumeur dont la résection chirurgicale est incomplète ou envahissement ganglionnaire à distance
IV	Présence de métastases pulmonaires ou autres
V	Tumeurs d'emblée bilatérales

8. Les facteurs pronostics

L'âge au moment du diagnostic est très 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 à fortiori d'un syndrome abdominal aigu sont de mauvais pronostic.

En résumé les facteurs pronostiques défavorables au cours du néphroblastome sont les suivants :

- ü une extension anatomo-clinique correspondant à un stade III – IV
- ü l'envahissement des ganglions locorégionaux
- ü une forme histologique défavorable anaplasique ou sarcomateuse

9. Le traitement

9.1. Le principe

La néphrectomie reste le moyen essentiel du traitement. Elle est toujours précédée d'une chimiothérapie de réduction tumorale, facilitant grandement l'exérèse et minimisant la rupture tumorale.

Cette chimiothérapie est débutée sur des arguments cliniques et radiologiques et sans preuve histologique.

La confirmation anatomopathologique du diagnostic sur la pièce d'exérèse et l'établissement du stade permettent de déterminer le traitement postopératoire qui repose sur la chimiothérapie et dans certains cas sur la radiothérapie.

9.2 Les moyens

▼ La chirurgie

C'est une chirurgie programmée faite après une chimiothérapie néoadjuvante, huit jours au maximum après la dernière chimiothérapie sans attendre la fin de la chimiothérapie préopératoire si la tumeur augmente de volume sous chimiothérapie avec anémie.

- Abord large transpéritonéal
- Néphrectomie totale élargie avec ligature première du pédicule vasculaire et résection basse de l'uretère en passant au large de la tumeur.
- Avec exérèse des ganglions du hile et de tous les ganglions régionaux suspects et examen soigneux de la cavité péritonéale et du rein controlatéral.
- La néphrectomie partielle est réservée aux formes pluri focales.

▼ La Chimiothérapie :

Le néphroblastome est très chimiosensible. Les principales drogues actives et utilisées sont :

- la vincristine
- l'actinomycine D
- l'adriamycine

Les intérêts de la chimiothérapie sont :

- la réduction tumorale préopératoire (souvent rapide et importante pouvant atteindre 50% du volume initial et facilite grandement la chirurgie)
- La destruction des métastases (micro métastases ou avérées) et des cellules résiduelles post-opératoires.
- L'atténuation de l'hémorragie au cours de l'exérèse.

▼ Radiothérapie :

Le néphroblastome est très radiosensible et même radiocurable

Les intérêts de la radiothérapie sont :

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

La toxicité importante de la radiothérapie chez le jeune enfant a amené à privilégier dans tous les cas possibles l'usage de la chimiothérapie.

- Toxicité à court terme : en particulier digestive.
- Toxicité à long terme : ralentissement de la croissance osseuse avec risque de scoliose [87].

10. Evolution et surveillance

La guérison est obtenue dans 90 % des cas et peut-être quasi-affirmée après 2 ans.

La survenue de métastases ou d'une récurrence locale dans les 2 premières années après le diagnostic est possible essentiellement dans les stades III et les histologies défavorables et doivent être dépistées par une surveillance trimestrielle comprenant un examen clinique, une radio pulmonaire et une échographie abdominale

- pronostic des stades III = environ 70 % de guérison

- pronostic des histologies défavorables = environ 50 % de guérison.

La surveillance doit être ensuite menée jusqu'à l'âge adulte pour le diagnostic et le traitement des séquelles tardives éventuelles [87].

C. Les tumeurs germinales malignes extra-cérébrales

1. La fréquence

Les tumeurs germinales malignes extra-craniennes sont des tumeurs rares.

Dans notre étude, nous rapportons 9% de tumeurs germinales, ce qui est proche de la valeur retrouvée par A.Kacar et al (8,9%) mais nettement élevé par rapport aux résultats des autres études où la fréquence des tumeurs germinales variait de 2 à 5%.

Tableau 19. La fréquence des tumeurs germinales selon les différentes études

Etude	F.Memon et al (Pakistan) [54]	Vasudevan et al (USA) [44]	J.F.Peko et al (Congo) [56]	A.Kacar et al (Turkie) [64]	Z.Horton et al (USA) [89]	A.B.Effi et al (cote d'ivoire) [57]	France (RNTSE) [59]	Notre étude
Fréquence	2.6%	5,1%	1,5%	8,9%	3%	2,34%	3,9%	9%

2. L'âge

Il existe 2 pics de fréquence d'enfants touchés par ces tumeurs selon l'âge correspondant à des histologies et des biologies différentes.

Le premier pic concerne les nourrissons et les enfants de moins de 5 ans. Il est caractérisé par la prédominance de tumeurs vitellines (pures ou associées à du tératome mature), par la fréquence des tumeurs testiculaires et celles qui sont

situées hors des ovaires ou des testicules, en particulier au niveau de la région sacro-coccygienne.

Le second pic se situe au moment de la puberté. Il est caractérisé par la prédominance des tumeurs contenant plusieurs zones tumorales malignes associés et des tumeurs des ovaires ou des testicules [90].

3. Le sexe

Dans notre série, nous avons retrouvé une prédominance masculine. Les résultats des autres études sont différents, selon une étude faite à Pakistan par F.Memon et al ainsi que le registre allemand des cancers de l'enfant, la prédominance est féminine. Toutefois, E.Ahmed Ali et al ont trouvé un sexe ratio équilibré.

Tableau 20. Le sexe prédominant selon les différentes études faites sur les tumeurs germinales extra cérébrales

Etude	F.Memon et al Pakistan [54]	E.Ahmed Ali et al Iraq [55]	Allemagne (GCCC) [42]	Notre série
Sexe prédominant	F	M=F	F	M

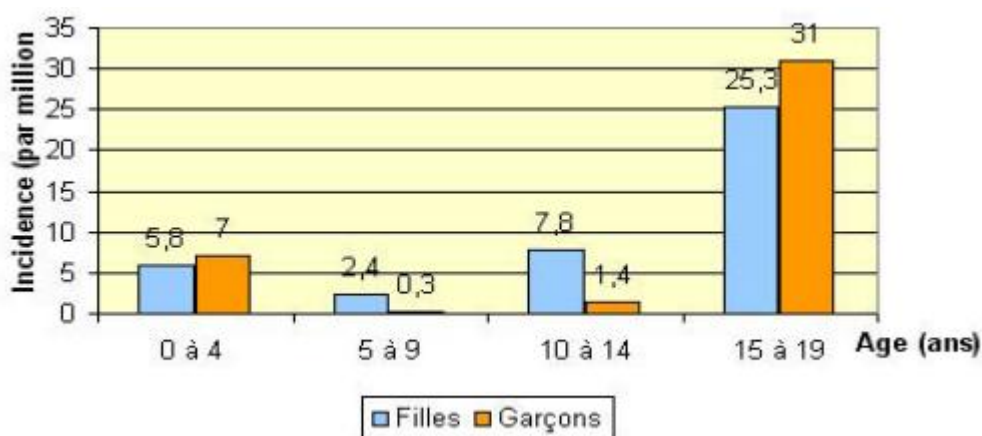


Figure 54. Incidence des tumeurs germinales malignes en fonction de l'âge et du sexe aux USA [90]

4. Les manifestations cliniques

Les tumeurs germinales malignes sont cérébrales dans 20% des cas. Les autres localisations dépendent de l'âge de l'enfant et du type histologique de la tumeur.

La localisation des tumeurs germinales malignes extra-cérébrales est le plus souvent testiculaire, chez le garçon et ovarienne, chez la fille. Les autres localisations sont au niveau du sacrum, du coccyx, médiastinales, vaginales et plus rarement en rétro péritonéal ou au niveau de la tête ou du cou [90].

4.1. La localisation testiculaire

Les tumeurs testiculaires sont de types histologiques différents selon l'âge de survenue. Chez le nourrisson la tumeur est souvent découverte précocement par la mère, par la palpation d'une bourse augmentée de volume. Ces tumeurs s'accompagnent d'un taux élevé d' α -FP.

Chez l'adolescent, ces tumeurs sont diagnostiquées plus tardivement. Elles sont donc plus volumineuses et plus étendues. Il s'agit de tumeurs mixtes sur le plan histologique pouvant sécréter de l'HCG ou de l' α -FP.

Tableau 21. La nature histologique la plus fréquente en fonction de l'âge chez les malades porteurs de TG testiculaires.

Age de survenue	Type de tumeur
Naissance	Tératome mature ou plus ou moins immature
0_5 ans	Tumeur vitelline pure ou tératome
Adolescent	Séminome ou tumeur mixte

4.2. La localisation ovarienne

Les tumeurs ovariennes surviennent essentiellement chez les adolescentes et les jeunes femmes et sont presque toujours mixtes, sécrétantes. Les types tumoraux sont très variés. Les germinomes ne représentent que 20% des tumeurs germinales malignes de l'ovaire. Ces tumeurs sont longtemps silencieuses et, de ce fait, révélées tardivement par une augmentation de volume de l'abdomen et/ou des douleurs abdominales. Beaucoup plus rarement, elles se manifestent par des douleurs intenses et brutales, soulevant la question d'une intervention chirurgicale d'urgence à l'occasion d'une torsion ou d'une rupture tumorale.

