

ANNEE: 2013

THESE N°: 28

**LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DES NEUROBLASTOMES
CHEZ LES NOURRISSONS AGES DE MOINS D'UN AN
(A PROPOS DE 53 CAS)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : 23 Janvier 2013

PAR

Mme. Ghizlane LAACHIR ELGUENNOUNI

Née le 15 Mai 1985 à Tifelt

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Neuroblastome – Nourrisson – Chirurgie – Traitement antiangiogénique –

Diagnostic prénatal.

JURY

Mr. M. N. BENHAMAMOUCH

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Mme. L. CHAT

Professeur de Radiologie

Mme. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

مِثْقَانِكِ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ

أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية 31



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH

1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK

1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI

1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU

1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Mohammed JIDDANE

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Ali BENOMAR

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Yahia CHERRAH

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOU TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie

- | | | |
|-----|-------------------------------|----------------|
| 11. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 12. | Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENSaid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADN AOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologie |

47. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOUHA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOUHA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUIDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad
86. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie

87. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
88. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
89. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
90. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
93. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
95. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
98. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
99. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
100. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
101. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
102. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
103. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
104. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
105. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
106. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
107. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
109. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire
<u>Mars 1994</u>	
110. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
111. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
112. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
114. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
117. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
119. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
120. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
121. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
122. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
123. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie
124. <u>Mars 1995</u>	
125. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
126. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
127. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique

128. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
129. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
130. Pr. BENZAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
131. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
132. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
134. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
135. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
136. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et
Hygiène	
138. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
139. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
140. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
141. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
142. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
143. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
144. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

145. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
146. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
147. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
148. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
149. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
150. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
151. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
152. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
153. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
154. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
155. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
156. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
157. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

158. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
159. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
160. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
161. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
162. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
163. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
164. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
165. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
166. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
167. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
168. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
169. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
170. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
171. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
172. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
173. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
174. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
175. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
176. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

177. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
178. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
179. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
180. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
181. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
182. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
183. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
184. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
185. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

186. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
187. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
188. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

189. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
190. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
191. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
192. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
193. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
194. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie

195. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
196. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
197. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
199. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
200. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
201. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
202. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
203. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
204. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
205. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
206. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
207. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

208. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
209. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
210. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
211. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
212. Pr. BENCHEKROUN Nabiha	Ophtalmologie
213. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
214. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
215. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
216. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
217. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
218. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
219. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
220. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
221. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
222. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
223. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
224. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
225. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
226. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
227. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

228. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
230. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
231. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
232. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
233. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

234. Pr. BENELBARHDADI Imane
235. Pr. BENNANI Rajae
236. Pr. BENOUACHANE Thami
237. Pr. BENYOUSSEF Khalil
238. Pr. BERRADA Rachid
239. Pr. BEZZA Ahmed*
240. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
241. Pr. BOUHOUCHE Rachida
242. Pr. BOUMDIN El Hassane*
243. Pr. CHAT Latifa
244. Pr. CHELLAOUI Mounia
245. Pr. DAALI Mustapha*
246. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
247. Pr. EL HIJRI Ahmed
248. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
249. Pr. EL MADHI Tarik
250. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
251. Pr. EL OUNANI Mohamed
252. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
253. Pr. ETTAIR Said
254. Pr. GAZZAZ Miloudi*
255. Pr. GOURINDA Hassan
256. Pr. HRORA Abdelmalek
257. Pr. KABBAJ Saad
258. Pr. KABIRI EL Hassane*
259. Pr. LAMRANI Moulay Omar
260. Pr. LEKEHAL Brahim
261. Pr. MAHASSIN Fattouma*
262. Pr. MEDARHRI Jalil
263. Pr. MIKDAME Mohammed*
264. Pr. MOHSINE Raouf
265. Pr. NOUINI Yassine
266. Pr. SABBAH Farid
267. Pr. SEFIANI Yasser
268. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

269. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
270. Pr. AMEUR Ahmed *
271. Pr. AMRI Rachida
272. Pr. AOURARH Aziz*
273. Pr. BAMOU Youssef *
274. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
275. Pr. BENZEKRI Laila

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie

276. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
277. Pr. BERNOUSSI Zakiya
278. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
279. Pr. CHOHO Abdelkrim *
280. Pr. CHKIRATE Bouchra
281. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
282. Pr. EL BARNOUSSI Leila
283. Pr. EL HAOURI Mohamed *
284. Pr. EL MANSARI Omar*
285. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
286. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
287. Pr. HADDOUR Leila
288. Pr. HAJJI Zakia
289. Pr. IKEN Ali
290. Pr. ISMAEL Farid
291. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
292. Pr. KRIOUILE Yamina
293. Pr. LAGHMARI Mina
294. Pr. MABROUK Hfid*
295. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
296. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
297. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
298. Pr. OUJILAL Abdelilah
299. Pr. RACHID Khalid *
300. Pr. RAISS Mohamed
301. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
302. Pr. RHOU Hakima
303. Pr. SIAH Samir *
304. Pr. THIMOU Amal
305. Pr. ZENTAR Aziz*

Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

306. Pr. ABDELLAH El Hassan
307. Pr. AMRANI Mariam
308. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
309. Pr. BENKIRANE Ahmed*
310. Pr. BENRAMDANE Larbi*
311. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
312. Pr. BOULAADAS Malik
313. Pr. BOURAZZA Ahmed*
314. Pr. CHAGAR Belkacem*
315. Pr. CHERRADI Nadia
316. Pr. EL FENNI Jamal*

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie

317. Pr. EL HANCHI ZAKI
318. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
319. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
320. Pr. HACHI Hafid
321. Pr. JABOUIRIK Fatima
322. Pr. KARMANE Abdelouahed
323. Pr. KHABOUZE Samira
324. Pr. KHARMAZ Mohamed
325. Pr. LEZREK Mohammed*
326. Pr. MOUGHIL Said
327. Pr. NAOUMI Asmae*
328. Pr. SASSENOU ISMAIL*
329. Pr. TARIB Abdelilah*
330. Pr. TIJAMI Fouad
331. Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

332. Pr. ABBASSI Abdellah
333. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
334. Pr. ALAOUUI Ahmed Essaid
335. Pr. ALLALI Fadoua
336. Pr. AMAZOUZI Abdellah
337. Pr. AZIZ Noureddine*
338. Pr. BAHIRI Rachid
339. Pr. BARKAT Amina
340. Pr. BENHALIMA Hanane
341. Pr. BENHARBIT Mohamed
342. Pr. BENYASS Aatif
343. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
344. Pr. BOUKLATA Salwa
345. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
346. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
347. Pr. EL HAMZAOUUI Sakina
348. Pr. HAJJI Leila
349. Pr. HESSISSEN Leila
350. Pr. JIDAL Mohamed*
351. Pr. KARIM Abdelouahed
352. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
353. Pr. LAAROUSSI Mohamed
354. Pr. LYAGOUBI Mohammed
355. Pr. NIAMANE Radouane*
356. Pr. RAGALA Abdelhak
357. Pr. SBIHI Souad
358. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
359. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
401. Pr. AKJOUJ Said*
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
404. Pr. BENCHEIKH Razika
405 Pr. BIYI Abdelhamid*
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual
452. Pr. OUANASS Abderrazzak
453. Pr. SAFI Soumaya*
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
431. Pr. SEFIANI Sana
432. Pr. SOUALHI Mouna
434. Pr. TELLAL Saida*
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
439. Pr. BAITE Abdelouahed *
440. Pr. TOUATI Zakia
441. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Rhumatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Anesthésier réanimation
Anesthésie réanimation
Anesthésie réanimation
Cardiologie
Biochimie

442. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
443. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
450. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
451. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
452. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
459. Pr. MRANI Saad *	Virologie
460. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
461. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
470. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
471. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
478. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
479. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
480. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
481. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
482. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
483. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

484. Pr TAHIRI My El Hassan*
485. Pr ZOUBIR Mohamed*

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
487. Pr. AZENDOUR Hicham *
488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
490. Pr. OUKERRAJ Latifa
491. Pr. LAMSAOURI Jamal *
492. Pr. MARMADE Lahcen
493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *
494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
495. Pr. BOUNAIM Ahmed *
496. Pr. EL MALKI Hadj Omar
497. Pr. MSSROURI Rahal
498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *
499. Pr. BOUI Mohammed *
500. Pr. KABBAJ Nawal
501. Pr. FATHI Khalid
502. Pr. MESSAOUDI Nezha *
503. Pr. CHAKOUR Mohammed *
504. Pr. DOGHMI Kamal *
505. Pr. ABOUZAHIR Ali *
506. Pr. ENNIBI Khalid *
507. Pr. EL OUENNASS Mostapha
508. Pr. ZOUHAIR Said*
509. Pr. L'kassimi Hachemi*
510. Pr. AKHADDAR Ali *
511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
512. Pr. AGADR Aomar *
513. Pr. KARBOUBI Lamya
514. Pr. MESKINI Toufik
515. Pr. KABIRI Meryem
516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
517. Pr. BASSOU Driss *
518. Pr. ALLALI Nazik
519. Pr. NASSAR Ittimade
520. Pr. HASSIKOU Hasna *
521. Pr. AMINE Bouchra
522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
523. Pr. KADI Said *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
525. Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
526. Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
527 Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
528. Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
530. Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
531. Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
532. Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
533. Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
534. Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
536. Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
538. Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
539. Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
540. Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
541. Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
542 .Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
544 .Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
545. Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

*** *Enseignants Militaires***

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M ^{ed}	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique



Dédicaces





A mes très chers Parents

LAACHIR BENAÏSSA ET NAJATE LABDI

Aucun mot ne serait assez éloquent pour exprimer tout l'amour et toute la gratitude que j'éprouve à votre égard.

Je ne remercierai jamais assez le bon Dieu de m'avoir permis d'avoir les meilleurs parents qui puissent exister.

Ce travail concrétise l'aboutissement de vos efforts, de vos prières et de votre soutien constant et inconditionnel.

Vous êtes les piliers de ma vie.

Que dieu vous accorde santé et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.





A mon tendre et adorable epoux
ELGUNNOUNI MOUNIR

Aucun mot ne semble exprimer mes sentiments les plus
Profonds envers toi.

En témoignage de mon amour, de mon respect, de mon admiration
et de ma grande affection. Je te prie de trouver

dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère
attachement.

Je te remercie pour ton aide et ton soutien, merci encore une fois.

Que Dieu te garde mon chéri.





A Mon Très Cher Petit

Poussin Elguennouni Omar :

*C'est à toi mon adorable ange, ma
joie, mon petit trésor que maman
dédie ce travail pour te dire que
tu resteras pour toujours le rayon
du soleil qui égaye ma vie.*

*Je t 'aime mon bébé et je te
souhaite tous le bonheur du monde.*

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur





*A ma très chère sœur Zineb
et mes frères Mohamed,*

Youssef et Haddi

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude
et ma profonde reconnaissance et mon amour.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect
et mon amour éternel.*





A mes beaux Parents

A mes beaux frères et ma belle soeur

*Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts,
et pour toute la gentillesse dont vous faites part à mon égard.*

*J'ai eu le plaisir et la chance
d'avoir une deuxième famille formidable.*





*A mon cher oncle Dr. Kamal Ismail
et ma chère tante Amina*

*Veillez trouver dans ce modeste travail
L'expression de mon affection la plus sincère*

A la mémoire de mes grands Parents

*Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.
J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.
Vous êtes dans mon cœur.*





A mes très chers amies :

Naima Bekkali, Israa, Cherif,

Meriem, Naoual, Saja, Zehor, Fadoua,

Rania, Wissal....

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.*

.





A ceux qui me sont les plus chers

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragée

Je dédie cette thèse

A toutes les personnes malades et qui souffrent

Que Dieu vous garde et vous accorde des jours meilleurs.





Remerciements





À notre maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur
BENHMAMOUCH MOHAMED NAJIB
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veuillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre grande gratitude.





*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur MOUNIR KISSRA
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique*

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse. Pour les efforts inlassables que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail.

Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.





A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur KHATTAB MOHAMMED
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Vous nous faites un immense plaisir en acceptant de juger notre thèse.

Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes notre admiration à la valeur de votre compétence, votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude, de respect et d'admiration les plus sincères





A notre maître et juge de thèse
Madame Le Professeur CHATLATIFA
Professeur agrégé de radiologie

Nous sommes très émus par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.

Nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse.

Trouvez ici, cher maître, le témoignage de notre gratitude et nos respectueux sentiments.





A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur LAMALMI NAJAT

Professeur d'anatomie pathologique

*Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de
votre accueil.*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant de juger notre travail.*

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.