4.3. La localisation sacro-coccygienne

Dans trois-quarts des cas les tumeurs sacro coccygiennes concernent des filles au cours des premières années de leur vie.

Les types histologiques varient en fonction de l'âge.

Tableau 22. La nature histologique la plus fréquente en fonction de l'âge en cas de

TG sacro-coccygienne

Age de survenue	Type histologique
<2 mois	Tératome mature ou immature
2-6 mois	Tumeur maligne hautement prolabée
>6 mois	Tumeur maligne contenant le plus souvent de la tumeur vitelline

4.4. la localisation médiastinale

Les tumeurs médiastinales sont le plus souvent détectées à l'occasion de problèmes respiratoires.

On effectue alors une radiographie du thorax qui montre une image dense à cheval sur le médiastin et les poumons, souvent située en avant et pouvant contenir des calcifications.

Chez le garçon, une tumeur de ce type doit faire rechercher un syndrome de Klinefelter. En cas de tumeur médiastinale, les dosages d' α -FP et d'HCG doivent être réalisés car il s'agit habituellement de tumeurs mixtes sécrétantes.

4.5. La localisation vaginale

Les tumeurs vaginales surviennent chez les très jeunes filles. Enchâssée dans la paroi vaginale, elles provoquent des hémorragies génitales et sont perceptibles au toucher rectal. Ce sont des tumeurs vitellines qui sécrètent de l' α -FP dont le taux sanguin élevé confirme le diagnostic.

4.6. Autres localisations

Dans la région rétro-péritonéale, les tumeurs sont bénignes ou malignes, majoritairement composées de tumeur vitelline. Les autres localisations exceptionnelles sont le cou et la face.

Tableau 23. Tableau récapitulatif montrant les principales localisations des TG, l'âge de prédilection et les principaux symptômes

Siège	Age	Signes d'appel
Sacro coccyx	Nouveau né	Déformation de la fesse Déformation de fesse, masse au TR
ovaire	puberté	Douleurs et masse abdominale
Testicule	< 2 ans	Gros testicule indolent
Médiastin	Tout âge	Masse médiastinale antérieure
Autres : Rétro péritoine	< 2 ans	Masse abdominale ou découverte systématique Hémorragies
Vagin	< 2 ans	Masse à la naissance
Tête et cou	Nouveau né	

5. Les examens complémentaires

5.1. La biologie

- L'alpha foeto proteine

L'alpha-foetoprotéine (α -FP) est une protéine normalement sécrétée par le placenta puis par le foie du fœtus. Sa synthèse s'arrête progressivement à partir de la naissance et son taux, élevé dans le sang du nouveau-né, décroît régulièrement pour se normaliser (< 10 ng/ml) vers le huitième mois de vie. Certains enfants cependant n'ont un taux strictement «normal» d' α -FP que vers l'âge de 2 ans.

L' α -FP est anormalement sécrétée principalement par l'hépatoblastome, l'hépatocarcinome, et la tumeur vitelline.

Si ces tumeurs surviennent dans les premiers mois de la vie, il faut plusieurs dosages successifs d' α -FP montrant une augmentation du taux pour mettre en évidence une sécrétion tumorale anormale. Lors de la surveillance sous traitement, il faut également tenir compte de l'âge de l'enfant et faire plusieurs dosages avant de prendre une décision thérapeutique.

Exceptionnellement, d'autres tumeurs sécrètent de l' α -FP comme le pancréatoblastome.

Quand l'ablation est complète, le taux d' α -FP diminue rapidement dans le sérum pour se normaliser en quelques semaines [90].

- L'hormone chorionique gonadotrope

L'hormone chorionique gonadotrope (HCG), est une protéine sécrétée par le placenta et anormalement sécrétée par le choriocarcinome. Elle est formée de 2 chaînes : α et β . La chaîne α est commune à d'autres hormones (LH, TSH, FSH), la chaîne β est spécifique de l'HCG.

La β -HCG libre peut-être augmentée dans les tumeurs germinales malignes mais aussi dans d'autres tumeurs malignes telles que des cancers de vessie.

Après la puberté chez l'adolescente, il faut se méfier de la confusion possible entre les sécrétions témoignant d'un début de grossesse et une tumeur maligne de l'ovaire avec une composante de choriocarcinome.

L'augmentation de ces marqueurs tumoraux affirme avec certitude la présence de la composante sécrétante dans la tumeur, même si on ne la retrouve pas à l'histologie, malgré une analyse tout à fait attentive. Il est indispensable de pratiquer ces dosages avant l'intervention (ou juste après, si cela n'a pas été fait auparavant).

Dans le cadre du suivi, les dosages de ces marqueurs identifient précisément la présence ou l'absence de la tumeur sécrétante. Ils seront répétés régulièrement chez tous les malades atteints d'une tumeur germinale quel que soit le type histologique. En effet, des tumeurs sécrétantes récidivent parfois en tumeurs non sécrétantes et inversement.

Une élévation secondaire et confirmée du taux d' α -FP ou d'HCG témoigne d'une récurrence ou d'une métastase, parfois plusieurs mois avant tout signe clinique [90].

5.2. L'imagerie

Le bilan initial comprend une échographique et/ou une TDM, pour préciser l'extension tumorale locale. En cas de chirurgie initiale on analyse le compte-rendu opératoire et histologique. On complète ce bilan par recherche de métastases pulmonaires (radiographie pulmonaire +/- TDM) et hépatique.

► En cas de tumeur testiculaire, on explore les ganglions situés de part et d'autre de l'aorte, au niveau des vertèbres lombaires, par une échographie et une TDM abdominales ;

► En cas de tumeur sacro-coccygienne, on recherche des métastases vertébrales qui sont fréquemment associées à cette localisation par une IRM de la colonne vertébrale lombaire et du sacrum et une scintigraphie osseuse.

Le diagnostic de tumeur germinale repose sur les résultats des examens histologiques, et biologiques (marqueurs tumoraux sanguins), dont les conclusions sont complémentaires [90].

6. La classification des tumeurs germinales malignes

Classification clinique et post chirurgicale des tumeurs germinales malignes :

La Société française d'oncologie pédiatrique a adopté une classification clinique des tumeurs germinales malignes qui a l'avantage d'être pré-chirurgicale [90] :

Stade	Extension tumorale
C I	Tumeur < 5 cm, localisée à l'organe d'origine Pas de ganglion Pas de métastase
C II	Tumeur > 5 cm Pas de ganglion Pas de métastase
C III A	Tumeur quelle que soit sa taille Avec extension locorégionale ganglionnaire Pas de métastase
CIII B	Tumeur quelle que soit sa taille Extension locorégionale (péritonéale et/ou ascite tumorale) Avec ou sans atteinte ganglionnaire Pas de métastase
C IV	Tumeur quelle que soit sa taille, son extension locorégionale et l'atteinte ganglionnaire Avec métastase à distance

La classification postopératoire adoptée par la Société française d'oncologie pédiatrique, reprend certaines des particularités de la classification de Brodeur :

Stade	Extension tumorale
PS I	Tumeur sans extension locorégionale et sans métastase Complètement enlevée
PS II	Tumeur avec extension locorégionale avec ou sans envahissement ganglionnaire Complètement enlevée Sans métastase
PS III	Tumeur avec extension locorégionale Dont l'exérèse est incomplète, Sans métastase
PS III a	Avec résidu microscopique
PS III b	Avec résidu macroscopique ou ascite ¹ Tumorale
PS IV	Métastase à distance

7. Le traitement

Ø Le traitement des tumeurs germinales malignes sécrétantes

La présence d'une sécrétion indiscutable d' α -FP et/ou d'HCG associée à une localisation classique des tumeurs germinales, permet d'éviter la chirurgie initiale ainsi qu'une biopsie à visée diagnostique. La chirurgie, dont l'objectif est de retirer au maximum la tumeur tout en conservant le maximum de tissu, est un élément essentiel du traitement dont la place est à définir en fonction de l'extension tumorale initiale.

La chimiothérapie est essentielle, sauf dans les formes très localisées. Les médicaments majeurs sont le Cisplatine ou le Carboplatine. On peut aussi utiliser l'Isophosphamide, le Velbé, le VP-16 ou la Bléomycine. La radiothérapie externe n'est plus qu'exceptionnellement utilisée en raison de la nécessité de doses très élevées pour être efficace, en revanche, la curiethérapie¹ peut être utile dans le traitement local de certaines tumeurs vaginales.

Ø Traitement des tératomes immatures

La chirurgie est le traitement de choix des tératomes immatures, qu'ils soient purs ou associés à d'autres types tumoraux. Ils ne sont en général pas sensibles à la chimiothérapie ni à la radiothérapie.

Ø Traitement des séminomes

Plus encore que les autres tumeurs germinales malignes, les séminomes de l'enfant (qui concernent quasi exclusivement les ovaires chez les adolescentes), ont un très bon pronostic, car ils sont très sensibles à la radiothérapie et à la chimiothérapie. Cette localisation préférentielle est différente de ce qui est observé chez l'adulte ou le grand adolescent : les séminomes sont plutôt alors testiculaires ou intracrâniens. Ces tumeurs peuvent s'étendre aux ganglions, de manière indétectable, dans 20 à 40% des cas. Les tumeurs touchant les deux ovaires peuvent se voir, parfois de nombreuses années après. Le traitement commence par l'ablation de la tumeur, ce qui permet de porter le diagnostic, les marqueurs étant négatifs (sauf une éventuelle petite sécrétion d'HCG < 50 mUi/ml).

Les stades très localisés sont traités, soit par la radiothérapie dont les séquelles sont quasi inexistantes chez des adolescentes, soit par 2 ou 3 cures de chimiothérapie. En cas de reprise de l'évolution après radiothérapie, on discutera le traitement complémentaire par une chimiothérapie. Le suivi nécessite une surveillance clinique, échographique et radiologique très rapprochée : toutes les 4 à

6 semaines pendant 2 ans. A l'exception des ces stades pS1, les séminomes sont traités par une chimiothérapie selon les mêmes schémas thérapeutiques que les tumeurs sécrétantes. Les résultats sont excellents avec 3 cures de chimiothérapie, même dans les formes métastatiques [90].

D. Les sarcomes des tissus mous

1. La fréquence

Les sarcomes des tissus mous constituent 7 % des tumeurs solides malignes retrouvées dans notre série, ce qui concorde avec les résultats de la littérature notamment en Californie, en Allemagne, en France et au Congo.

Le type histologique le plus fréquent est le rhabdomyosarcome (67%).

Tableau 24. La fréquence des sarcomes des tissus mous selon différentes études.

Etude	F.Memoun et al [54]	J.F.Peko et al [56]	A.Kacar et al [64]	France [59]	Allemagne [42]	A.B.Effi et al [57]	R.Stein-Wexler et al [91]	Notre étude
Fréquence	9,7%	6%	14,8%	6%	6,5%	9,17%	6%	7 %

2. L'âge et le sexe

Le rhabdomyosarcome, type histologique le plus fréquent, survient à un âge moyen de 5 ans avec une légère prédominance masculine, ce qui est identique aux résultats retrouvés dans notre série.

3. Les manifestations cliniques

Le rhabdomyosarcome (RMS) est la tumeur mésenchymateuse maligne la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent. Le RMS peut survenir dans n'importe quelle partie du corps même dans des zones où on ne trouve pas de tissu musculaire strié.

de guider la biopsie, de mesurer la lésion et d'apprécier son extension. Cette imagerie doit toujours intervenir avant toute biopsie ou exérèse.

4.1 La radiographie simple : est un examen de première ligne qui permet d'exclure l'origine osseuse d'une lésion des tissus mous et de rechercher des calcifications au sein d'une lésion. Ces calcifications peuvent orienter vers une lésion vasculaire quand elles évoquent des phlébolithes. Elles peuvent être présentes dans des lésions bénignes mais également dans les sarcomes.

4.2 L'échographie : est également un examen à demander de première intention pour mettre en évidence des lésions vasculaires ou kystiques (lymphangiome kystique, kyste synovial ou poplité). Il faut se méfier de certaines lésions qui comportent une composante liquidienne ; cette zone liquidienne pouvant être de la nécrose tumorale. Pour les lésions tissulaires, elle est le plus souvent peu spécifique et devra être complétée par une imagerie en coupe. Il n'est pas possible de se contenter de l'échographie pour évaluer l'extension locale et locorégionale d'une lésion potentiellement maligne [5].

4.3 La tomodensitométrie_ : est de moins en moins utilisée dans l'exploration des lésions des tissus mous. Elle peut être proposée en cas de contre-indication à l'IRM ; ou pour explorer certaines localisations fortement artéfactées en IRM, comme la paroi antérieure du thorax ou de l'abdomen. Elle permet de caractériser les lésions graisseuses et permet de détecter des lésions à faible composante calcique, comme une myosite ossifiante au début.

4.4 L'IRM : est donc l'examen de choix dans l'exploration des lésions des tissus mous en raison de la résolution en contraste de cette technique et de sa résolution spatiale. Il faut explorer la lésion dans les 3 plans de l'espace et disposer de séquences pondérées en T1 et T2 combinées ou non à des séquences avec suppression du signal de la graisse. L'injection intraveineuse d'un complexe de

gadolinium doit être systématiquement réalisée pour ne pas interpréter des lésions tumorales nécrotiques ou certaines lésions à stroma myxoïde comme des lésions liquidiennes. Les éléments en faveur de l'origine tumorale de la lésion en dehors de la taille et de la localisation sous-aponévrotique sont le signal hétérogène en T1, l'absence d'hyposignal en T2 et une prise de contraste périphérique ou centripète. Cependant ces signes sont loin d'être spécifiques : certaines tumeurs bénignes pouvant avoir en imagerie des signes de forte agressivité comme les fibromes desmoïdes.

4.5 La place du TEP-Scanner reste encore à évaluer dans l'exploration des tissus mous en pédiatrie. Les premières études adultes semblent indiquer que cet examen pourrait jouer un rôle important pour différencier les tumeurs bénignes et malignes malgré l'existence de faux positifs et de faux négatifs.

Quand l'imagerie ne permet pas d'orienter vers la nature bénigne d'une lésion, une biopsie percutanée ou chirurgicale doit être réalisée. La biopsie percutanée permet d'obtenir un diagnostic dans 95 % des cas. Cette biopsie doit être effectuée après concertation multidisciplinaire et confiée à un centre spécialisé. En cas de biopsie percutanée guidée par l'imagerie, le choix du trajet doit s'effectuer en concertation avec le chirurgien qui prendra en charge l'enfant afin d'en réaliser l'exérèse lors de la chirurgie et comporter pour certains un tatouage du trajet de biopsie [93].

L'atteinte ganglionnaire est recherchée systématiquement :

- cliniquement et par l'imagerie adaptée. C'est surtout dans les tumeurs para-testiculaires et dans les tumeurs des membres qu'on peut trouver ce type d'extension.

- Dans les tumeurs para méningées, la ponction lombaire permet de rechercher des anomalies dans le LCR , qui seraient témoins d'une extension vers les méninges.
- L'extension à distance, bien que rare, est explorée systématiquement (poumons, squelette).
- Au terme de ce bilan, la tumeur du patient sera classée dans une des classifications utilisées. Elles permettent un langage commun entre les équipes d'onco-pédiatrie. Il existe deux classifications: une américaine (IRS), l'autre européenne (SIOP), qui aident à définir la stratégie thérapeutique [92,94].

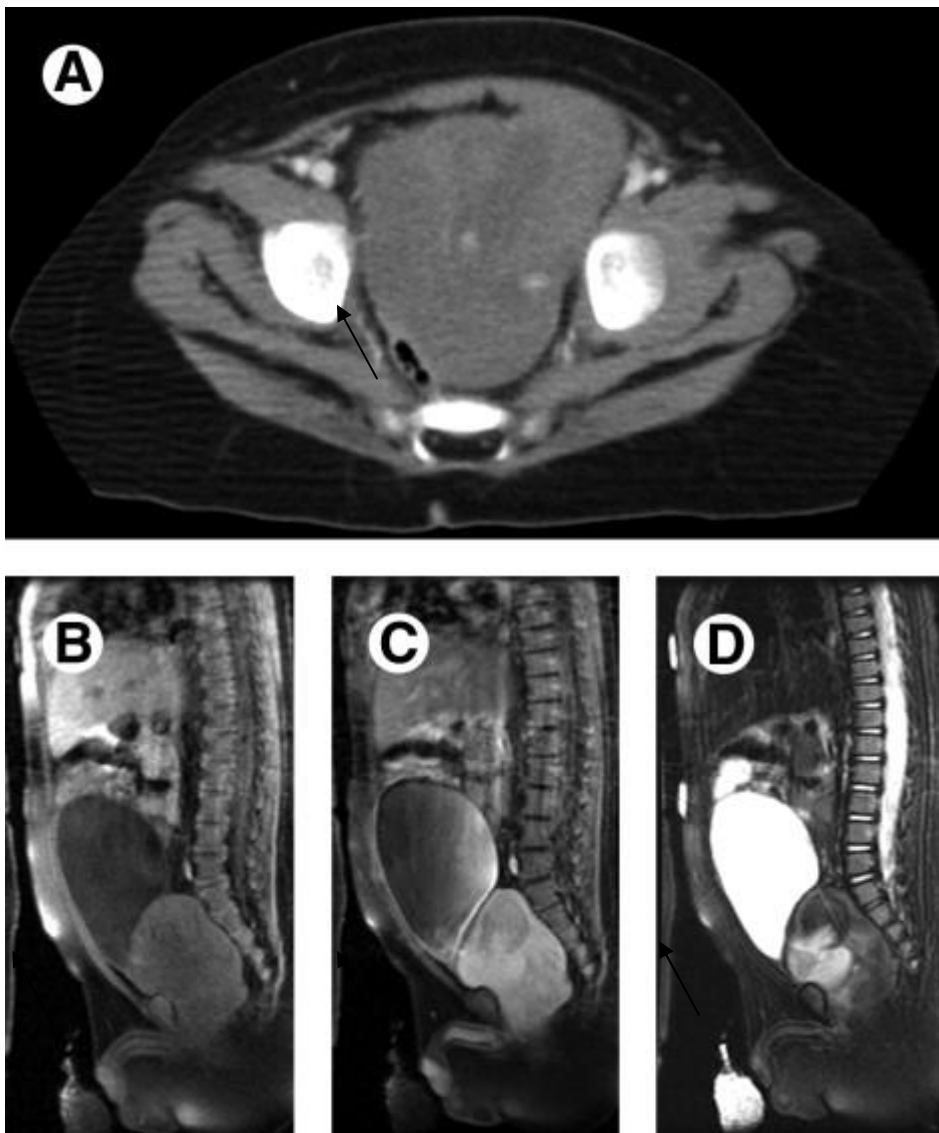


Figure 55. Nourrisson de 11 mois présentant un RMS prostatique [95]