*A tous qui m'ont aidé lors de la réalisation
de ce travail et particulièrement Pr Kili Amina*

*Veillez accepter mes sincères remerciements de même que le
témoignage de mon profond respect.*



Sommaire

I.INTRODUCTION	2
II .RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	6
III. MATERIELS ET METHODES	8
III. RESULTATS	12
III.1 Caractéristiques des patients	12
III.1.3 Répartition géographique	14
III.1.4 La localisation	15
III.1.5 La Clinique	17
III.1.6 Les Moyens diagnostiques.....	20
A.1. La radiographie conventionnelle du thorax face et profil.....	20
A.2. L'échographie	21
A.3. La tomodensitométrie (TDM).....	23
A.4. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	27
A.7. La scintigraphie à la MIBG	28
-Le dosage des métabolites urinaires des catécholamines :.....	29
-Lactate déshydrogénase(LDH)	29
-Le myélogramme	29
III.2 Traitements.....	32
III.4 Evolution pronostic	35
III.5 Tableaux récapitulatifs des observations des malades	38

IV. DISCUSSION.....	44
IV. 1 Epidémiologie	44
IV.2 Diagnostic	46
IV.2.1 Symptomatologie clinique	46
IV.2.2 Les données de l'examen para clinique.....	51
IV.2.2.A Marqueurs biologiques	51
IV.2.2.B Apport de l'imagerie à l'étape diagnostique	55
B.1. La radiologie conventionnelle	55
B.1.1. La radio thorax :	55
B.1.2. L'abdomen sans préparation.....	55
B.1 3. Les autres clichés standards	56
B.2. L'échographie	56
B.1.3. La tomodensitométrie (TDM)	58
B.1.4. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	62
B.1.5. L'imagerie isotopique.....	66
- La scintigraphie à la MIBG	66
-La Scintigraphie osseuse au Technétium.	66
B.2. Apport de l'imagerie dans la surveillance.....	67
IV.2.2. C Données anatomo-pathologiques	69
IV.2.2.D Marqueurs génétiques et moléculaires	73
IV.3 Prise en charge de la maladie initiale	77
IV.3.1 Le traitement chirurgical.....	77
IV.3.2 Place de la vidéo-chirurgie :	91

IV.3.3 Radiothérapie	92
IV.3. 4 L'immunothérapie :.....	93
IV.4 Le neuroblastomestade 4S:.....	97
IV.5 Classification pronostique	102
V. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.	111
V.1 Mécanismes d'angiogenese dans le neuroblastome	113
V.2 Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome	115
V.3 Traitements antiangiogéniques dans le neuroblastome.....	117
VI.LE DIAGNOSTIC ANTENATAL ET NEONATAL	130
VII. INTERET DU DEPISTAGE DU NEUROBLASTOME.....	137
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	144
RESUMES	148
REFERENCES.....	152

La liste des abréviations

NB	: Neuroblastome
GN	: Ganglioneurome
GNB	: Ganglioneuroblastome
PDV	: perdue de vue
LDH	: Lactate deshydrogenase
COG	: Children's Oncology Group
TDM	: tomensitométrie
IRM	: Imagerie par resonance magnetique
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine
CO	: Cyclophosphamide_Vincristine
CADO	: Cyclophosphamide_Adriamycine_Vincristine
VP16	: EtoposideVP16
CARBO	: Carboplatine
DOPA	: Dopamine
EFS	: Survie sans évènement
EPO	:Erythropeitine
ADP	: Adenopathie

VCI	: Veine cave inferieure
SFOP	: Société Française d'Oncologie Pédiatrique
HVA	: Acides homovanillique
VMA	: Acide vanylmandélique
INPC	: International Neuroblastoma Pathology Classification
INRC	: International Neuroblastoma Response Criteria
INRGSS	: International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	: International Neuroblastoma Staging System
MKI	: Mitosis-Karyorrhexis Index / Index mitose-caryorrexie
MR	: Mixed Response / Réponse mixte au traitement
EFS	: Survie sans evenement
NGF	: Neuronal growth factor
CSH	: Cellules Souches Hématopoïétiques.
CIVD	: La coagulation intravasculaire disséminée
CRO	: Compte rendu opératoire
CRH	: Compte rendu Histologique
CVC	: Circulation veineuse controlaterale
OMI	: odemes des membres inférieurs

Liste des figures

Figure 1. Formation de la crête neurale.

Figure 2 : Répartition des patients ayant un neuroblastome selon l'âge de survenue

Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 4 : Répartition géographique des patients.

Figure 5 : Différentes localisations du neuroblastome

Figure 6: NB métastatique, exophtalmie (photo du patient de Service d'Hémo-oncologie pédiatrique)

Figure 7: NB métastatique, ecchymose sous palpebrale (photo du patient Service d'Hémo-oncologie pédiatrique)

Figure 8: NB métastatique, nodules sous cutanée (photo du patient Service d'Hémo-oncologie pédiatrique)

Figure 9 : THORAX FACE : opacité en projection hilare droite

Figure 10: Echographie abdominale montrant un neuroblastome surrénalien gauche.

Figure 11: Echographie abdominale montrant des nodules hépatiques métastatiques

Figure 12 : Neuroblastome surrénalien bilatéral.

Figure 13: Neuroblastome médiastinal postérieur et moyen. Zones de nécrose. Refoulement vasculaire.

Figure 14 : Neuroblastome surrénalien gauche avec remaniement nécrotique important englobant le pédicule rénal gauche et s'étendant vers le mésentère.

Figure 15: Volumineuses masses pelviennes renfermant des zones de nécroses et peu de calcifications.

Figure 16 : Processus tissulaire médiastinal supérieur dépassant la ligne médiane sans calcifications. Englobant la crosse aortique. Avec atélectasie et épanchement pleural.

Figure 17 : Métastases hépatiques.

Figure 18 : IRM, cliché en pondération T1 (avec injection de contraste) montre une masse latéro-thoracique droite.

Figure 19 : Scintigraphie à la MIBG, incidence antéro-postérieure. Neuroblastome stade 4. Fixations squelettiques multifocales.

Figure 20: Diagnostic histologique du Neuroblastome : petites cellules rondes. [15]

Figure 21 : Répartition des patients selon la classification d'EVANS.

Figure 22 : Répartition des patients selon la classification INSS

Figure 23 : Evaluation de la réponse aux traitements selon INRC.

Figure 24 : Schéma simplifié de la biosynthèse des catécholamines [30].

Figure 25 : IRM, coupe axiale, pondéré T1 après injection de gadolinium. Tumeur retro-péritonéale avec extension intra-canalair [24]

Figure 26 : Tomodensitométrie abdominale. Coupe axiale passant par les reins après injection de produit de contraste : volumineuse masse rétro péritonéale (flèche), hétérogène, siège d'une plage de nécrose et décollant les gros vaisseaux [25]

Figure 27: IRM, en coupe coronale, caractéristique de neuroblastome en sablier [28]

Figure 28 : Scanner crânien avec injection en iv de produit de contraste. Ostéolyse de la paroi orbitaire externe gauche avec tuméfaction péri osseuse [31]

Figure 29 : Tomodensitométrie abdominopelvienne. Reconstruction coronale en fenêtre osseuse : lyse osseuse étendue intéressant le rachis, le bassin et les extrémités supérieures des fémurs. [26]

Figure 30 : L' IRM médullaire lombosacrée, NB paravertébrale gauche s avec une extension en sablier

Figure 31: Imagerie par résonance magnétique du thorax. Coupe coronale postérieure en séquence spin-écho T1 après injection de gadolinium : volumineuse masse médiastinale postérieure [24] .

Figure 32: Imagerie par résonance magnétique du thorax. Coupe axiale en séquence spin écho T2 : volumineuse masse médiastinale [24]

Figure 33: Imagerie par résonance magnétique des extrémités inférieures des fémurs. [42].

Figure 34. Classification des neuroblastomes en histologie favorable ou non favorable selon les différents critères de l'INPC [49].

Figure 35: INPC, International Neuroblastoma Pathology Classification [71, 72] .

Figure 36 : Vue opératoire montre une dissection vasculaire après ablation de la tumeur. (De Chirurgie Volume 139, Pages 109-114)

Figure 37 : Approche opératoire en utilisant l'incision transmanubrial. (De Chirurgie Volume 139, Pages 109-114)

Figure 38 : L'échographie(A) et le scanner abdominal(B) montrent un neuroblastome surrénalien gauche (M) avec hépatomégalie métastatique :

Figure 39. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome.

Fig.40 : Échographie chez un nouveau-né âgé de 5 jours, montrant une lésion kystique de la surrénale gauche

Fig. 41 : Échographie fœtale à 35 SA mettant en évidence une lésion kystique surrénale gauche avec présence d'une végétation.

Figure 42 : Diagnostic prénatal d'un neuroblastome surrénalien avec métastase pulmonaire.

Liste des tableaux

Tableau1 : Répartition des patients ayant un neuroblastome selon l'âge de survenue

Tableau2 : Répartition géographique des patients.

Tableau 3 : la localisation de la tumeur

Tableau 4 : Schéma décisionnel pour le choix de la stratégie thérapeutique des neuroblastomes

Tableau 5 : Classification d'Evans

Tableau 6 : Classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS)
[126]

Tableau 7: Classification TNM

Tableau 8 : Classification de « pediatric oncology group »POG

Tableau 9. Caractéristiques des cinq patients présentant un neuroblastome de diagnostic prénatal

Tableau 10 : Traitement, stade et évolution des cinq patients présentant un neuroblastome de diagnostic prénatal : âge lors de la chirurgie ; Stade : selon la classification INSS.



Introduction



I.INTRODUCTION

Le neuroblastome est au second rang des tumeurs solides de l'enfant les plus fréquentes, après les tumeurs du système nerveux central.

Cependant c'est la tumeur maligne la plus fréquente chez le nourrisson. Il survient dans 90 % des cas avant l'âge de 5 ans et dans 30 % des cas avant l'âge d'un an [1].

Les tumeurs néonatales malignes sont rares, représentant de 1,7 à 2 % des tumeurs malignes de l'enfant [2,3]. Le neuroblastome représente 45 à 68 % des tumeurs solides malignes en période néonatale [2, 3, 4, 6,7].

C'est une tumeur maligne embryonnaire du petit enfant, retrouvée dans environ 10% des tumeurs diagnostiquées avant l'âge de 15 ans et développée à partir des cellules dérivées de la crête neurale. Il s'agit d'une tumeur du système nerveux sympathique.

La tumeur primitive peut se situer tout au long du système nerveux sympathique, et dans 65 à 70 % des cas, elle se trouve dans l'abdomen, le plus souvent au niveau de la glande surrénale. La tumeur primitive peut également se situer au niveau du thorax (17 à 30 % des cas), du cou ou du pelvis (5 à 10 % des cas) [5].

Les neuroblastomes présentent une grande hétérogénéité clinique, histologique et génétique allant de la tumeur pouvant être bénigne à une maladie presque incurable. Cette apparence d'hétérogénéité cache en fait de nombreuses pathologies ayant de diverses caractéristiques moléculaires.

Chez les nourrissons, certains neuroblastomes au stade métastatique (en particulier des métastases hépatiques, médullaires ou cutanées) peuvent régresser spontanément et/ou se différencier en leur homologue bénin, le ganglioneurome mature.

Sa prise en charge actuelle se base sur la chirurgie qu'elle soit complète ou non, avant ou après une chimiothérapie et une radiothérapie, en plus du traitement par des agents différenciants (Ac rétinoïque) et la greffe des cellules souches autologues.

La notion d'opérabilité est un élément majeur dans le choix de la stratégie thérapeutique du neuroblastome. Les neuroblastomes localisés de stade limité peuvent être traités par la chirurgie seule. Par contre, à un stade plus avancé, un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie conventionnelle permet d'augmenter les chances d'exérèse complète et de diminuer les complications chirurgicales. Dans les neuroblastomes 4S où la chirurgie n'a probablement qu'un rôle marginal, on peut comprendre qu'une tentative d'exérèse ne soit recommandée qu'en l'absence des risques opératoires majeurs.

Ce travail apporte un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge de cette tumeur maligne complexe : Si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse semble importante, peut-on mettre les bénéfices d'une exérèse complète en balance avec les risques de complications et de séquelles post-opératoires ?

La question de ces séquelles se pose d'autant plus qu'il s'agit de tumeurs localisées, survenant chez des nourrissons chez lesquels on connaît les possibilités de régression ou de maturation spontanée de la tumeur. Dans ce sous-groupe, l'excellente survie conduit à élaborer des stratégies de désescalade thérapeutique dans lesquelles la chirurgie a un rôle non négligeable. La réduction de la toxicité du traitement passe aussi par une diminution du poids de la chirurgie, et le développement de techniques innovantes est un élément qui y participe.

Le but de notre travail est d'insister sur l'importance des moyens de diagnostic précoce et la prise en charge adéquate de cette pathologie réputé d'être de bon pronostic à l'âge du nourrisson.



Rappel embryologique



II .RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Le neuroblastome est une tumeur originaire de la crête neurale.

Au 19^{ème} jour du développement embryonnaire, l'ectoderme se transforme en tube neural primitif. Quelques jours plus tard, des amas cellulaires se détachent du tube neural lorsqu'il se replie sur lui-même et représenteront la future crête neurale (figure 1). Ces cellules ont un grand potentiel migratoire et vont donc migrer vers de nombreux endroits du corps afin de donner naissance au système nerveux périphérique, c'est-à-dire les neurones et les cellules gliales des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et sensoriel, ainsi qu'à certaines cellules non neuronales en périphérie du système nerveux telles les cellules de Schwann.

Les cellules de la crête neurale sont initialement des cellules souches pluripotentes, mais leur potentiel de différenciation se restreint avec le développement. Elles peuvent demeurer indifférenciées, elles sont alors appelées neuroblastes, ou se différencier en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann; elles sont alors considérées matures. Des cellules immatures imitant un neuroblastome d'un point de vue histologique peuvent être retrouvées dans les glandes surrénales de tous les fœtus normaux et chez quelques nouveau-nés (fréquence estimée à 1/250) qui décèdent d'une autre cause. Toutefois, ces tumeurs in situ ont tendance à régresser spontanément.

Les cellules de la crête neurale peuvent subir une transformation maligne; il s'agit alors de tumeurs neuroblastiques, qui comprennent les tumeurs des ganglions du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale. Certaines caractéristiques communes se retrouvent dans la famille des tumeurs neuroblastiques : la différenciation spontanée ou induite par thérapie des neuroblastes primitifs en éléments matures, la possibilité de régression spontanée et un vaste éventail de comportements cliniques et de pronostics.

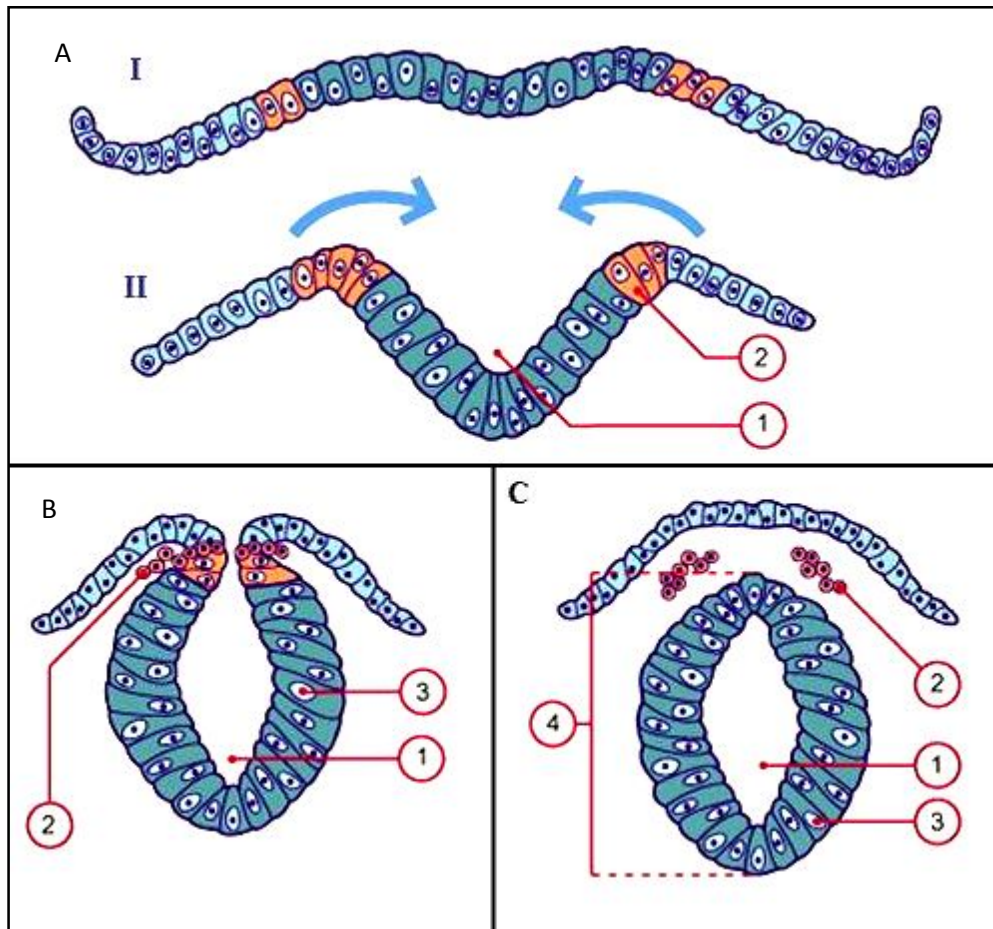


Figure 1. Formation de la crête neurale.