5. Classifications du RMS

▼ Classification TNM

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

▼ Classification de la SIOP

stade	T	N	M
I	T1	NO ; Nx	MO
II	T2	NO ; Nx	MO
III	T1 ou T2	N1	MO
IV	T1 ou T2	NO ou N1	M1

▼ Classification IRS

Groupe	Description anatomique
I	Maladie localisée, opérée de façon complète
II	Maladie localisée, opérée mais persistance d'un résidu microscopique, non visible radiologiquement
III	Résection incomplète avec résidu macroscopique visible radiologiquement ou simple biopsie
IV	Métastases à distance lors du diagnostic

6. Le traitement

La prise en charge des enfants porteurs d'un RMS cherche à atteindre deux objectifs essentiels :

- obtenir une guérison sans récurrence,
- préserver la fonctionnalité de l'organe ou de la région où siège la tumeur.

6.1 Chirurgie

Ø Chirurgie initiale :

- Actuellement, la proposition d'une ablation tumorale comme premier traitement doit être réservée aux cas où elle peut être complète, sans conséquences fonctionnelles
- Elle est donc proposée surtout pour les petites tumeurs aisément accessibles.

Ø Chirurgie secondaire post-chimiothérapie

- Elle est indiquée pour traiter une tumeur résiduelle et son indication dépend de la localisation. On s'efforce d'être le plus conservateur possible en tenant compte des risques de séquelles d'une radiothérapie complémentaire.
- Elle peut aussi être proposée pour vérifier la nature d'un résidu post-thérapeutique stable. Il peut ne contenir que du tissu cicatriciel.

6.2. La chimiothérapie

- C'est une arme importante dans le traitement des RMS, plusieurs médicaments sont efficaces et utilisés en association. Les cures d'IVA (ifosfamide, vincristine et actinomycine) sont les plus utilisées.
- Des résultats encourageants ont aussi été observés avec de l'étoposide ou une association de vinorelbine et de cyclophosphamide pour des tumeurs en rechute. Le rôle de l'adriamycine (doxorubicine) dans le traitement des RMS n'est pas établi formellement et fait actuellement l'objet d'une étude prospective européenne. Dans cette étude, on évalue aussi l'intérêt d'une chimiothérapie d'entretien comportant l'association de vinorelbine et de cyclophosphamide.

6.3. La radiothérapie

- Seule ou en complément de la chirurgie, la radiothérapie est utilisée pour obtenir ou consolider le contrôle local.
- Les doses sont élevées et administrées dans un champ large.
- On limite au mieux l'étendue du champ pour limiter les séquelles sans prendre des risques de récurrence qui surviendraient si on ne couvrait pas toutes les extensions.

6.4. La curiethérapie

- Une irradiation par curiethérapie se fait par implantation de produits radioactifs (fils d'iridium) dans ou à proximité du lit tumoral.
- C'est une technique très précieuse car elle délivre une irradiation sur un très petit volume et elle réduit donc le risque de séquelles. Cependant, elle ne peut être utilisée que pour les tumeurs facilement accessibles (vagin, vessie, prostate, membres, parois) et de petit volume (< 5 cm). Pour réaliser ce traitement, hautement spécialisé, les enfants doivent être adressés dans un centre de référence [92].

E. Les tumeurs hépatiques

1. La fréquence

Les tumeurs hépatiques prenant naissance dans le foie sont très rares chez l'enfant (1,1% des tumeurs de l'enfant). Il peut s'agir d'un hépatoblastome (60% des cas) ou d'un hépatocarcinome (30% des cas) ou d'une tumeur mésoenchymateuse (10% des cas).

Tableau 25. Fréquence des tumeurs hépatiques de l'enfant selon les différentes études

Série	A.Kacar et al (Turkie) [64]	E.Ahmed Ali et al (Iraq) [55]	France (RNTSE) [59]	Allemagne (GCCC) [42]	Notre série
Fréquence	5,2%	4,8%	1,1%	1,1%	5%

1.1 L'hépatoblastome

L'hépatoblastome, représente 2/3 des tumeurs malignes du foie de l'enfant et de l'adolescent (79% pour les enfants de moins de 15 ans et 66% chez les enfants de moins de 20 ans). C'est une tumeur du petit enfant : plus de 90% des cas surviennent chez des enfants de moins de 5 ans. En effet, chez 50% d'entre eux, le diagnostic est fait avant l'âge de 16 mois.

Le nombre de nouveaux cas d'hépatoblastomes est, en Europe, de 1 à 1,9 pour 1 million de personnes par an. Ce chiffre peut varier fortement d'un pays à l'autre avec par exemple un nombre de nouveaux cas de 1 par million par an en Angleterre et de 2,1 à Hong-Kong. Il décroît rapidement avec l'âge, passant de 4,6 par million pour les enfants de moins de 5 ans à 0,01 par million pour les adolescents de plus de 15 ans.

L'hépatoblastome peut survenir dans le cadre de maladies prédisposantes, mais ceci reste très exceptionnel. De même, les cas familiaux d'hépatoblastomes sont rares.

On note une prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,7/1 [26].

1.2 L'hépatocarcinome

Chez l'enfant, l'hépatocarcinome représente 1/3 des tumeurs malignes naissant dans le foie. Il apparaît habituellement chez l'enfant plus âgé, avec

une fréquence de survenue maximale entre 10 et 14 ans. La variation du nombre de nouveaux cas annuels avec l'âge est l'inverse de celle des hépatoblastomes avec un nombre de nouveaux cas plus faible pour les enfants de moins de 5 ans (0,2 par million) et plus élevé pour les adolescents (0,9 par million) [96].

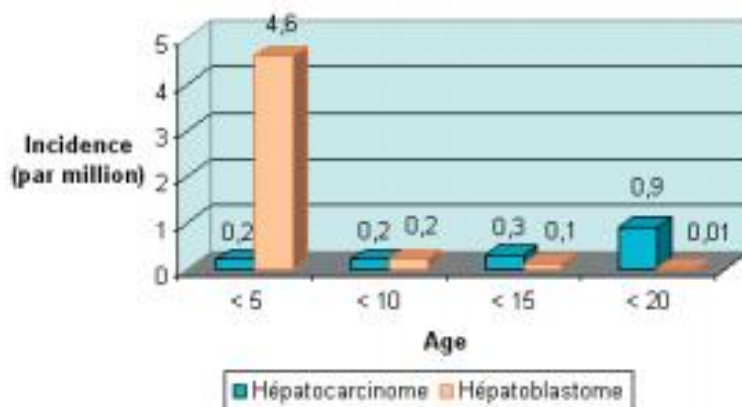


Figure 56. Incidence des hépatoblastomes et des hépatocarcinomes selon l'âge [96]

2. Diagnostic des tumeurs hépatiques

2.1 Manifestations cliniques

Le signe révélateur d'une tumeur du foie de l'enfant est habituellement une augmentation de volume de l'abdomen associée, si la tumeur est très volumineuse, à des douleurs ou à des troubles digestifs. Au moment du diagnostic, la plupart des enfants porteurs d'hépatoblastome ne présentent pas de symptômes alors que dans le cas des hépatocarcinomes, il existe souvent de la fièvre, des douleurs, un ictère, une perte de poids, un manque d'appétit.

Plus rarement, le diagnostic sera porté devant une puberté précoce, liée à la sécrétion anormale d'une hormone, la gonadotrophine chorionique humaine bêta (ou β -HCG), par la tumeur, et ce, quel que soit le type tumoral : hépatoblastome ou hépatocarcinome [96].

2.2 Le bilan biologique

Il existe très fréquemment un excès de synthèse des plaquettes, particulièrement en cas d'hépatoblastome et une anémie. Les tests biologiques du fonctionnement du foie sont généralement normaux en dehors d'une discrète élévation de la bilirubine, possible et des transaminases, en cas d'hépatocarcinome.

L'examen essentiel pour le diagnostic est le dosage de l'alpha-foeto-protéine (AFP) dans le sang.

Dans plus de 90% des cas d'hépatoblastomes et dans 60 à 80% des hépatocarcinomes, l'AFP est élevée, parallèlement à l'activité tumorale. C'est un marqueur tumoral très sensible. Cependant cette augmentation de l'AFP peut être trompeuse car aussi augmentée lors de la survenue de certaines tumeurs germinales malignes.

L'élévation, souvent très importante, de l'AFP, associée à augmentation de volume du foie, permet d'affirmer le diagnostic et de suivre l'évolution tumorale sous traitement. On observe dans ce cas, sa décroissance puis sa normalisation, lorsque la guérison est obtenue.

L'absence de normalisation de l'AFP à la fin du traitement, fait envisager la persistance de fragments tumoraux.

En cas d'hépatoblastome, l'absence d'élévation de l'AFP dans le sang se voit surtout chez des enfants ayant des tumeurs étendues souvent métastatiques, répondant mal aux thérapeutiques usuelles.

Certains hépatoblastomes sécrètent de la BHCG, pouvant parfois être responsable de signes de puberté précoce.

La biopsie est très recommandée dans tous les cas. Elle est indispensable si le taux d'AFP n'est pas très élevé (< ou = 10 000 ng/ml) et chez l'enfant de plus

de trois ans, afin de faire la part entre un hépatocarcinome et un hépatoblastome. Cette biopsie se fait le plus souvent par une ponction-biopsie à l'aiguille.

En résumé, la présence d'une masse abdominale et d'une élévation de l'AFP doivent faire penser à une tumeur se développant dans le foie. L'enfant doit être confié dans les meilleurs délais à une équipe multidisciplinaire spécialisée.

Cette équipe va confirmer par l'imagerie l'existence d'une tumeur hépatique, éliminer une autre cause, effectuer une classification pronostique, qui permettra de définir un traitement adapté [96].

2.3 L'imagerie

Chez un enfant porteur d'une tumeur du foie, l'imagerie doit :

- confirmer que la masse est bien située dans le foie
- décrire les caractéristiques de cette masse et préciser sa localisation
- chercher une éventuelle atteinte des vaisseaux
- donner une indication sur son opérabilité
- identifier les métastases à distance.

L'échographie abdominale permet de confirmer que la masse palpable est bien dans le foie. L'hépatoblastome se présente le plus souvent comme une masse unique, volumineuse et d'aspect solide. La tumeur peut parfois être décelable à plusieurs endroits du foie, voire diffuse sur l'ensemble du foie.

Au scanner, la lésion donne une image moins dense (image plus noire) que le tissu normal du foie et la différence de densité augmente après injection de produit opaque.

Il est parfois utile de compléter le bilan local par une Imagerie par Résonance Magnétique qui permet de mieux voir si les vaisseaux sanguins sont envahis et de localiser précisément la lésion dans le foie.

L'imagerie ne permet pas de différencier un hépatocarcinome d'un hépatoblastome. Cependant, dans le cas d'un hépatocarcinome, la tumeur se présente, le plus souvent, sous la forme de foyers multiples et envahit les gros vaisseaux qui vascularisent le foie.

Le bilan d'extension régional, autour du foie, vise à rechercher soigneusement une atteinte des ganglions situés autour des gros vaisseaux du foie, exceptionnelle en cas d'hépatoblastome et plus fréquente en cas d'hépatocarcinome, et les signes d'une atteinte du foie préexistante à la tumeur.

Au moment du diagnostic, les métastases à distance sont recherchées au niveau des poumons par la radiographie et le scanner [96].

3. Le traitement

3.1 la chirurgie

Rarement, les hépatoblastomes totalement retirables et sans métastases seront traités par une chirurgie initiale, suivie d'une chimiothérapie postopératoire. La plupart des tumeurs sont opérées après chimiothérapie.

La chirurgie doit, à la fois permettre l'ablation complète des tissus tumoraux et la conservation des vaisseaux nécessaires à l'irrigation et au drainage du foie restant.

L'ablation chirurgicale des métastases à distance, contribue aussi au traitement des enfants atteints d'hépatoblastome lorsqu'elles n'ont pas disparu sous chimiothérapie.

Lorsque leur nombre est limité, la résection des métastases pulmonaires améliore le pronostic. Elle peut être réalisée en même temps que la chirurgie de la tumeur du foie.

3.2 Chimiothérapie initiale

Les hépatoblastomes sont plus chimio sensibles que les hépatocarcinomes. En dehors des petites tumeurs périphériques facilement retirables, tous les malades sont traités par chimiothérapie première pendant 2 à 3 mois avant la chirurgie. Celle-ci permet de réduire le volume de la tumeur, en la rendant plus accessible à une ablation chirurgicale complète et de réaliser un traitement préventif ou curatif des métastases. Les produits utilisés sont essentiellement le Cisplatine, le carboplatine et la Doxorubicine.

Les enfants opérés d'emblée reçoivent également une chimiothérapie en post-opératoire.

3.3 Radiothérapie

La radiothérapie peut avoir une place dans le traitement des hépatoblastomes incomplètement retirés. Cependant ses indications sont très limitées.

3.4 Transplantation de foie

Lorsque la tumeur envahit tout le foie, la transplantation de foie peut être indiquée, si la maladie répond à une chimiothérapie initiale. Le pronostic de ces enfants rejoint celui des enfants ayant eu une chirurgie partielle du foie : la survie à 5 ans atteint 80%. Cette survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier [96].

F. Les tumeurs rares

Les cancers de l'enfant étant par principe des tumeurs rares, une définition pragmatique des tumeurs devant faire l'objet d'analyse spécifique dans le cadre d'un groupe de travail a été proposée par certains auteurs. Elle repose non seulement sur l'incidence de la maladie (moins de deux cas/million d'habitants et par an) mais également sur l'absence de groupe de travail ou de protocole s'occupant de la pathologie concernée. En effet, certaines tumeurs rares entrent déjà dans le champ d'investigation de tumeurs plus fréquentes. C'est le cas des tumeurs rénales malignes d'histologies inhabituelles (sarcome à cellules claires, carcinome juvénile) qui sont prises en charge par les groupes d'étude des néphroblastomes du fait des homologues fortes dans les investigations diagnostiques, histologiques et les traitements chirurgicaux. Des recommandations thérapeutiques spécifiques sont alors dérivées des protocoles de traitements des tumeurs du même organe. Par ailleurs, des groupes internationaux se sont créés, avec succès, autour de certaines tumeurs rares pédiatriques. Le plus probant est le groupe SIOPEL qui rassemble des médecins européens et néozélandais, traitant des hépatoblastomes (< 2 % des tumeurs de l'enfant), et qui a permis de proposer des protocoles prospectifs comparatifs randomisés, dont les résultats sont utilisés au quotidien. Ces différentes tumeurs, faisant déjà l'objet d'études ou de protocoles de traitement spécifiques, n'entreront pas dans la définition pragmatique des groupes de travail s'intéressant aux tumeurs rares pédiatriques dans le cadre de la SFCE (société française de lutte contre les cancers et leucémies de l'enfant et de l'adolescent). À partir de cette définition, une liste des pathologies a pu être proposée. La plupart sont malignes et surviennent exclusivement chez l'enfant (pancréatoblastome, pleuropneumoblastome), d'autres sont communes aux populations de patients adultes et pédiatriques tout en restant rares, comme le carcinome indifférencié du

nasopharynx par exemple. Par ailleurs, certaines de ces tumeurs malignes sont fréquentes chez l'adulte mais peuvent survenir de façon exceptionnelle chez l'enfant, comme les cancers coliques ou les cancers mammaires; elles doivent alors faire l'objet de recommandations particulières en raison de potentielles spécificités pédiatriques. Enfin, ces tumeurs sont parfois de « malignité intermédiaire » (borderline) avec un risque potentiel de rechute locorégionale notamment en cas d'exérèse incomplète ; elles posent parfois des problèmes identiques aux tumeurs malignes en cas d'extension importante, de rechute ou d'inopérabilité initiale : tumeur pseudopapillaire du pancréas, tumeur carcinoïde, tumeur stromale gastrointestinale (GIST)...[97].

Liste non exhaustive des principales tumeurs entrant dans le cadre des « tumeurs rares pédiatriques ».