Lors du développement embryonnaire, la plaque neurale (AI) se replie sur elle-même (AII), les flèches en indiquent le sens. Il y a alors formation de la gouttière neurale (1) et les cellules orange (2), constituant les cellules de la crête neurale en devenir, commencent à se détacher (B, 2) du neuro-épithélium (B, 3). La gouttière neurale devient alors le canal épendymaire (C, 1), alors que le tube neural est formé (C, 4) et que les cellules de la crête neurale sont prêtes à migrer (C, 2) [8]

III. MATERIELS ET METHODES

Notre travail se base sur une étude rétrospective regroupant des patients pris en charge au Service de la Chirurgie A Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants du CHU IBN SINA de Rabat, en collaboration avec le Service d'Hémo-oncologie pédiatrique du même Hôpital.

Notre série s'étale sur une période de 11 ans allant de janvier 2000 au mois de décembre 2011. Nous avons retenu 53 dossiers de nourrissons âgés de moins d'un an suivis pour neuroblastome.

Les dossiers médicaux de chaque patient ont été consultés et nous avons recueilli différentes informations concernant l'âge des patients, le sexe, les signes cliniques, le stade de la maladie selon l'INSS, les moyens de diagnostic et enfin les différents moyens thérapeutiques et les résultats obtenus.

Les moyens de diagnostic :

✚ Le diagnostic du neuroblastome nécessite formellement le dosage des métabolites urinaires des catécholamines (HVA, VMA et Dopamine).

✚ Le bilan locorégional est réalisé par la radiologie:

La tumeur est évaluée par une radiographie conventionnelle de face et de profil du thorax (pour les localisations thoraciques), une échographie et un examen tomodensitométrique ou par résonance magnétique (IRM).

Au terme de ce bilan nous précisons les rapports avec les structures vasculaires et viscérales, l'atteinte ou le dépassement de la ligne médiane, l'extension intra-abdominale et l'existence d'un prolongement intracanalair « en sablier ».

✚ Le bilan d'extension comporte une scintigraphie à la MIBG à la recherche de métastases osseuses, un myélogramme et une biopsie ostéomédullaire pour évaluer l'envahissement ostéomédullaire et une échographie abdominale pour rechercher des métastases hépatiques.

✚ Le diagnostic du neuroblastome doit être systématiquement confirmé par l'histologie (à l'examen anatomopathologique de la pièce en cas de chirurgie première ou après biopsie).

La recherche de l'amplification de l'oncogène N-myc était recommandée voire nécessaire dans certains cas mais malheureusement non réalisée car c'est un examen très onéreux.

Les moyens thérapeutiques :

🏥 La chirurgie : La concertation entre chirurgiens-pédiatres, oncologues et radiologues vise à établir l'opérabilité de la lésion, sur la base d'une évaluation du tableau clinique et du bilan d'imagerie. Toute tumeur dont on pouvait prévoir que l'exérèse serait macroscopiquement incomplète en raison de sa taille, sa structure, sa localisation (tumeur médiane, tumeur en sablier) ou de ses rapports vasculaires était

réputée inopérable; elle doit bénéficier d'une chimiothérapie pré-opératoire. Les comptes-rendus opératoires sont rédigés de façon détaillée, mentionnant les constatations per-opératoires concernant l'extension loco-régionale, l'examen du lit tumoral et la réalisation ou non de la biopsie ganglionnaire.

■ Le stade post-chirurgical de la maladie, prenant en compte la qualité de l'exérèse et l'envahissement ganglionnaire à l'analyse histologique, est défini selon l'INSS.

■ La chimiothérapie : est un pilier fondamental du traitement du neuroblastome. Plusieurs combinaisons de drogues sont utilisées, à savoir:

- Cyclophosphamide Vincristine (CO).
- Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine (CADO).
- Etoposide Cisplatine (VP16 Cisplatine).
- Etoposide Carboplatine (VP16 Carbo).

Tous les enfants ayant un neuroblastome localisé inopérable ont reçu soit 2 cures de CO soit 2 cycles de CADO VP16 cisplatine ou CADO VP16 Carboplatine, avant la chirurgie d'exérèse, au maximum 4 cures de chaque combinaison étaient administrées. Le délai entre la première et la deuxième cure était de 21 jours (sauf 28 jours pour la combinaison CADO VP16 Cisplatine ou Carboplatine).

Une chimiothérapie adjuvante était indiquée en cas présence d'un résidu tumoral et/ou d'un envahissement ganglionnaire. En cas de résidu macroscopique persistant après chimiothérapie, une deuxième intervention est recommandée (second-look).

L'évaluation de la réponse au traitement était fondée sur l'étude des variations du volume tumoral, selon les règles de L'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) :

- Réponse complète (RC) : Disparition de toute cible tumorale,
- Bonne réponse partielle (BRP) : Diminution du volume de la tumeur primitive > 90%,
- Réponse mixte (RM) : Diminution du volume de la tumeur primitive > 50%,
- Non réponse (NR) : Diminution du volume de la tumeur primitive < 50% ou progression < 25%, pas d'apparition de nouvelles lésions,

Maladie progressive (MP) : Augmentation du volume tumoral > 25% ou apparition de nouvelles lésions.

III. RESULTATS

III.1 Caractéristiques des patients :

III.1.1 Âge :

Notre étude a concerné 53 patients âgés de moins d'un an. Le neuroblastome néonatal représente 5,6% de nos malades, soit 3 cas. On constate un pic d'âge de survenue entre 7 et 8 mois (17cas soit 32%).

Âge (Mois)	Nombre	Pourcentage
1	3	5,6%
2	5	9,5%
3	5	9,5%
4	5	9,5%
5	4	7,5%
6	3	5,6%
7	8	15%
8	9	16,9%
9	4	7,5%
10	5	9,5%
11	2	3,7%

Tableau1 : Répartition des patients ayant un neuroblastome selon l'âge de survenue

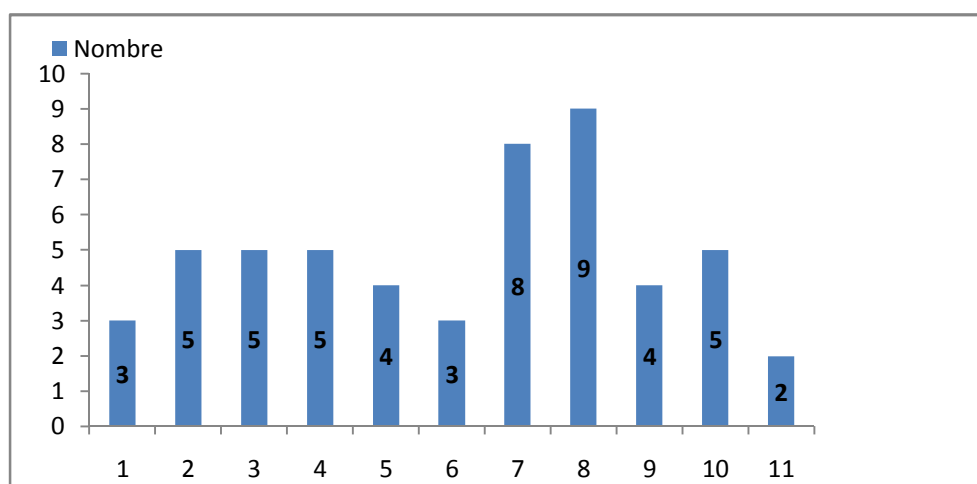


Figure 2 : Répartition des patients ayant un neuroblastome selon l'âge de survenue

III.1.2 Sexe :

Sur nos 53 patients, le nombre de filles est de 22 ce qui correspond à 42% des cas et celui des garçons est de 31 soit 58%. Ce qui montre une prédominance masculine des cas étudiés, soit un sexe ratio de 1,40.

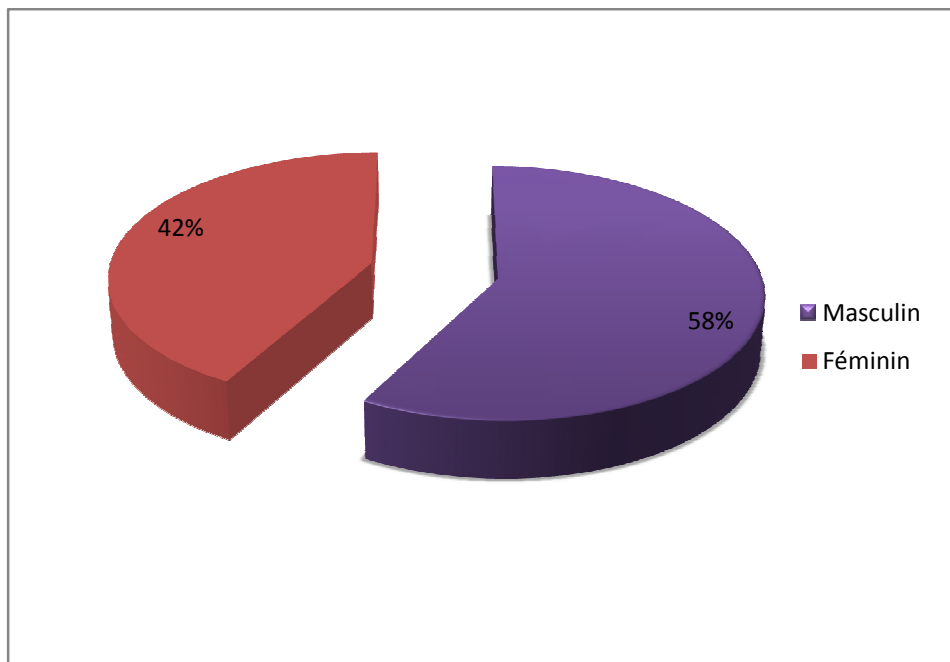


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

III.1.3 Répartition géographique :

REGIONS	Nombre de cas	Pourcentage
Rabat Salé Zemmour Zaïr	15	30%
Meknès Tafilalt	11	22%
Oriental	6	12%
Tanger Tétouane	5	10%
Hoceima Taza Taounat	4	8%
Gharb Chrarda Benihssen	4	8%
Chaouia Ouardigha	3	6%
Marrakech Tansift Haouz	2	4%

Tableau2 : Répartition géographique des patients.

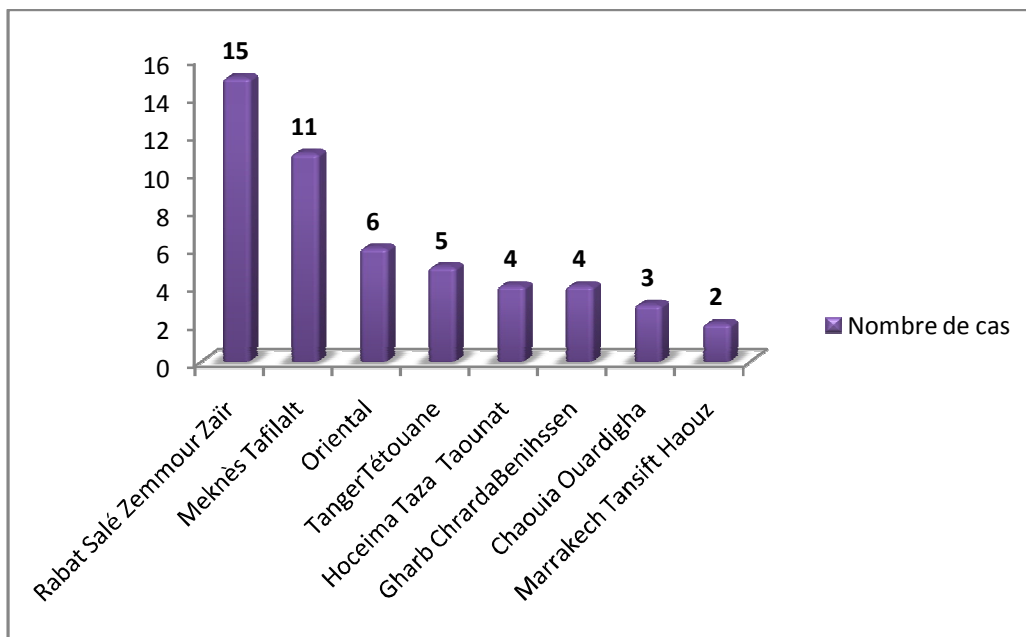


Figure 4 : Répartition géographique des patients.

D'après le diagramme et le tableau ci-dessus, on note que la majorité de nos patients sont en provenance de tout le Royaume du Maroc, avec un pic de 30% au niveau de la capitale.

III.1.4 La localisation :

La localisation de la tumeur est détaillée dans le tableau suivant :

Localisation	Site de la tumeur	Nombre de cas
Cervicale	Cervicale droite	1
	Cervicale gauche	2
Thoracique	Médiastin supérieur	1
	Médiastin antérieur	2
	Médiastin postérieur	4
	Extension locorégionale (cervicale, intracanaulaire, pelvienne)	4
	Avec métastases	4
	Sans métastases	5
Abdomino-pelvienne.	Surrénalienne gauche	14
	Surrénalienne droite	12
	Surrénalienne bilatérale	2
	Rétro-péritoine	11
	Pelvienne	4
	Extension locorégionale (foie, rein, vaisseaux, médiastin, poumon, cerveau)	20
	Avec métastases (Os, Moelle osseuse, Cutanée, Ganglion)	12
	Sans métastases	7

Tableau 3 : la localisation de la tumeur

On constate que le site primaire de la tumeur est abdominal dans 73,5 % des cas soit 39 patients, notamment surrénalien dans 34% des cas, suivi par les autres sites thoraciques (13,5 %), pelviens (7,5%), cervicaux (5,5 %).