- Carcinome indifférencié du nasopharynx
- Pancréatoblastome
- Tumeur de Frantz (tumeur pseudopapillaire du pancréas)
- Pleuropneumoblastome
- Pseudotumeur inflammatoire
- Mésothéliome
- Thymome, carcinome thymique
- Tumeur desmoplasique à petites cellules
- Corticosurréalome
- Phéochromocytome malin
- Carcinoïde de l'appendice
- Carcinoïde du grêle
- Carcinoïde des bronches
- Carcinome de la ligne médiane

- Tumeurs osseuses à cellules géantes agressives
- Chondroblastome
- Chondrosarcome
- Tumeurs ORL malignes : sialoblastome, carcinome
- mucoépidermoïde
- Carcinome pulmonaire
- Carcinome urothélial
- Chordome
- Médulloépithéliome oculaire
- Mélanome malin cutané ou choroïdien
- Tumeur gastro-intestinale stromale (GIST)
- Cancer mammaire
- Cancer colique
- Cancer de la thyroïde, médullaire ou papillaire

CONCLUSION

Le cancer de l'enfant, bien que rare, reste une des premières causes de mortalité chez l'enfant et l'adolescent. Une des caractéristiques de l'oncologie pédiatrique est le travail dans le cadre d'études cliniques multicentriques internationales. Ces études permettent une évaluation à grande échelle d'une stratégie thérapeutique donnée pour une maladie donnée et ce, dans un laps de temps relativement court. Cette approche a été couronnée de succès dans les décennies passées et a permis d'améliorer le pronostic de la plupart des néoplasies de l'enfant. La grande majorité des études cliniques actuelles comportent un volet biologique, en plus du volet thérapeutique. Pour tout patient enregistré sur l'étude, du matériel tumoral doit être envoyé aux laboratoires de référence pour faire l'objet d'études approfondies en génétique moléculaire. Le cancer étant une maladie génétique, il est de première importance d'en connaître les mécanismes fondamentaux pour développer sur cette base des traitements encore plus spécifiques à la maladie considérée, voire mettre au point des traitements tout à fait nouveaux, ciblant les anomalies génétiques spécifiques à la néoplasie (recherche translationnelle).

Si, dans les pays développés, les progrès de l'imagerie, du diagnostic histocytologique et de la caractérisation biologique des tumeurs malignes de l'enfant, permettent habituellement d'arriver rapidement au diagnostic de tumeur maligne, il n'en est pas de même dans les pays en voie de développement notamment en Afrique où la limitation des examens complémentaires suggère une sous-estimation de leur incidence. De plus, alors que la guérison est obtenue en Occident dans près de 75-80 % des affections malignes, le retard à la consultation, ajoutés aux difficultés diagnostics, constituent des obstacles majeurs à une prise en charge efficiente de cette pathologie.

Les études portant sur les affections malignes de l'enfant en Afrique sont peu nombreuses et souvent parcellaires.

Ainsi, la mise en place d'un registre hospitalier des tumeurs malignes de l'enfant, pourra constituer une première étape fondamentale.

RESUME

RESUME

Les tumeurs malignes de l'enfant sont des tumeurs rares représentant 1% de l'ensemble des tumeurs, mais constituent la deuxième cause de mortalité chez l'enfant après les accidents de voie public, dans les pays développés. Les tumeurs solides représentent 40% des cancers de l'enfant

Ce travail est une étude rétrospective, descriptive et analytique portant sur 43 cas de masses solides malignes de l'enfant diagnostiquées sur une période de 7 ans, allant du premier janvier 2006 au 31 décembre 2012, au sein de service de chirurgie pédiatrique I du CHU Hassan II de Fès.

L'objectif de notre travail est de préciser les caractéristiques épidémiologiques des tumeurs solides malignes chez l'enfant et de les répertorier afin de pouvoir initier un registre hospitalier de cancers solides qui permettra de disposer d'un outil de surveillance sanitaire.

La fréquence annuelle des tumeurs diagnostiquées est très augmentée dans les années 2011 et 2012. L'âge moyen des malades est de 3,12 ans avec une prédominance de la tranche d'âge entre 0 et 5 ans. On a constaté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,38. Les circonstances de découverte de ces tumeurs reposent essentiellement sur l'apparition de signes fonctionnels avec une grande hétérogénéité de la symptomatologie et présence d'une altération de l'état général dans 49 % des cas. Les types histologiques retrouvés chez nos patients sont par ordre décroissant, le néphroblastome (42 % des cas), le neuroblastome (30% des cas), les tumeurs germinales (9 % des cas), les sarcomes des tissus mous (7% des cas), les tumeurs hépatiques (4% des cas), les pleuropneumoblastomes (4% des cas) et les corticosurrénales (2% des cas). La chirurgie a constitué la base du traitement, la chimiothérapie a été largement indiquée chez les patients en pré et postopératoire. Néanmoins, la radiothérapie a

occupé une place moins importante dans la prise en charge thérapeutique de nos malades. L'évolution était favorable dans 39% des cas.

A la lumière de ces résultats, le profil épidémiologique des tumeurs malignes de l'enfant dans notre série est globalement similaire aux résultats de la littérature. Toutefois, au Maroc, comme dans la plupart des pays de l'Afrique, l'oncologie pédiatrique est confrontée à de multiples problèmes: le manque de moyens financiers, le retard de diagnostic ; l'abandon du traitement, et le manque d'études portant sur les affections malignes de l'enfant. L'ensemble de ces problèmes constituent autant d'obstacles à l'obtention des taux de guérison comparables à ceux des pays développés.

ABSTRACT

Childhood malignancies are very rare, presenting only 1% of whole tumours. However, it is the second commonest cause of death in childhood after accidents in the developed countries. Solid tumors represent 40% of these tumours.

This work presents a retrospective, descriptive and analytic study including 43 cases of malignant solid tumours of childhood, diagnosed in the department of pediatric surgery of the University Hospital Hassan II of Fes over a period of seven years from January 1st, 2006 to December 31st, 2012.

Our study aim was to describe the epidemiologic patterns of solid cancers in children population and to record data on all patients suffering from these malignant diseases in order to establish a hospital registry providing necessary tools for health surveillance.

The annual distribution of solid tumour cases showed an increase in the last two years; 2011 and 2012. The mean age at diagnosis was 3,12 years. Analysis of age distribution revealed that these tumours are common in the 0-5 year's age group. There was a male prevalence with a sex-ratio of 1,38.

Most often, solid tumours are characterized by a very heterogeneous clinical presentation and constitutional signs present 49% of cases. The histopathological types were Wilm's tumour (42% of cases), neuroblastoma (30% of cases), Germ cell tumours (9% of cases), Soft tissue sarcomas (7% of cases), hepatic tumours (4 % of cases), Pleuro-pulmonary blastomas (4% of cases) and adrenocortical tumours (2% of cases). The treatment of these tumours was based on surgery; chemotherapy was widely indicated, constituting an important component of the treatment. However,

radiotherapy had a smaller place in the therapeutic management of our patients. There was a good evolution in 39% of patients.

In light of these findings, the epidemiological aspects of malignant solid tumours of childhood are broadly similar to the literature results. Management of childhood cancer in Morocco like in the other African countries is confronted with numerous problems such as the lack of financial resources, delay in the treatment and the few number of studies on malignant diseases of childhood. All these factors greatly lower cure rates in comparison with industrialized countries.

ملخص

هذا البحث هو عبارة عن دراسة وصفية و تحليلية استيعادية عن 43 حالة من الأورام السرطانية الصلبة التي تم تشخيصها في مصلحة جراحة الاطفال ، في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس اعتبارا من 1 يناير 2006 إلى 31 ديسمبر 2012 .

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص الوبائية للأورام الصلبة عند الأطفال و تسجيل مجمل الحالات من أجل الشروع في إنشاء سجل استشفائي لسرطان الطفل، الذي من شأنه أن يوفر إمكانية المتابعة الصحية الفعالة في المجتمع.

من خلال هذه الدراسة، استنتجنا أن هناك ارتفاع في المعدل السنوي للأورام في سنتي 2011 و 2012.

كان متوسط عمر المرضى هو 3,15 سنة ، و تعد شريحة العمر بين 0 و 5 سنوات هي الأكثر عرضة للإصابة بهذه السرطانات الصلبة . غالبية هذه الحالات كانت من الذكور و نسبة الجنس هي 1,38. ظروف اكتشاف هذه الاورام تستند في المقام الاول على ظهور أعراض جد متنوعة مع تدهور الحالة الصحية للطفل في 49 % من الحالات.

مختلف الانواع النسيجية التي وجدت عند المرضى هي في ترتيب تنازلي: الورم الأرومي الكلوي (42% من الحالات) الأورام العصبية (30% من الحالات)، أورام خلايا الغدد التناسلية (9% من الحالات)، أورام الأنسجة الرخوة (7% من الحالات)، أورام الكبد (4% من الحالات)، الأورام الرئوية (4% من الحالات)، أورام لحاء الغدة الكظرية (2% من الحالات).

شكلت الجراحة أساس العلاج، موازاة مع العلاج الكيميائي الذي يعتبر ذو أهمية بالغة، إلا ان العلاج بالأشعة كان أقل استعمالا في معالجة الأورام السرطانية الصلبة لدى الأطفال .

في ضوء نتائج هذا البحث ، نستنتج أن الخصائص الوبائية للأورام الصلبة عند الطفل متقاربة مع النتائج التي وجدت في الأبحاث العالمية الأخرى.

إلا أن المغرب، كسائر الدول الإفريقية يعاني من عدة مشاكل تتلخص في قلة الموارد المالية ، التأخير في العلاج و قلة الدراسات المتعلقة بالأورام الخبيثة الصلبة لدى الأطفال.

كل هذه العوامل تشكل عائقا يحول دون الحصول على معدلات شفاء مماثلة للبلدان المتقدمة.