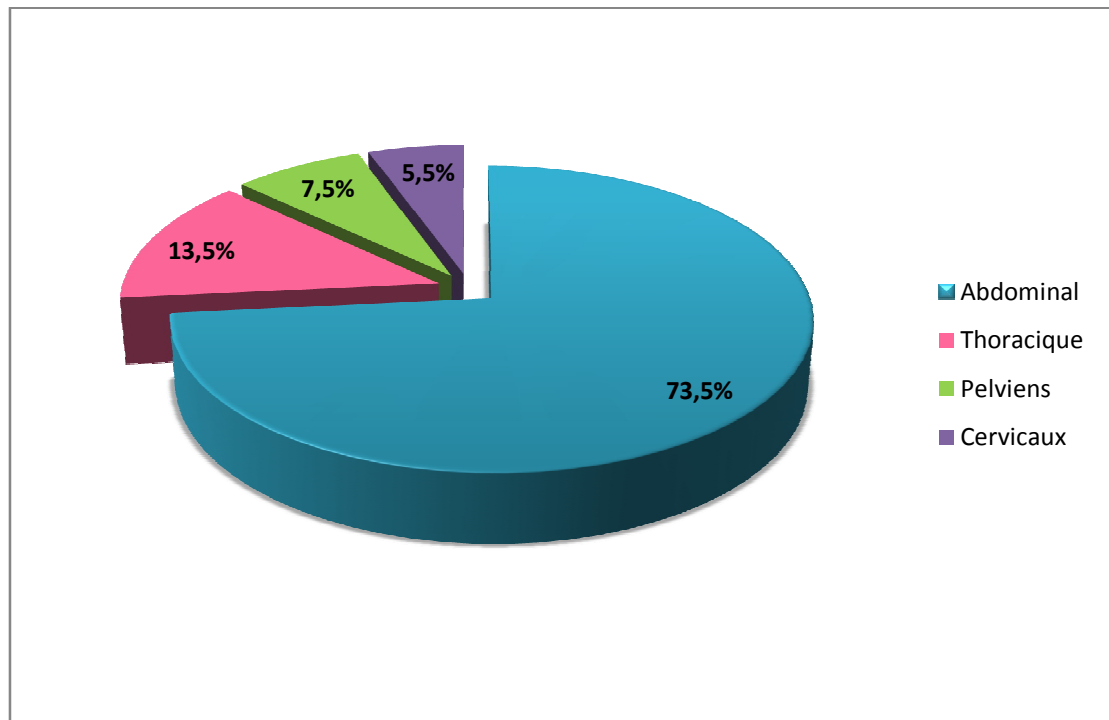


Figure 5 : Différentes localisations du neuroblastome

On constate que la localisation primitive de la tumeur est abdominale dans 72,6% des cas, soit 39 patients, suivie de la localisation thoracique (13,2%) et pelvienne (7,5%). Alors que la localisation cervicale arrive en dernière position chez seulement 5,7% des cas.

III.1.5 La Clinique

❖ Le siège cervical :

Dans notre série, l'examen clinique a révélé la présence d'une tuméfaction latéro-cervicale postérieure unilatérale visible et palpable chez trois patients, associée à un syndrome de Claude Bernard Horner chez un seul cas.

❖ Le siège thoracique :

Dans notre étude, le mode de révélation le plus fréquent (75% des cas) était la symptomatologie respiratoire (toux persistante, dyspnée respiratoire, dyspnée laryngée) résistante au traitement habituel.

❖ Sièges abdominal

L'examen clinique de nos patients a révélé la présence d'une masse abdominale, dure, bosselée, fixée, et indolore, chez 60% des cas, associée à une énorme hépatomégalie dans 35% des cas.

❖ Le siège pelvien

Chez 5% de nos malades, la symptomatologie était dominée par des signes de compression des organes de voisinage :

- Compression vésicale : rétention urinaire (un seul cas).
- Compression rectale : constipation progressive (1 seul cas).
- Obstacle à la circulation du retour veino-lymphatique : œdèmes des membres inférieurs avec une circulation controlatérale (deux cas).

Chez 9% de nos cas, soit 5 malades le diagnostic a été évoqué devant l'installation brutale d'une paraplégie.

Le Syndrome de Hutchinson : ecchymose péri orbitaire avec exophtalmie en rapport avec des métastases osseuses orbitaires, il a été observé chez 4 patients, soit 7,5% de nos cas.

Des métastases sous-cutanées sous forme de nodules bleutés enchâssés dans le derme ont été retrouvées chez 5 malades, soit 9% de nos cas.

Le syndrome de Claude Bernard Horner (caractérisé par un ptosis, un myosis, une énophtalmie ainsi qu'une vasodilatation et une absence de sudation localisée) et le syndrome oculo-cérébello-myoclonique ont été observés chez 4% de nos malades.

Les signes fonctionnels digestifs, liés à la sécrétion du peptide intestinal vasoactif (VIP), se manifestent par une diarrhée motrice rebelle ; retrouvés chez un seul cas.



Figure 6: NB métastatique, exophtalmie



Figure 7 : NB métastatique, ecchymose palpébrale



Figure 8 : Métastases cutanées du neuroblastome

III.1.6 Les Moyens diagnostiques

III.1.6.A La radiologie

A.1. La radiographie conventionnelle du thorax face et profil

Dans notre série, tous nos malades ont bénéficié d'une radiographie thoracique et nous avons constaté les anomalies à type de :

- masse pulmonaire (2cas)
- masse médiastinale (7cas)
- masse pleurale (1 seul cas)



Figure 9 : THORAX FACE : opacité en projection hilare droite

A.2. L'échographie

❖ L'échographie cervicale :

Elle a été réalisée chez 3 cas de nos patients, l'aspect échographique était celui d'un processus lésionnel tissulaire latéro-cervical (à gauche deux cas ; et à droite : un seul cas). Cet aspect se décrit comme échogène, hétérogène, renfermant des zones hyperéchogènes (en rapport avec des calcifications). Le diamètre de la tumeur variait entre 2,5 cm et 4,5 cm et ne dépassait pas 5cm.

❖ L'Echographie thoracique :

Elle a été réalisée chez 7 des patients, soit 13% de nos cas. L'aspect échographique était celui d'une masse tissulaire bien limitée échogène et hétérogène avec une localisation à droite dans 2 cas, une localisation à gauche chez 2 patients, et une localisation médiane chez 3 patients. La présence de calcifications a été retrouvée chez 30% des cas. Concernant le volume de la masse, 50% des tumeurs dépassaient 5 cm et le reste variait entre 3 et 5 cm.

❖ L'Echographie abdominopelvienne

Elle a été réalisée chez 45 malades, soit 85% de nos cas. L'aspect échographique était celui d'une masse tissulaire bien limitée échogène et hétérogène avec 11 localisations médianes, 14 à gauche, 12 à droite et 2 bilatérales, des calcifications caractéristiques ont été retrouvées chez 20 cas; quant au volume de la masse, le diamètre moyen dépassait 6 cm chez la moitié des cas, et se situait entre 2 et 6 cm chez l'autre moitié.

15% de l'ensemble des masses dépassait la ligne médiane.

Une hépatomégalie homogène a été retrouvée dans 2 cas et hétérogène truffée de nodules intra-hépatiques dans 13 cas.

L'échographie pelvienne a montré un processus lésionnel rétro-vésical chez 2 patient, soit 4% de nos cas. Ce processus est d'échostructure hypoéchogène, hétérogène, bien limité, mesurant entre 6 et 7 cm et renfermant des calcifications typiques.

Chez un seul patient, le diagnostic a été fait sur une échographie obstétricale du troisième trimestre.



Figure 10: Echographie abdominale montrant un neuroblastome surrénalien gauche.



Figure 11: Echographie abdominale montrant des nodules hépatiques métastatiques

A.3. La tomodensitométrie (TDM) :

Dans notre série, la TDM cervicale a été réalisée chez deux patients, elle a montré une image tissulaire cervicale, qui se rehausse de manière hétérogène après l'injection du produit de contraste, bien limitée, mesurant entre 3 et 4 cm, cette masse refoule le tractus et le paquet jugulo-carotidien (chez un seul cas), sans extension intra-thoracique .

La TDM thoracique a été effectuée chez 5 patients, soit 9% de nos patients, elle a mis en évidence l'existence de calcifications chez 20% des cas, l'extension endocanalaire chez trois cas et l'extension aux organes de voisinage chez deux cas.

La TDM Abdomino-pelvienne a été réalisée chez 50% de nos malades. Elle a mis en évidence des métastases hépatiques chez 14 cas, une extension aux organes de voisinage (foie, reins, pancréas, gros vaisseau, adénopathie) chez 10 cas, une extension endocanalaire chez 8 malades. Chez 3 malades, la TDM pelvienne a mis en évidence la présence d'une volumineuse masse pelvienne rétro-rectale accolée au coccyx et contenant des calcifications.

Sur les 4 patients, chez qui on a suspecté des métastases orbitaires, (exophtalmie, ecchymose), l'aspect de la TDM faciale était en faveur de localisations secondaires osseuses : frontale, orbitaire avec exophtalmie secondaire, sinusienne, et mandibulaire. L'extension vers la dure mère temporale droite a été retrouvée chez un seul cas.



Figure 12 : Neuroblastome surrénalien bilatéral.



Figure 13: Neuroblastome médiastinal postérieur et moyen.
Zones de nécrose. Refoulement vasculaire.



Figure 14 : Neuroblastome surrénalien gauche avec remaniement nécrotique important englobant le pédicule rénal gauche et s'étendant vers le mésentère.



Figure 15: Volumineuses masses pelviennes renfermant des zones de nécroses et peu de calcifications.

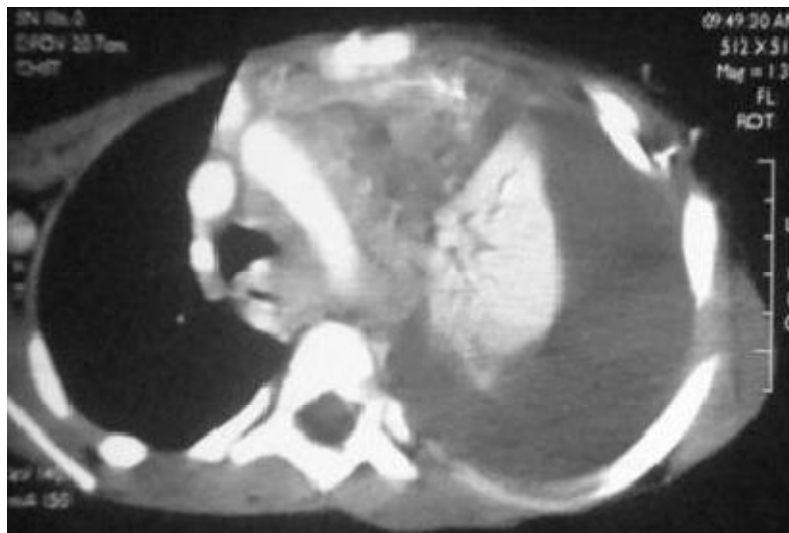


Figure 16 : Processus tissulaire médiastinal supérieur dépassant la ligne médiane sans calcifications. Englobant la crosse aortique. Avec atélectasie et épanchement pleural.



Figure 17 : Métastases hépatiques.

A.4. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Dans notre série, l'IRM a été réalisée seulement chez 4 patients. Elle a objectivé une masse hétérogène, hyper-signal en T1 et relatif hyper-signal, en T2 par rapport au muscle et se rehaussant de façon variable (souvent hétérogène).



Figure 18 : IRM, cliché en pondération T1 (avec injection de contraste) montre une masse latéro-thoracique droite.

A.7. La scintigraphie à la MIBG

Dans notre série, 15 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse à la MIBG dont 4 cas montrent une localisation osseuse secondaire.

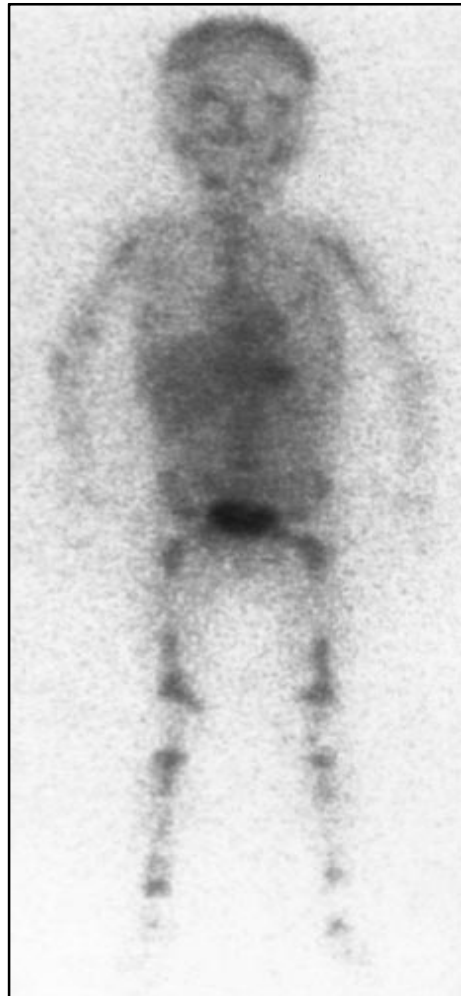


Figure 19 : Scintigraphie à la MIBG, incidence antéro-postérieure.

Neuroblastome stade 4. Fixations squelettiques multifocales.

III.1.6. B La biologie

Le dosage des métabolites urinaires des catécholamines :

90% des neuroblastomes sont sécrétants d'où la nécessité du recueil d'urines devant toute suspicion de neuroblastome.

Dans notre série, le dosage des catécholamines a été réalisé chez 19 patients, soit 36% des cas.

L'acide homovandillique(HVA) et l'acide vanylmandelique(VMA) se sont révélés élevés seulement chez 12 patients.

Lactate déshydrogénase(LDH)

Dans notre série, le dosage de la LDH n'a pu être effectué que chez 11 malades, soit 20% de nos cas.

Le myélogramme

Dans notre étude, 15 patients soit 28% de nos cas, ont bénéficié de cet examen dont un 2 cas avaient une réponse en faveur d'un envahissement médullaire.

III.1.6 .C Anatomopathologie

La biopsie a été réalisée chez 32% de nos malades (22 cas). Elle a porté sur la masse chez 12 patients, un nodule cutané chez 6 cas et un ganglion périphérique chez 4 cas.

Les types anatomopathologiques retrouvés sont :

- Neuroblastome bien différencié : 15% de cas (8 malades).
- Neuroblastome moyennement différencié : 7,5% des cas (4 malades).
- Neuroblastome peu différencié : 17% des cas (9 malades).

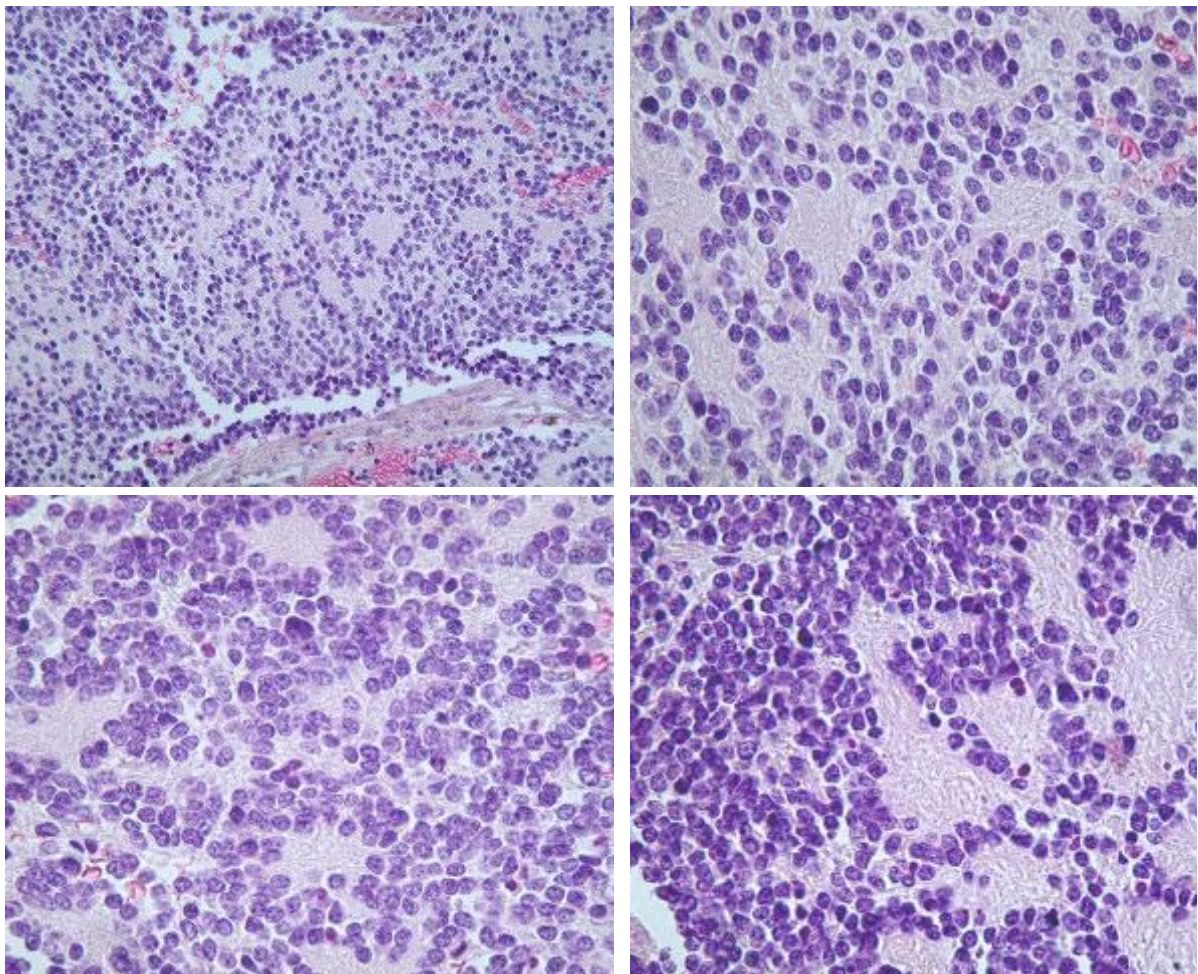


Figure 20: Diagnostic histologique du Neuroblastome : petites cellules rondes. [15]

III.1.6. D Classification pré-thérapeutique

Le nombre de patients qui ont pu être classés après le bilan d'extension est de 39. Cette classification a pour but de guider l'attitude thérapeutique.

Les résultats de cette classification sont représentés par le tableau et l'histogramme, ci-dessous.

Stade	Fréquence	Pourcentage
S1	3	8%
S2	5	13%
S3	4	10%
S4	12	31%
S4s	15	38%

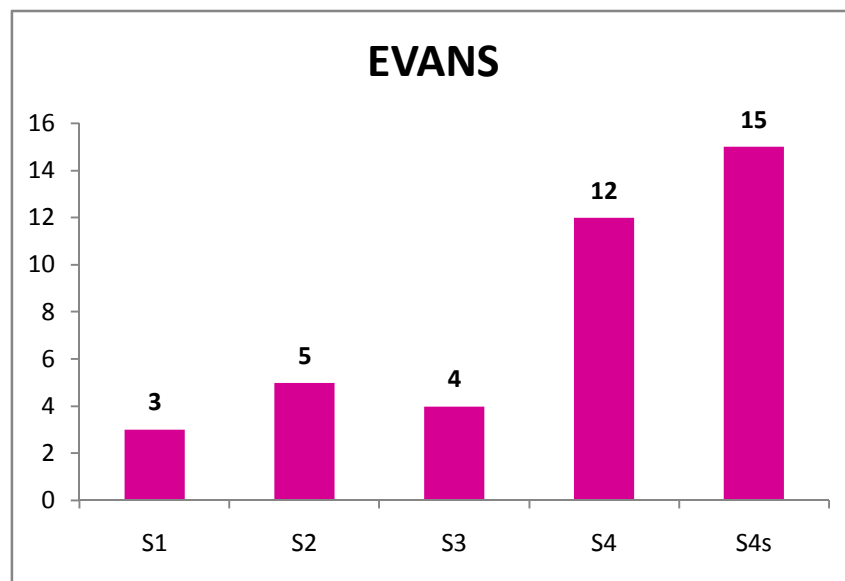


Figure21 : Répartition des patients selon la classification d'EVANS.

III.2 Traitements

III.2.1 La Chirurgie

Le but d'une intervention chirurgicale dans le traitement d'un neuroblastome, qu'elle soit effectuée d'emblée ou au décours d'une poly-chimiothérapie de réduction et/ou de contrôle de la maladie métastatique, est d'obtenir une exérèse aussi complète que possible, au prix d'un minimum de risques et de séquelles.

Elle n'a été possible que chez 41% de nos malades (23 cas).

L'indication d'une chirurgie exérèse première a été posée seulement chez 4 patients, soit 8% des cas dont 3 cas ont bénéficié d'une chirurgie complète et un cas d'une chirurgie incomplète.

82% des malades ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante pour réduire le volume tumoral. Pour 32% des cas, la chirurgie a abouti à une exérèse partielle de la tumeur et dans 57% des cas elle était complète.

La chirurgie seule a été indiquée dans un seul cas où elle a été jugée suffisante. Une deuxième intervention était indiquée (second look) chez un seul cas. Le reste des malades qui n'ont pas bénéficié d'un traitement chirurgical (29 patients) ont été exclus soit pour l'inopérabilité de la tumeur ou l'abandon du traitement.

III.2.2 La Chimiothérapie néo-adjudante.

La chimiothérapie initiale a été administrée chez 64% de nos malades (34 cas). Les protocoles utilisés ainsi leur indication ont été étudiés selon la classification d'EVANS et INSS.

Le nombre de cures et de cycles administrés est variable en fonction du protocole de la réponse au traitement.

- 14 malades ont bénéficié d'un traitement à base du protocole alternant : CADO-VP16-CISPLATINE, dont 7 ont reçu 2 cycles, 4 ont reçu 3 cycles et 3 ont reçu 4 cycles dans le but d'obtenir une réponse positive satisfaisante.
- Un seul malade a été traité par le protocole : Actinomycine – vincristine, car les éléments de diagnostic étaient en faveur d'un néphroblastome.
- Le protocole CADO-VP16-CARBO, adopté dernièrement a été administré chez 5 patients.
- 2 malades ont été traités par le CADO seul.
- 12 patients ont reçu un traitement à base de CO.
- Les deux restants ont reçu respectivement : Endoxan, Oncovin+Endoxan, Vincristine+Endoxan et enfin CO+CADO-VP16-CISPLATINE.

III.2.3 Chimiothérapie adjuvante

Le recours à cette chimiothérapie était nécessaire chez 29% de nos malades (16 cas).

Les protocoles utilisés sont :

- CADO-VP16-CISPLATINE chez 8 patients
- CADO-VP16-CARBO chez les 4 patients.
- Entre 4 et 6 cures de CADO chez 3 patients.
- Une cure de CO pour un seul patient.

III.2.4 Chimiothérapie palliative

Le recours à une chimiothérapie palliative, utilisant l'Endoxan per os, a été indiqué chez 6 malades.

III.2.5 Radiothérapie postopératoire

Ce traitement n'a été indiqué pour aucun malade à cause de leur âge.

III.2.6 Absence de traitement

4 malades n'ont reçu aucun traitement (perdus de vue).

III.4 Evolution pronostic

L'évolution à long terme d'un neuroblastome peut dans une large mesure être anticipée grâce à deux critères simples :

- Le stade d'extension tumorale dont les critères d'évaluation ont fait l'objet d'un consensus international : l'International Neuroblastoma Staging System (INSS).
- L'âge de l'enfant au moment du diagnostic.

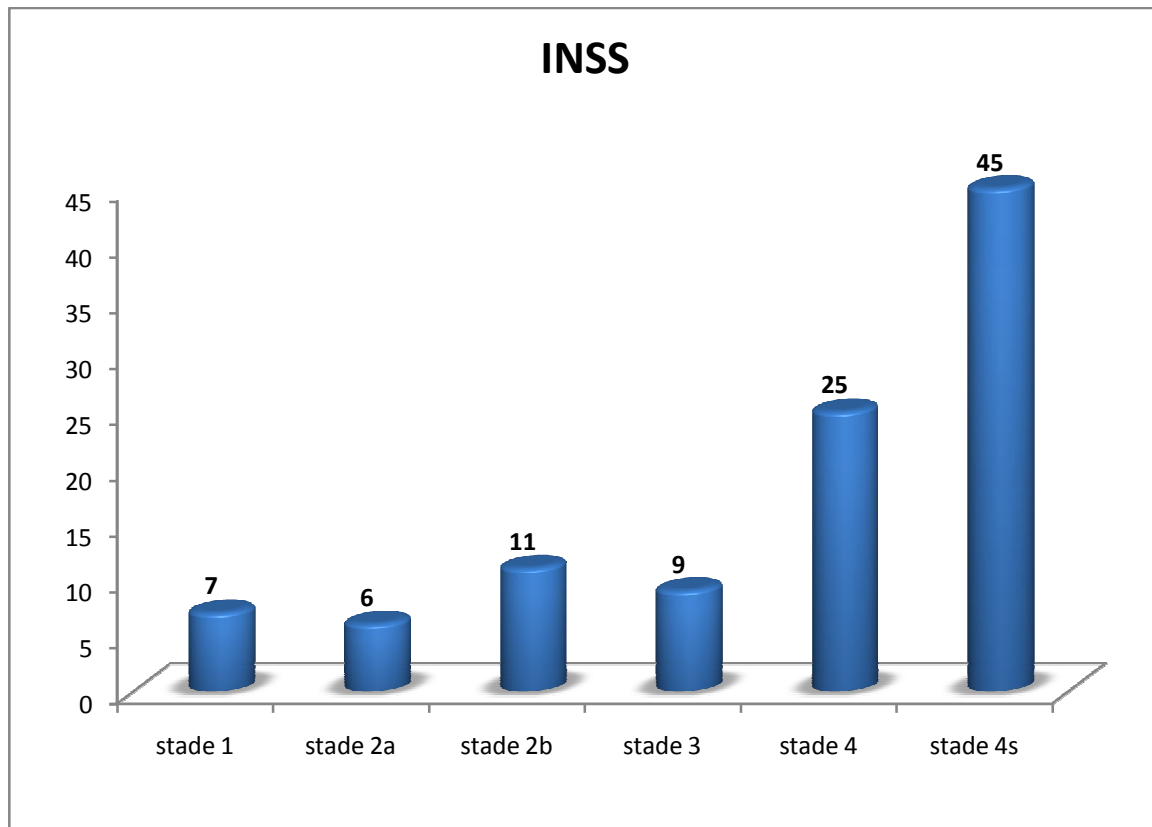


Figure22 : Répartition des patients selon la classification INSS

On constate d'après les données de cette classification que :

- Plus de 50% de nos malades avaient déjà des métastases au moment du diagnostic, soit 22 cas.
- Les formes localisées dans notre série représentent 35%, soit 20 cas.

L'évaluation de la réponse au traitement était fondée sur l'étude des variations du volume tumoral, selon les règles de L'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) :

- 38% des cas, soit 20 malades ont bien évolué avec rémission complète.
- 7.5% des cas, soit 4 malades ont présenté une bonne réponse partielle.
- 6% des malades ont rechuté(MP), soit 6 cas : 2 après une chirurgie complète et 4 après une chirurgie incomplète.
- 15% des cas, soit 8 malades sont décédés : 5 avant la chirurgie et 2 après la chirurgie.

En dehors des malades totalement rétablis ou décédés, 24,5% des malades, soit 13 cas, ont été perdus de vue, quelques mois après le diagnostic. Il est à noter que deux patients étaient sortis contre avis médical.