ANNEXES

(I) Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases

- (a) Lymphoid leukemias
- (b) Acute myeloid leukemias
- (c) Chronic myeloproliferative diseases
- (d) Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases
- (e) Unspecified and other specified leukemias

(II) Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms

- (a) Hodgkin lymphomas
- (b) Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma)
- (c) Burkitt lymphoma
- (d) Miscellaneous lymphoreticular neoplasms
- (e) Unspecified lymphomas

(III) CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms

- (a) Ependymomas and choroid plexus tumor
- (b) Astrocytomas
- (c) Intracranial and intraspinal embryonal tumors
- (d) Other gliomas
- (e) Other specified intracranial and intraspinal neoplasms
- (f) Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms

(IV) Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors

- (a) Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma
- (b) Other peripheral nervous cell tumors

(V) Retinoblastoma

(VI) Renal tumors

- (a) Nephroblastoma and other non-epithelial renal tumors
- (b) Renal carcinomas
- (c) Unspecified malignant renal tumors

(VII) Hepatic tumors

- (a) Hepatoblastoma
- (b) Hepatic carcinomas
- (c) Unspecified malignant hepatic tumors

(VIII) Malignant bone tumors

- (a) Osteosarcomas
- (b) Chondrosarcomas
- (c) Ewing tumor and related sarcomas of bone
- (d) Other specified malignant bone tumors
- (e) Unspecified malignant bone tumors

(IX) Soft tissue and other extraosseous sarcomas

- (a) Rhabdomyosarcomas
- (b) Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors, and other fibrous
- (c) Kaposi sarcoma
- (d) Other specified soft-tissue sarcomas
- (e) Unspecified soft-tissue sarcomas

(X) Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads

- (a) Intracranial and intraspinal germ cell tumors
- (b) Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumors
- (c) Malignant gonadal germ cell tumors
- (d) Gonadal carcinomas
- (e) Other and unspecified malignant gonadal tumors

(XI) Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas

- (a) Adrenocortical carcinomas
- (b) Thyroid carcinomas
- (c) Nasopharyngeal carcinomas
- (d) Malignant melanomas
- (e) Skin carcinomas
- (f) Other and unspecified carcinomas

(XII) Other and unspecified malignant neoplasms

- (a) Other specified malignant tumors
- (b) Other unspecified malignant tumors

BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. S.Foucher, C. Stiller, P. Kaatsch; Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study *Lancet* 2004; volume 364: 2097-105.
- [2] Children and cancer; World Health Organization; (US mortality data 2006).
- [3] G. Gatta, R. Capocaccia, M.P. Coleman: Childhood Cancer Survival in Europe and the United States; American Cancer Society, 2002.
- [4] E. S. Foucher, C. Stiller, B. Lacour; International classification of childhood cancer, third edition. *Cancer* 2005; 103: 1457-67.
- [5] J. Dulioust, P. Pépin, I. Grémy : Epidémiologie des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans en Ile-de France, Observatoire régional de santé d'Ile-de-France – Juin 2007.
- [6] D.F.Dijoud ; les tumeurs rénales de l'enfant ; DES Février 2009.
- [7] Laysing et Or.Gane. EMBRYOLOGIE DU REIN.
- [8] les tumeurs du rein de l'enfant ; anatomie pathologique
http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/uropathologie/D2_uro_010/co/Module_tree_6.html

[9] S. Collardeau-Frachon, R. Bouvier ; pathologie tumorale pédiatrique ; cours des ACP ; février 2006 ;

[10] M. Diezi, S. Tercier ; Tumeurs rénales de l'enfant. News et opinions ; Médecine et hygiène 2010

[11] les tumeurs du rein de l'enfant : étude génétique
http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_010/co/Module_tree_5.html

[12] H. Brisse, V. Edeline, J. Michon ; Stratégie actuelle d'imagerie des neuroblastomes. Journal de radiologie Vol 82, N° 4 - mai 2001 p. 447

[13] S. G. Dubois, Y. Kalika, J. N. Lukens et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21: 181-9.

[14] M. D. Cohen, S. T. Auringer, J. L. Grosfeld; Multifocal primary neuroblastoma. Pediatr Radiol 1993; 23: 463-6.

[15] <http://www.embryology.ch/francais/hdisqueembry/triderm10.html>

[16] tumeurs de la surrénale; Module Intégré 2 Néphrologie, Endocrinologie Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.

http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIC/Ressources_locales/Endocrino/255_anapath_tumeurs-surrenal.pdf

[17] D.S.Susin, D.M.Samy ; Telomerase et destin des tumeurs neuroblastiques. Faculté de Médecine Paris-Sud, juillet 2011.

[18] A. Andon, C. Patte, G. Vassal. Les tumeurs germinales malignes extra-cérébrales. Institut Gustave-Roussy, Décembre 2004.

[19] La lignée germinale - origine des cellules germinales
<http://www.embryology.ch/francais/cgametogen/keimbahn01.html>

[20] http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_11/site/html/cours.pdf

[21] <http://www.embryology.ch/francais/ugenital/patholgenital07.html#teratome>

[22] Tumeurs germinales ; Symposium organisé par M. Devouassoux-Shisheboran (Lyon) ; carrefour de pathologie 2005 ; société française de pathologie.

[23] <http://www.embryology.ch/francais/sdigestive/leber02.html>

[24] A. Andon, G. Vassal ; les tumeurs du foie. . Institut gustave-roussy, Décembre 2003.

http://www.gustaveroussy.fr/gfaop/maladies/microsoft_word_les_hepatoblastomes.pdf

[25] Hépatoblastome ; ANABIBLE laboratoire d'anatomie pathologique.

- [26] S.Tizniti, M.N. Gane Mbengue ; imagerie des tumeurs du foie (à propos de 52 cas). Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, 2009.
- [27] J. R. Willert; Pediatric hepatoblastoma. Emedecine; Medscape 2012.
- [28] A. GINECO ; Les sarcomes des tissus mous. Info cancer 2012.
- [29] C. Bergeron, L. Claude, D. Ranchère-Vince ; Sarcome des tissus mous chez l'enfant et l'adolescent: ce qu'il faut retenir en 2006. Oncologie. July 2006, Volume 8, Issue 6, pp 563-7.
- [30] G. ABADJIAN; tumeurs des tissus mous; epathologies ; université saint joseph.
- [31] A. Andon, O. Hartmann, G. Vassal; tumeurs mésenchymateuses malignes ou sarcomes des parties molles. Institut gustave roussy. Juin 2003.
- [32] M.Patey ; approche pratique de la pathologie surrénalienne. Laboratoire d'anatomie pathologique ; CHU HRD-Reims ; Bruxelles. Octobre 2011
- [33] N. Burnichon, J. Favier et A.P. Gimenez-Roqueplo ; phéochromocytomes et paragangliomes : aspects récents. Médecine sciences publications/lavoisier - actualités néphrologiques 2011.

[34] H. Neumann, F. Brisgau ; Pheochromocytomes, Paragangliomes et Syndromes associés : Maladie de von Hippel-Lindau, Néoplasie Endocrine Multiple de type 2 (NEM-2), Neurofibromatose de type 1 (NF-1) et Syndrome Paragangliomes-Pheochromocytomes de type 1 a 4. Allemagne

[35] F. Dommange-Romero, S. Collardeau-Frachon, F. Hameury ; pleuro pneumoblastome de l'enfant.

Bulletin du Cancer. Volume 97, Numéro 9, 1047-52, septembre 2010, Tumeurs rares.

[36] D. Sommelet, J. Clavel, B. Lacour. Epidémiologie des cancers de l'enfant ; Springer-Verlag France 2009.

[37] P. Kaatscha, E. S. Foucherb, E. Crocettic; Time trends of cancer incidence in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 42 (2006) 1961–71.

[38] D. C. Stefan, D. K. Stones; The South African Paediatric Tumour Registry– 25 years of activity. *The South African Medical Journal* Vol 102, 2012.

[39] registre du cancer de la région du grand Casablanca. Année 2004.

[40] J. Lemerle, S. Barsaoui, M. Harif; le traitement des cancers de l'enfant en Afrique ; travaux du groupe franco-africain d'oncologie pédiatrique. *med trop* 2007 ; 67 : 497-504

- [41] M.Harif ; le cancer chez l'enfant : aspects pratiques ; p12
- [42] P. Kaatsch ; epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews* 36 (2010) 277–85.
- [43] la situation du cancer en France en 2011 édité par l'institut national du cancer.
- [44] V. Vasudevan, M. C. Cheung, R. Yang, Pediatric Solid Tumors and Second Malignancies: Characteristics and Survival Outcomes. *Journal of Surgical Research* 160, 184–9 (2010).
- [45] Childhood cancer incidence statistics. *Cancer research UK* 2008–2012.
- [46] M. Amy, M. S. Linabery, A. Julie; Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer* Volume 112, Issue 2, pages 416–32, 15 January 2008.
- [47] L. Jungman, A. Jakobsen, M. Behrendtz ; incidence and survival analyses in children with solid tumors diagnosed in Sweden between 1983 and 2007. *Acta Paediatr* 2011; 100: 750–7.
- [48] D. M. Parkin, E. Kramarova, G. I. Draper, et al. International incidence of childhood cancer. IARC scientific publication, vol. II. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1998. p. 144.
- [49] F. Moreno, D. Loria, G. Abriata, ROHA network; Childhood cancer: Incidence and early deaths in Argentina, 2000–2008. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 465– 73.