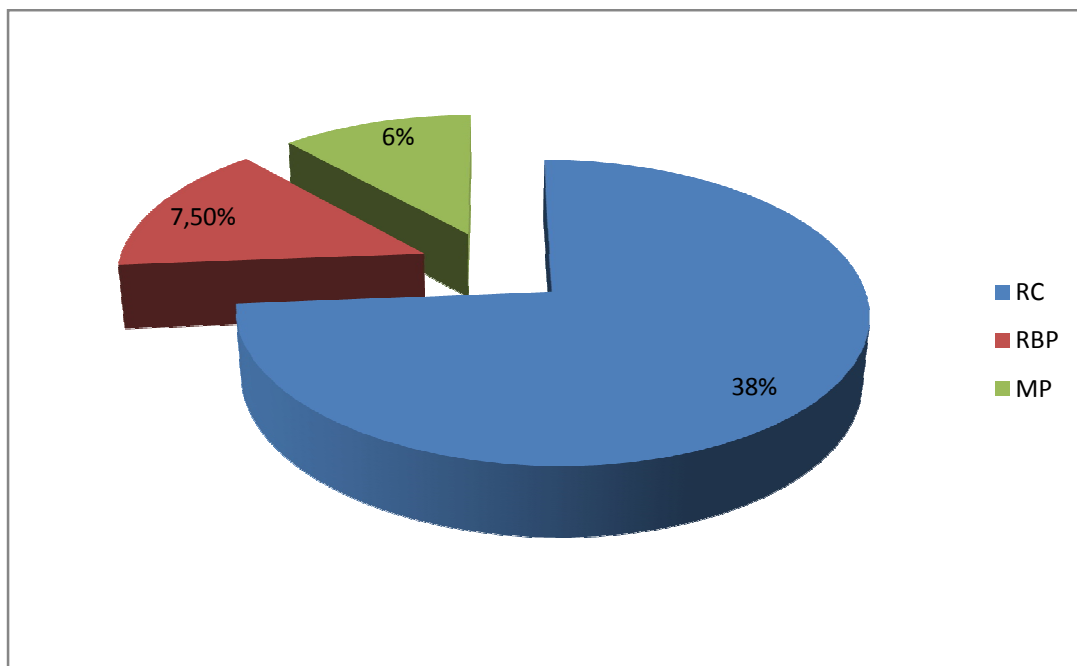


Figure23 : Evaluation de la reponse aux traitements selon INRC.

III.5 Tableaux récapitulatifs des observations des malades

Age	Sexe	Origine	Clinique	Localisation	Histologie	Traitement	Evolution
2 mois	M	Taza	Hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases hépatiques (syndrome de Pepper).	-	Chimiothérapie: 6 cures de CO.	Décédé
10 mois	M	Er-Rachidia	Hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases hépatiques (syndrome de Pepper).	Neuroblastome bien différencié stade 3	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 2 cycles de CADO-VP16 CARBOPLATINE - Chirurgie complète - Chimiothérapie post-opératoire: un cycle CADO-VP16 CISPLATINE	Vivant avec rémission complète
7 mois	M	Ouazzane	Dyspnée respiratoire	Neuroblastome médiastinal postérieur moyen et inférieur stade 3	Neuroblastome moyennement différencié.	Chimiothérapie: 5 cures de CO	PDV
7 mois	M	J'rrada	Masse abdominale + dyspnée	Neuroblastome surrénalien droite dépassant la ligne médiane.	Neuroblastome moyennement différencié non métastatique.	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 3 cycles de CADO-VP16 CISPLATINE - Chirurgie incomplète. - Chimiothérapie post-opératoire : un cycle CADO-VP16 Cisplatine.	Décédé
8 mois	F	Settat	Masse abdominale+ diarrhée	Neuroblastome surrénalien gauche dépassant la ligne médiane (stade 3).	Neuroblastome en voie de différenciation.	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 4 cycles de CADO-VP16 CISPLATINE - Chirurgie complète avec des limites d'exérèse saines.	Vivante avec rémission complète
10 mois	M	Sidi Allal Tazi	Masse de l'hypochondre Droit	Neuroblastome surrénalien droite.	Neuroblastome peu différencié.	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 4 cures de CO - Chirurgie avec limites d'exérèse saines - Chimio post-opératoire : un cycle de CADO-VP16 CISPLATINE	Décédé
2 mois	F	El Hajeb	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases hépatiques (syndrome de Pepper).	-	- Chimiothérapie néo-adjuvante. - Chirurgie à 2 reprises. - Chimio post-opératoire. - Chimio palliative.	Récidive
8 mois	F	Kenitra	Masse abdominale + adénopathie sus claviculaire	Neuroblastome abdomino-pelvien	-	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 2 cycles de CADO-VP16 Cisplatine. - Chirurgie - Chimiothérapie post-opératoire : un cycle CADO-VP16 CISPLATINE	Vivante avec rémission complète
1 mois	M	Tiflet	Distension abdominale + CVC + HMG	Neuroblastome surrénalien droite avec métastases hépatiques (syndrome de Pepper)	-	Chimiothérapie : Une cure de CO.	Décédé après sortie contre avis médical

8 mois	M	-		Neuroblastome thoraco-abdomino pelvien.	Neuroblastome bien différencié avec métastases.	-	PDV
6 mois	M	Khénifra	Masse abdominale + constipation	Neuroblastome pelvien à extension abdominale	-	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 4 cures de CO. - Chirurgie avec limites d'exérèse saines.	Vivant avec rémission complète
5 mois	M	Oujda	Distension abdominale + gêne respiratoire	Neuroblastome surrénalien gauche dépassant la ligne médiane avec masse thoracique gauche non métastatique (Stade 3).	-	Chimiothérapie : 2 cures de CO et 3 cycles de CADO-VP16 Cisplatine.	PDV
8 mois	F	Tanger	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastase hépatique (syndrome de Pepper).	Neuroblastome peu différencié	- Chimio néo-adjuvante : 4 cures de CO. - Chirurgie incomplète. - Chimiothérapie postopératoire : 2 cycles CADOVP16Cisplatine.	Vivante avec rémission complète
4 mois	F	Ain Aouda	Parésie des membres inférieurs	Neuroblastome abdominal en sablier : pré et latéro vertébrale droit avec extension endocanalaire.	Neuroblastome bien différencié	Chimiothérapie palliative : Endoxan.	PDV
3 mois	M	Meknès	Nodules sous cutanées multiples	Neuroblastome surrénalien droite avec localisation sous cutané et ganglionnaire.	Neuroblastome moyennement différencié.	-	Décédé
6 mois	F	Marrakech	Exophtalmie bilatérale + nodules sous cutanées	Neuroblastome abdominal.	-	Chimiothérapie : 2cures de CO.	PDV
8 mois	M	Salé	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases hépatiques.	-	Chimiothérapie : 6 cures de CO.	vivant avec rémission complète
9 mois	M	-	nodules cutanées	Neuroblastome abdominal avec métastases cutanées.	-		-
5mois	M	Taza		Neuroblastome médiastinal postérieur comblant la gouttière costo-vertébrale.	-	Chimiothérapie: 3 cures de CO.	PDV
4 mois	M	Ain Beni Methar	Masse de l'hypochondre droit	Neuroblastome surrénalien droite.	-	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 4cycles CADO_VP16Cisplatine - Chirurgie complète - Chimio post op : 2cycles CADO.	vivant avec rémission complète

7 mois	F	Rabat	Adp latéro-cervicale gauche	Neuroblastome cervical gauche.	Neuroblastome bien différencié	- Chimio néo-adjuvante : 1 cycle de CADO VP16 CISPLATINE - Chirurgie complète - Chimio postopératoire : 4 cures de CO.	vivante avec rémission complète
8 mois	F	Salé	Tuméfaction postérieur gauche	Neuroblastome médiastinal postérieur avec extension endocanalaire et lyse costal.	Neuroblastome bien différencié	- Chirurgie incomplète. - Chimio postopératoire : 2 cures de CO avec 2 cycles CADO VP16-CARBO.	Vivante rémission sous surveillance
11 mois	F	Marrakech	Masse abdominale	Neuroblastome pré- vertébral médiane.	—	Chimiothérapie : 4 cures de CO avec 2 cycles CADO VP16-Cisplatine.	PDV
4mois	M	Salé	Masse abdominale	Neuroblastome thoraco-abdominal droite : l'espace infra-médiastinal postérieur.	neuroblastome bien différencié.	- Chimiothérapie : 4 cures de CO avec 4 cycles CADO VP16- CARBO. - Chirurgie. - Chimiothérapie postopératoire : 1 cycle CADO VP16-CARBO.	vivante avec rémission complète
3mois	M	khénifra	Détresse respiratoire	Neuroblastome médiastinal supérieur avec extension endocanalaire et localisation hépatique secondaire.	-	Chimiothérapie : 8 cures de CO.	vivant avec rémission sous surveillance
8mois	F	Salé	Masse abdominale	Neuroblastome abdominal avec extension endocanalaire et métastases au niveau de l'orbite.	-	Traitement palliatif.	Décédée
8mois	M	Salé	Paraplégie des membres inférieurs	Neuroblastome en sablier: para-vertébral gauche avec extension endocanalaire.	-	- Chimio néo-adjuvante : 2 cycles CADO VP16-Cisplatine. - Chirurgie incomplète. - Chimio postopératoire : 2 cures CADO et une cure VP16-Cisplatine.	Récidive
7mois	M	Rabat	Distension abdominale	Neuroblastome para-vertébral droite.	Neuroblastome peu différencié.	- Chimio néo-adjuvante : 2 cycles CADO VP16-Cisplatine. - Chirurgie incomplète. - Chimiothérapie postopératoire : 2 cycles CADO VP16-Cisplatine.	Vivant avec rémission incomplète.
3mois	F	Salé	Nodules sous cutanées multiples	syndrome de Pepper.	-	Chimiothérapie : 5 cures de CO.	Vivante avec rémission complète.
3mois	F	Salé	Nodules sous cutanées multiples	syndrome de Pepper.	-	Chimiothérapie : 4 cures de CO.	vivante avec rémission complète.
5mois	M	Khouribga	Masse abdominale +augmentation du périmètre crânienne	Neuroblastome para-vertébral avec métastases (foie et le crâne).	-	Chimiothérapie : 6 CO et 2 cycles CADO VP16-Cisplatine.	PDV
1mois	M	Azrou	Distension abdominale + CVC + OMI	syndrome de Pepper.	-	Chimiothérapie : 3 cures de CO.	Décédé

10mois	F	Al-Hoceima	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien droite avec métastases hépatiques.	-	- Chimiothérapie : 4 cures de CO et une cure CADO - Sortie contre avis médical.	Sortie contre avis médical.
1mois	M	Meknès	Parésie des membres inférieurs	Neuroblastome abdominal	Neuroblastome peu différencié	- Chirurgie complète. - Chimio postopératoire: 2 cycles CADO VP 16-Carboplatine.	vivant avec rémission complète.
10mois	F	Nador	Tuméfaction latéro-cervicale gauche	Neuroblastome cervical gauche non métastatique.	Neuroblastome peu différencié	- Chimio néo-adjuvante 5 cures CO. - Chirurgie. 4 cycles CADO VP16-Carboplatine.	Vivante avec rémission complète.
6mois	M	Meknès	Tuméfaction latéro-cervicale gauche	Neuroblastome cervical droite.	Neuroblastome peu différencié	- Chirurgie complète. - Chimiothérapie postopératoire : 4cures CADO.	vivant avec rémission complète.
2mois	M	Taouenat	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases hépatiques et nodules cutanées.	-	Chimiothérapie : cycles CADO VP16-Carboplatine et2 cures CADO.	PDV
2mois	F	Guerssif	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases hépatiques.	-	Chimiothérapie : 2 cures de CO.	PDV
9mois	F	Khemissat	Paraplégie	Neuroblastome surrénalien gauche avec extension intra-canaulaire et métastases pulmonaires et processus cérébral expansif.	Neuroblastome peu différencié	Chimiothérapie : 2 cures de CO.	Décédée
9mois	M	Khemissat	Dyspnée laryngée	Neuroblastome médiastinal postérieur pré et latéro-vertébral droite non métastatique.	Neuroblastome bien différencié	- Chimio néo-adjuvante 2 cures de CO. - Chirurgie complète.	vivant avec rémission complète.
3mois	F	Agourai	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien droite avec métastases hépatiques.	-	Chimiothérapie: 2 cures CO et2 cycles CADO VP 16 Carboplatine.	PDV
2mois	M	Rabat	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien droite avec métastases hépatiques.	-	- Chimio néo-adjuvante : 2 cures CO et 4 cycles CADO VP 16Carboplatine. - Chirurgie complété.	Vivant avec rémission complète.
5mois	M	Kenitra	Distension abdominale + hépatomégalie	Neuroblastome surrénalien bilatéral avec localisation hépatique secondaire.	-	Chimiothérapie : 3 cures CO et 3 VP 16 Carboplatine.	Vivant avec rémission complète.
7mois	M	Oujda	Masse de HCDT	Neuroblastome surrénalien droite non métastatique.	Neuroblastome bien différencié	- Chimio néo-adjuvante : 2 cures de CO et 2 cycles CADO VP16 Cisplatine. - Chirurgie incomplète. - Chimiothérapie postopératoire : 2 cycles CADO-VP16Cisplatine	Vivant avec rémission complète
7mois	F	Sidi Yahia	Exophtalmie droite + ecchymose sous orbitaire	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases de la base du crâne.	Neuroblastome moyennement différencié.	- Chimio néo-adjuvante 3 cures CO 3 VP16 Carboplatine	PDV
7mois	M	Meknès	Tuméfaction lombosacrée+ paraplégie	Neuroblastome en sablier: para-vertébral droite avec extension endocanaulaire et infiltration épidurale.	Neuroblastome bien différencié	- Chimiothérapie néo-adjuvante : 3 cycles CADO VP16 Carboplatine - Chirurgie complète - Chimiothérapie postopératoire: 2 cures CADO. - Traitement palliatif.	Rechute avec métastases osseuses.

4mois	M	Tétouane	Distension abdominale	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases hépatiques (syndrome de Pepper).	-	- Chimiothérapie : Une cure de CO et un cycle CADO - intolérance au traitement - Arrêt de la chimiothérapie.	Vivant avec rémission complète
4mois	M	Ain aouda	Distension abdominale	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases au niveau du foie et l'os (stade 4).	-	4 cycles CADO VP16Carbo. - Traitement palliatif.	PDV
10 mois	F	Khouribga	Dyspnée respiratoire	Neuroblastome thoracique gauche supérieur et postérieur.	-	-	-
8mois	F	Ouazzane	-	Neuroblastome surrénalien gauche avec métastases au niveau du foie, ganglion et l'os (stade 4).	-	-	-
11 mois	F	Rabat	Paraplégie	Neuroblastome surrénalien droite avec extension intra-canaulaire et métastases crâniennes	Neuroblastome peu différencié	- Chimio néo-adjuvante : une cure de CO et un cycle CADO VP16 Carboplatine - Chirurgie complète - Chimio postopératoire: 2 cycles CADO VP16Carbo.	Rémission incomplète sous surveillance.
9mois	M	Meknès	Exophtalmie +ecchymose périorbitaire	Neuroblastome surrénalien droite avec métastases osseuses	-	-	-
7mois	F	Tétouan	Rétention urinaire	Neuroblastome pelvien	Neuroblastome peu différencié	Chirurgie complète avec les limites d'exérèse saines.	Vivante avec rémission complète.



Discussion



IV. DISCUSSION

IV. 1 Epidémiologie

VI.1.1 L'âge et le sexe

Le neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez le nourrisson moins d'un an. Il représente environ 10% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques [15].

Les tumeurs néonatales malignes sont rares, représentant de 1,7 à 2 % des tumeurs malignes de l'enfant [2] et [3]. Le neuroblastome est la tumeur la plus fréquente : il représente 45 à 68 % des tumeurs solides malignes en période néonatale [2, 3, 4,6 et 7].

L'âge moyen des malades au moment du diagnostic du neuroblastome, toute localisation comprise, est de deux ans. Il survient dans 90 % des cas avant l'âge de 5 ans et dans 30 % des cas avant l'âge d'un an [1].

Dans notre série, le neuroblastome chez le nourrisson de moins d'un an représente 20% de l'ensemble des neuroblastomes. Cette valeur est légèrement inférieure par rapport aux données de la littérature.

Selon la littérature, il n'y a pas de prédominance de sexe. Cependant, on note dans notre étude une légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1,4.

VI.1.2 Localisation et Fréquence

la tumeur primitive est issue des crêtes neurales, sa topographie est donc dépende de ses dérives ; la médullosurrénale, le système nerveux sympathique péri-artériel, expliquant la topographie des NB cervicaux (espace rétro-stylien, ganglion stellaire), des NB abdominaux médians (ganglion semi-lunaire, rameaux péri-artériels, organe de Zuckerkandl [16]) et des NB pelviens latéraux (artères iliaques) ; et le système nerveux sympathique pararachidien et présacré, expliquant la topographie des NB cervicaux, thoraciques, lombaires et pelviennes medianes.

Ainsi, 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 %), exceptionnellement encéphaliques (1 %). La tumeur primitive est rarement multifocale [5]. Dans certains cas de NB disséminés, la tumeur primitive peut ne pas être retrouvée [17].

Durant la période de notre étude, on constate chez l'ensemble des patients traités pour neuroblastome que la localisation abdominale est la plus fréquente avec 73.5% des cas, suivi de la localisation thoracique qui vient en seconde position avec 13.5% des cas. Tandis que les neuroblastomes cervical et pelvien arrivent en troisième position avec environ 6% des cas pour chaque localisation.

Ainsi, les données obtenues par notre étude sont conformes à la littérature.

IV.2 Diagnostic

IV.2.1 Symptomatologie clinique

Les présentations cliniques du neuroblastome sont très variables et dépendent du site de la tumeur primitive, l'âge du patient et de l'existence ou non de métastase au moment du diagnostic.

IV.2.1.A Les symptômes liés à la tumeur primitive

Le siège cervical :

Le neuroblastome cervical se développe au dépend des chaînes sympathiques cervicales et se manifeste cliniquement par :

- un syndrome de masse: qui est généralement une masse latérocervicale postérieure unilatérale, visible, palpable et parfois multinodulaires correspondant à la présence d'adénopathies contiguës à la tumeur primitive.
- un syndrome neurologique: qui est en rapport avec l'atteinte des ganglions stellaires donnant ainsi le syndrome de Claude Bernard Horne qui associe myosis, ptosis, exophtalmie et avec diminution de la sécrétion lacrymale et souvent hétérochromie de l'iris du côté de la tumeur.

Le siège thoracique :

Le neuroblastome thoracique se développe au dépend des chaînes sympathiques dorsales. Les signes révélateurs sont souvent ceux d'une compression œsophagienne (dysphagie), trachéale (dyspnée), nerveuse (syndrome de Claude Bernard-Horner). On peut aussi le palper dans le creux sus-claviculaire ou dans un espace intercostal.

Le siège abdominal :

Les neuroblastomes abdominaux sont développés soit aux dépends de la chaîne médulosurrénale (deux tiers des cas) soit des chaînes sympathiques para-vertébrales (un tiers des cas). Ces neuroblastomes sont longtemps latents du fait de leur développement rétro péritonéal.

La symptomatologie clinique comporte :

- la découverte systématique d'une masse abdominale (un cas sur deux) par la mère lors d'une toilette ou par un médecin lors de l'examen systématique de l'abdomen, qui doit toujours comporter chez l'enfant la palpation des fosses lombaires ; on palpe alors une masse paramédiane, de volume variable, en général indolore, irrégulière, donnant le contact lombaire au palper bimanuel ;
- des douleurs abdominales vagues, variables, sans relation avec les repas.

Le siège pelvien :

Les neuroblastomes pelviens sont développés aux dépens des chaînes sympathiques, pelviennes ou de l'organe de Zuckerkandl. Leur symptomatologie est dominée par des signes de compression souvent tardifs aux organes de voisinage :

- Compression rectale : constipation progressive
- Compression vésicale : rétention urinaire
- Obstacle à la circulation de retour veineux.

Forme particulière

Les neuroblastomes en sablier concernent le plus souvent les enfants de moins d'un an. Ils représentent 12% des neuroblastomes développés aux dépens des chaînes para-vertébrales, leur fréquence augmente à 30% en cas de tumeur primaire intra thoracique, du fait de sa forme, qui pénètre dans le canal rachidien, les signes dépendent en grande partie du niveau de la compression (moelle, queue de cheval ...). Les plus fréquemment retrouvés sont des troubles discrets de la marche ou des troubles sphinctériens qui sont particulièrement difficiles à interpréter à l'âge de l'acquisition de la marche et de la continence. S'ils ne sont pas traités rapidement les conséquences peuvent devenir définitives. Il s'agit donc d'une urgence thérapeutique qui va nécessiter une chimiothérapie et éventuellement un geste neurochirurgical dont les modalités sont définies au cas par cas par l'équipe qui prend l'enfant en charge.

Les tumeurs à développement para-rachidien avec une extension en sablier, et plus particulièrement à l'étage thoracique, peuvent se révéler par une compression médullaire inaugurale, avec parfois une paralysie brutale.

Une hypertension peut témoigner de la compression d'une artère rénale ou de la sécrétion exagérée de catécholamines (avec dans ce cas, accès de pâleur et sueurs).

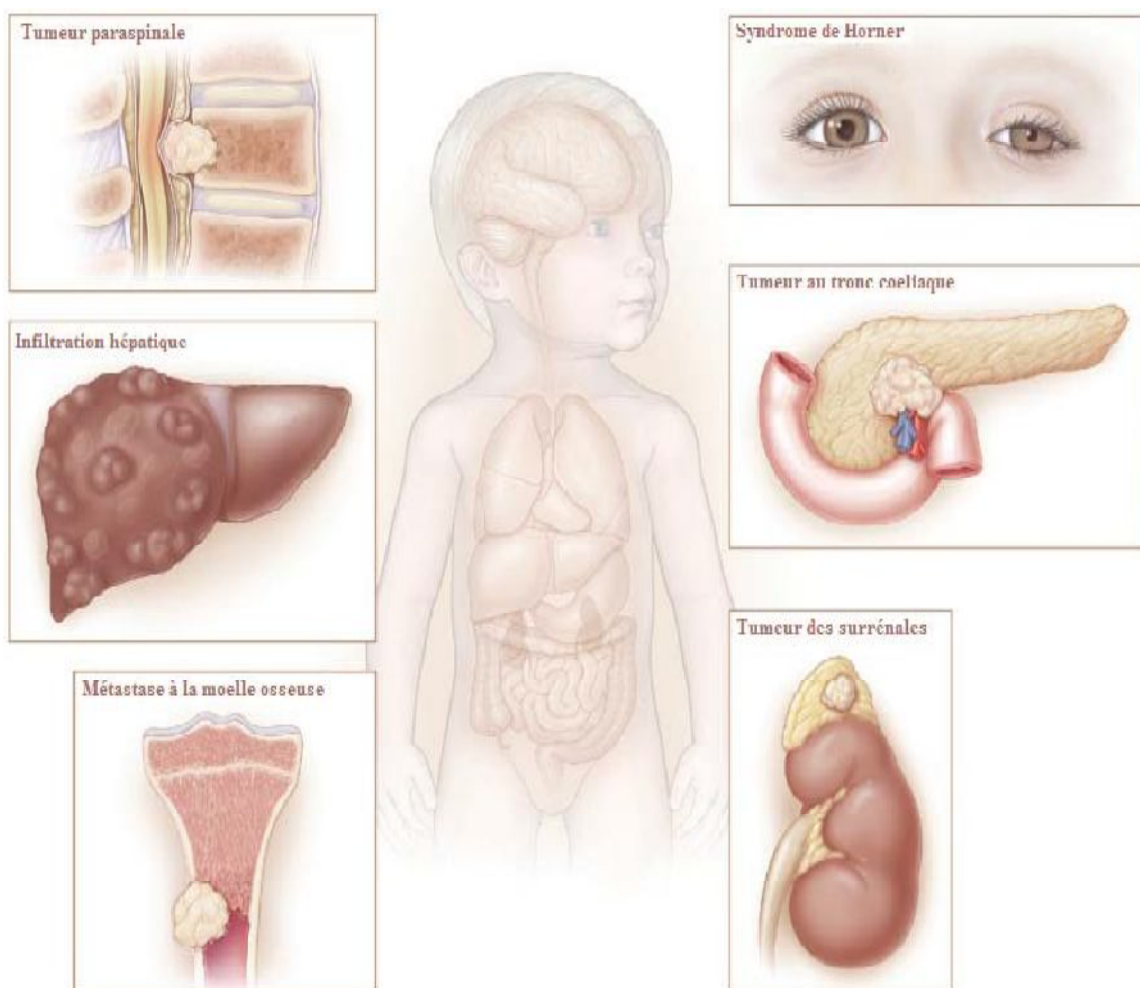


Figure23 : Les différentes présentations cliniques du neuroblastome. [9]

IV.2.1.B Symptômes en rapport avec les métastases

Près de 50% des patients présentent des métastases au moment du diagnostic. Chez les nouveau-nés ou les nourrissons, les métastases sont le plus souvent hépatiques : une forme particulière est constituée par le stade 4S «syndrome de Pepper », ce dernier est caractérisé par une hépatomégalie volumineuse nodulaire à la palpation, associée parfois à des nodules sous cutanés bleuâtres, et une infiltration de la moelle osseuse, alors que la tumeur primaire, souvent surrénalienne, est de petite taille. Ces formes particulières ont malgré leur apparence clinique impressionnante un très bon pronostic, et ne nécessite la plupart du temps pas un traitement.

Les métastases orbitaires : l'orbite constitue un site classique de métastases de neuroblastome, elles sont à l'origine d'hématome périorbitaire, pouvant être associées à une exophtalmie, c'est le syndrome de Hutchinson.

Les métastases ganglionnaires : sont constituées par des adénopathies périphériques.

Les métastases ostéo-médullaires sont rares chez le nourrisson de moins d'un an.

IV.2.1.C Symptômes en rapport avec un syndrome paranéoplasique :

Rares sont les formes révélées par un syndrome paranéoplasique :

- ✓ Le syndrome opsoclonus-myooclonus est un syndrome rare caractérisé par des mouvements oculaires chaotiques multidirectionnels, des myoclonies et une ataxie cérébelleuse. Primitif ou secondaire à des causes variées. Un pronostic du neuroblastome plutôt favorable a déjà été souligné ainsi que la fréquence des séquelles neurologiques [18].
- ✓ Vipome (2 % des cas) : Le vipome ou neuroblastome sécrétant du VIP se traduit par une diarrhée motrice rebelle, ne disparaissant qu'après l'exérèse chirurgicale.

IV.2.2 Les données de l'examen para clinique

IV.2.2.A Marqueurs biologiques

❖ Catécholamines urinaires

Le dosage des catécholamines et de leurs dérivés après recueil des urines de 24 heures est la méthode de choix. Il permet un diagnostic biochimique des NB dans près de 95% des cas. De grandes variations sont notées en fonction de l'âge de l'enfant, de son poids ou de sa surface corporelle, de la durée du recueil des urines, du régime alimentaire et de la prise de certains médicaments, mais la technique du dosage par chromatographie liquide de haute performance et le dosage parallèle de la créatinine urinaire permet des résultats interprétables.

Le dosage des catécholamines donne des indications pronostiques :

La valeur des métabolites des catécholamines est d'autant plus élevée que la masse tumorale est importante (les stades 4 et 4S de la classification INSS)

Lors du suivi thérapeutique, la persistance d'une excrétion élevée d'un ou de plusieurs métabolites des catécholamines (notée chez 5% des survivants et chez 95% de ceux qui décèdent) est de mauvais pronostic, En revanche, une normalisation des catécholamines urinaires ne signifie pas toujours rémission : il ne s'agit pas d'un élément utile au suivi de l'évolution ;

Le rapport urinaire initial VMA/HVA qui, s'il est supérieur ou égal à 15, est associé à un meilleur pronostic.

Chez nos malades, ce dosage a été effectué chez 56% des cas dont 80% des neuroblastomes se sont révélés catécholamino-sécréteurs. Cette dernière valeur se rapproche de celle rapportée dans la littérature (90 à 95%) [19] d'où l'intérêt du dosage de l'alcylthionine pour dévoiler les neuroblastomes non sécrétants (5 à 10%).

La non réalisation de cet examen chez 44% de nos malades est dûe au niveau socioéconomique modeste de leurs familles ainsi qu'à l'absence d'une couverture médicale.

❖ LDH : Lactate déshydrogénase :

LDH est une enzyme qui catalyse la conversion réversible du pyruvate en lactate. Dans les neuroblastomes cette élévation est observée dans plus de 75% des cas. C'est un examen qui sert surtout à la surveillance au cours du traitement par dosages répétés ; Il a aussi un grand intérêt pronostique. Certains auteurs ont établi une corrélation entre l'augmentation des LDH et

d'autres facteurs péjoratifs (ploïdie, N-Myc). Ainsi, dans l'étude récente du Pediatric Oncology Group (POG), les enfants porteurs d'un neuroblastome avec un dosage de LDH élevé ont une probabilité de survie à 20% alors que chez les autres elle est à 80 % [20].

Malheureusement, seulement 8 malades (18% des cas) ont pu bénéficier de ce dosage et chez lesquels le taux de LDH s'est révélé élevé. Il est donc nécessaire de prêter plus d'intérêt à cette exploration dont l'utilité a été déjà prouvée.

❖ **Ferritine**

Chez l'enfant, la ferritine, protéine de liaison du fer, circule habituellement en faible quantité dans le sérum, proportionnellement aux réserves en fer.