[50] C. A. Stiller, M. E. Kroll, E. M. Eatock. Incidence of childhood cancer 1991-2000. In: Stiller CA editor. Childhood Cancer in Britain. Oxford: Oxford University Press, Inc., 2007.

[51] National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2005. CSR Tables 29.1 and 29.6. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006 [Updated December 30, 2009].

[52] G. Larry, P. Hadley, B. S. Rouma, Challenge of pediatric oncology in Africa Seminars in Pediatric Surgery; Volume 21, Issue 2, May 2012, Pages 136-41.

[53] N. M. Tanko, G. O. Echejoh, N. A. Manasseh; Paediatric solid tumours in Nigerian children: A changing pattern? African journal of paediatric surgery Volume : 6 Issue : 1 Page : 7-10. 2009.

[54] F. Memon, S. L. Rathi, M. H. Memon; Pattern of solid paediatric malignant neoplasm at lumhs, jamshoro, pakistan J Ayub Med Coll Abbottabad;19(4) 2005.

[55] E. A. Ali, S. Al Talib, Solid Pediatric Tumors. The iraqi post graduate medical journal, vol.1, 2009.

[56] J. F. Peko, G. Moyen, C. Gombe-Mbalawa; Les tumeurs solides malignes de l'enfant à Brazzaville: aspects épidémiologique et anatomo-pathologique. Bull Soc Pathol Exot, 2004, 97, 2, 117-8.

[57] A.B. Effi · NA. Aman · K.D. Koffi ; Cancers solides de l'enfant en Côte d'Ivoire : étude de 556 cas. J. Afr. Cancer (2012) 4:204-8.

[58] C.A. Stiller, R. Marcos-Gragera, E. Ardanaz; Geographical patterns of childhood cancer incidence in Europe, 1988-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. European journal of cancer 42 (2006) 1952 - 60.

[59] Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, 2000-2004)

[60] Y. Réguerre, B. Lacour, N. André; Tumeurs rares en pédiatrie : particularités épidémiologiques et organisation de leur prise en charge dans le cadre de la Société française des cancers et des leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE). Bulletin du cancer, Volume 97, N° 9, septembre 2010.

[61] P. D. Baade, D. R. Youlden, P. C. Valery, et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. Br J Cancer 2010; 102: 620-6.

[62] G. Michel, N. X. von der Weid, M. Zwahlen; Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). Incidence of childhood cancer in Switzerland: the Swiss childhood cancer registry. Pediatr Blood Cancer 2008; 50: 46-51.

[63] L. A. Ries, D. Melbert, M. Krapcho, et al.; SEER Cancer Statistic Review 1975-2004. National Cancer Institute, Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov.csr/1975-2004/> (accessed August 15, 2010).

- [64] A. Kacar, I. Paker, Z. Akcoren, Solid tumors in Turkish children: a multicenter study. *World journal of pediatrics* Vol 9 No 1. February 15, 2013.
- [65] G. Gatta, R. Capocaccia, M. P. Coleman; Childhood Cancer Survival in Europe and the United States. American Cancer Society 2002.
- [66] A.S. Ka, P. Imbert, C. Moreira; Epidemiologie et pronostic des affections malignes de l'enfant a Dakar, Sénégal. *Med Trop* 2003; 63 : 521-6.
- [67] L. de Pontuala, S. Lyonnetb, J. Amielb, Réseau INCa-DHOS « ALK et neuroblastome » ; Anomalies de développement et prédisposition aux tumeurs de l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:1220-1227.
- [68] O. Ochicha, A. K. Gwarzo, D. Gwarzo ; Pediatric malignancies in Kano, Northern Nigeria. *World J Pediatr* 2012;8(3):235-9.
- [69] D. Plantaz; Neuroblastome ou Sympathoblastome. *Corpus Médical- Faculté de Médecine de Grenoble*, Janvier2004.
- [70] "Standards, Options et Recommandations" (SOR). Neuroblastome et Médulloblastome. John Libbey Eurotext. 1999.
- [71] J. R. Park, A. Eggert, H. Caron ; Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Pediatric Clinics of North America*. Volume 55, Issue 1, February 2008, Pages 97-120.

[72] B. Keikhaei, M. Pedram, B. Popak; Signs and symptoms of Neuroblastoma. Journal of Medicine and Medical Science Vol. 3(4) pp. 243-6, April 2012.

[73] J. L. Grosfeld; Risk-Based Management: Current Concepts of Treating Malignant Solid Tumors of Childhood. J Am Coll Surg, Vol. 189, No. 4, October 1999.

[74] J. L. BERNARD. Le neuroblastome, Marseille, France ,1997.

[75] la scintigraphie au MIBG

http://www.afppesudest.net/Posters/mn_scintimibg.pdf

[76] S. Sedrati, N. Allali, M. Chelloui; Le Neuroblastome ; Qu'attend le clinicien de l'imagerie ? Service de Radiologie, Hôpital d'Enfants – Maternité CHU de Rabat – Maroc.

[77] Neuroblastome imagerie ; http://www.med.univ-rennes1.fr/radio_pediatrie/Kit_Neuroblastome/Neuroblastome-DATAS/imagerie5irm.html

[78] A. d'Andon, F. Pein, D. Valteau-Couanet; le neuroblastome. Institut Gustave Roussy. Décembre 2004.

[79] A. d'Andon, F. Pein, D. Valteau-Couanet; le nephroblastome. Institut Gustave Roussy. Mars 2003.

[80] M. Kouyate, K. Koffi, B. Kouï; Aspects Histo-Epidémiologiques des Cancers Solides Du Rein De l'enfant En Cote d'Ivoire. African Journal of Urology , Vol. 17, No. 4, 2011, 153-6.

[81] N. von der Weid, Lausanne; Spécificités du cancer de l'enfant et de l'adolescent. Peadiatrica Vol. 17 No. 2 2006.

[82] B. Togo et al ; le néphroblastome à l'unité d'oncologie pédiatrique de l'hôpital Gabriel Touré. Carcinol Prot Afrique, 2010 ; 9(10) : 8-11.

[83] A. Sqalli Houssaini, R. Dafiri ; Tumeurs solides malignes du rein chez l'enfant : série de 64 cas. Journal de radiologie volume 89 issue 10, octobre 2010 pages 1623 Rabat – Maroc .

[84] A. Naim, H. Sabila, S. Trobi; À propos de 14 cas de prise en charge du néphroblastome de l'enfant. Cancer / radiothérapie ; Vol 15 - N° 6-7. P. 633-4, octobre 2011.

[85] D. Abdellouchea, K. Benabaddoub, L. Beddarc. Profil évolutif et facteurs pronostiques des néphroblastomes. À propos d'une série homogène de 125 cas. Annals de pathologie, volume 31, issue 5, Novembre 2011 pS174-S175

[86] S. Barsaoui, F. Fedhila Ben Ayed, F. Kilani, Le néphroblastome : étude tunisienne unicentrique à propos de 32 cas. Archives de pédiatrie, volume 17, issue 6, supplément 1, p100-1.

[87] D. Plantaz; Néphroblastome ou la tumeur de Wilms. Corpus Médical- Faculté de Médecine de Grenoble, Janvier 2004

[88] B. Brichard ; le néphroblastome. Service d'hématologie et oncologie pédiatrique. Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCL. B 1200- Bruxelles.

[89] Z. Horton, M. Schlatter, S. Schultz. Pediatric germ cell tumors. Surg Oncol 2007; 16: 205-13.

[90] A. d'Andon et al les tumeurs germinales extra cérébrales institute Gustave Roussy décembre 2004.

[91] R. Stein-Wexler ; Pediatric Soft Tissue Sarcomas

Seminars in Ultrasound, CT and MRI, Volume 32, Issue 5, October 2011, Pages 470-88.

[92] A. d'Andon et al ; Rhabdomyosarcome Institut de cancérologie Gustave-Roussy 2006.

[93] Masses des tissus mous : biopsie ou chirurgie ? Soft-tissue tumors: biopsy or surgery? H. Ducou le Pointe

Archives de Pédiatrie, Volume 17, Issue 6, June 2010, Pages 715-6.

[94] Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant

Bulletin du Cancer. Volume 89, Numéro 1, 108-12, Janvier 2002, Synthèses.

[95] H. MARTELLI ; les tumeurs mésenchymateuses malignes pédiatrique. Collège hospitalier et universitaire de chirurgie pédiatrique ; DESC de Chirurgie Pédiatrique Session de Mars 2008 – PARIS.

[96] A.d'Andon et al ; les tumeurs du foie Institut de cancérologie Gustave-Roussy. Décembre 2006

[97] Y. Réguerre, B. Lacour, N. André; Tumeurs rares en pédiatrie : particularités épidémiologiques et organisation de leur prise en charge dans le cadre de la Société française des cancers et des leucémies de l'enfant et de l'adolescent (SFCE).