Dans certaines situations tumorales, on voit des taux circulants élevés notamment dans le neuroblastome [21]. Cette élévation est étroitement liée au pronostic. Dans plus de la moitié des stades 3 et 4 de la classification INSS, la ferritine est augmentée au diagnostic alors que ce n'est pas le cas chez les enfants ayant un stade 4S.

❖ **Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP) :**

Le VIP est un polypeptide de la famille des sécrétines qui est responsable des troubles diarrhéiques sévères constatés dans 2% des neuroblastomes.

❖ **Gangliosides**

Ce sont des glycopeptides membranaires existants dans certaines cellules cancéreuses [22]. Leur détection dans le neuroblastome peut avoir un intérêt pronostique et thérapeutique avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-GD2 [23].

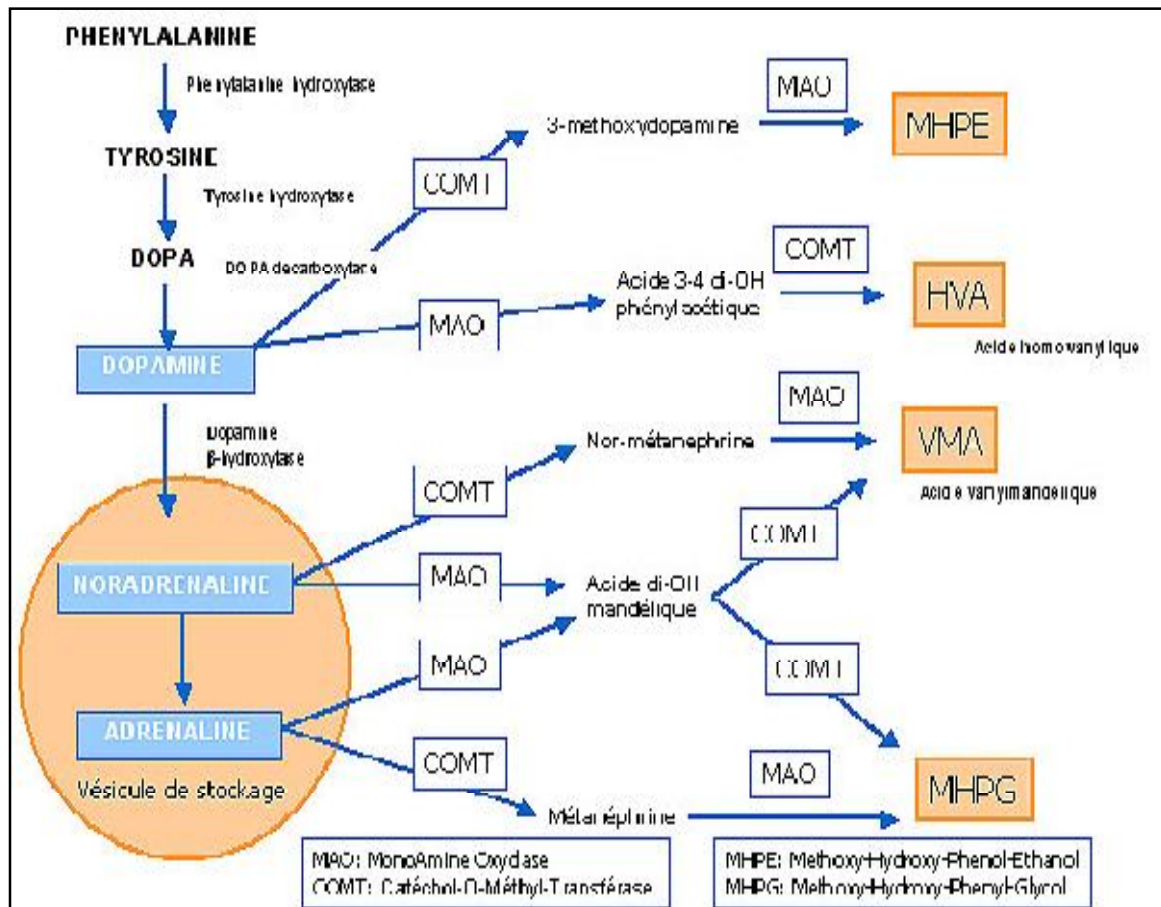


Figure 24 : Schéma simplifié de la biosynthèse des catécholamines [30].

IV.2.2.B Apport de l'imagerie à l'étape diagnostique

B.1. La radiologie conventionnelle

B.1.1. La radio thorax :

Elle est le premier examen réalisé en cas de point d'appel thoracique. En présence d'un élargissement médiastinal, l'analyse sémiologique permet de rechercher des microcalcifications et de localiser la masse dans le médiastin postérieur. Ce cliché montre parfois, en cas d'un NB abdominal étendu à l'espace infra-médiastinal postérieur, le déplacement d'une ligne para-médiastinale (syndrome de l'iceberg) [11].

Par ailleurs, cet examen peut montrer un élargissement d'un espace interpédiculaire sur le rachis évocateur d'une extension en sablier, ou bien une atteinte osseuse ostéolytique. Il peut montrer des métastases pulmonaires qui sont exceptionnelles lors du diagnostic.[24] et [25] . À l'étage thoracique, la sensibilité de la radiographie standard est proche de 100 % [21], à l'étage abdominal, elle n'est que de 38 % [22].

B.1.2. L'abdomen sans préparation

Il n'est pas indispensable au diagnostic. Lorsqu'il est réalisé, on peut retrouver un syndrome de masse opaque refoulant les clartés digestives et contenant de fines calcifications punctiformes. Il peut montrer des modifications osseuses liées aux extensions intrarachidiennes et foraminales (amincissement des arcs postérieurs des côtes, érosion des pédicules, élargissement des distances interpédiculaires, scalloping vertébral) [11,12].

B.1 3. Les autres clichés standards

Ils ne sont réalisés que sur les foyers d'hyperfixations. Ils servent à explorer les destructions osseuses et les risques éventuels de fractures pathologiques. Ces lésions constituent la pathologie osseuse maligne la plus fréquente de l'enfant.

Les localisations les plus fréquentes sont le rachis, le crâne, le bassin et les membres inférieurs. L'aspect radiologique est initialement une radio-transparence inhomogène sans ostéo-condensation périphérique, évoluant ensuite vers une lyse corticale et d'appositions périostées « en bulbe d'oignon », « en feu d'herbes » ou « en poils de brosse ». Des clichés standards du squelette sont réalisés de façon systématique chez les enfants de moins d'un an [12], car la découverte des lésions osseuses radiologiques est un facteur de pronostique à cet âge [13-11].

B.2. L'échographie

Le bilan d'extension initial de la maladie est capital. Il constitue la base de décision d'opérabilité des NB, et sert de référence pour l'évaluation sous chimiothérapie des formes métastatiques ou inopérables. L'échographie doit évaluer le volume de la tumeur primitive (calcul des trois diamètres). La masse est indépendante du rein. Elle est échogène hétérogène, avec des zones hyperéchogènes en rapport avec des calcifications. Cependant, La tumeur peut apparaître quelquefois bien limitée, surtout en cas de petite tumeur de topographie surrénalienne. Mais le plus souvent la tumeur est mal limitée, il est alors difficile d'en préciser la taille et les limites et de la dissocier des adénopathies. Elle englobe les axes artériels, et ceci est très évocateur du diagnostic.[24], [25] et [26].

L'échographie morphologique en temps réel peut être complétée pour l'évaluation des rapports vasculaires par les techniques doppler (pulsé, couleur, ou énergie). Les vaisseaux étudiés sont l'aorte et la veine cave inférieure (VCI) (en précisant notamment l'existence d'un prolongement rétro vasculaire), l'origine du tronc coeliaque et de l'artère mésentérique supérieure (le pédicule hépatique, le confluent splénomésaraïque). Les vaisseaux peuvent être à distance, au contact, englobés ou étirés par la tumeur. L'englobement et surtout l'étirement des pédicules rénaux sont des éléments de gravité.[27] et [28].

L'échographie permet également d'évaluer en temps réel les rapports de la tumeur primitive avec les organes de voisinage. Elle précise l'existence ou non d'un liseré graisseux entre la tumeur et l'organe, et recherche une mobilité relative des deux structures.

Elle permet en outre de rechercher l'existence d'un prolongement intrarachidien (rare, sauf dans les formes s'infiltrant entre le rachis et le psoas), une infiltration de la paroi, des piliers, du psoas et une infiltration du mésentère.

L'échographie permet de guider la ponction à l'aiguille fine des tumeurs abdominopelviques et thoraciques postérieures.

Certaines présentations échographiques atypiques méritent d'être citées. Une calcification isolée de la surrénale, attribuée à une hémorragie ancienne, peut être un neuroblastome. Quelquefois un envahissement rénal fait hésiter avec une tumeur rénale. L'englobement du pédicule rénal dans la tumeur, mieux évalué en doppler couleur, doit réorienter le diagnostic. Les localisations surrénaliennes gauches, de petite taille, de topographie prérénale, peuvent être masquées par les structures digestives. Dans ces cas difficiles, la scintigraphie à la MIBG et le dosage des marqueurs biologiques permettent de rétablir le diagnostic.[25,26, 27, 28, 29].

B.1.3. La tomodensitométrie (TDM)

Elle est utilisée en cas de localisation cervicale, thoracique, abdominale, ou pelvienne, et pour étudier les atteintes osseuses et épidurales du crâne. L'acquisition hélicoïdale permet d'obtenir une opacification vasculaire de meilleure qualité, et d'excellentes reconstructions dans les plans verticaux. Des coupes de 5 à 6 mm sont utilisées. Une opacification digestive haute est indispensable dans les explorations abdominopelviennes, pour différencier les anses des masses tumorales. Une première étude sans injection est nécessaire pour identifier les calcifications tumorales. Une injection de produit de contraste est par la suite nécessaire pour étudier le rehaussement de la masse.

La TDM présente l'avantage de bien mettre en évidence les fines calcifications tumorales, parfois situées très à distance de la tumeur primitive, et signant l'existence d'une extension ganglionnaire régionale.

Les NB se présentent comme des masses de densité tissulaire, faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies locorégionales et englobant les axes vasculaires. La TDM permet une étude concomitante des atteintes osseuses en fenêtre osseuse [24] .

Les atteintes métastatiques du crâne sont variées et doivent être connues : ostéolyse hétérogène des os de la base ou de la voûte, masses tissulaires sous-périostes le long de la paroi externe des orbites et prises de contraste rétro-orbitaires entraînant une exophtalmie (traduction radiologique du syndrome de Hutchinson), prises de contraste épidurales prédominant le long des sutures ou sur le toit des orbites.



Figure 25 : IRM, coupe axiale, pondéré T1 après injection de gadolinium.

Tumeur retro-péritonéale avec extension intra-canaulaire [24]

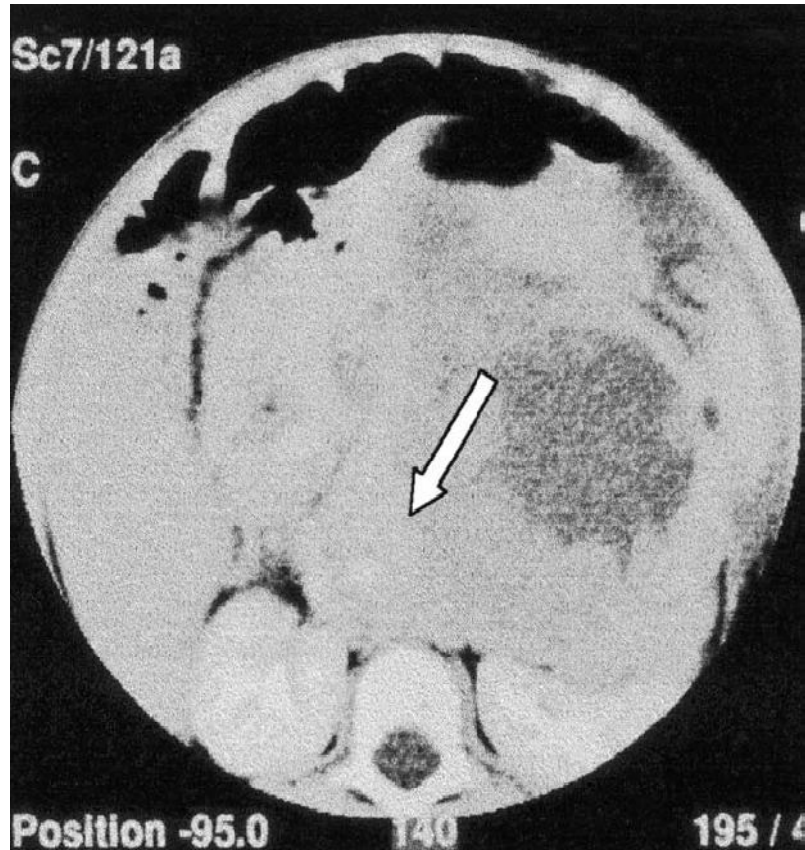


Figure 26 : Tomodensitométrie abdominale. Coupe axiale passant par les reins après injection de produit de contraste : volumineuse masse rétro péritonéale (flèche), hétérogène, siège d'une plage de nécrose et décollant les gros vaisseaux [25]

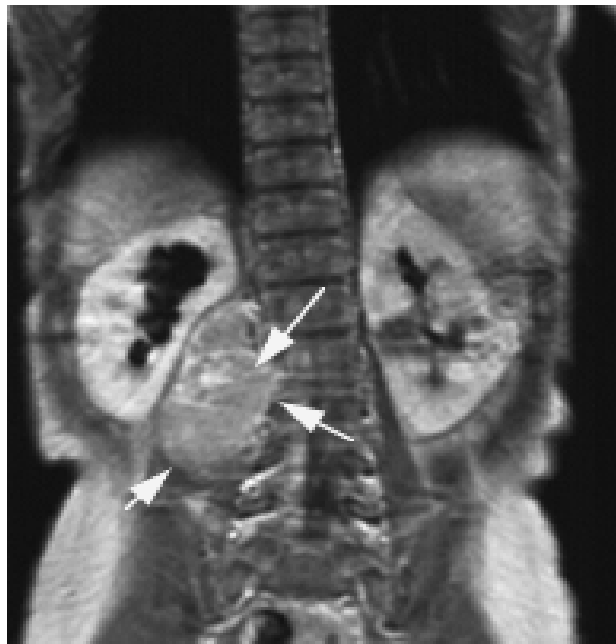


Figure 27: IRM, en coupe coronale, caractéristique de neuroblastome en sablier [28]



Figure 28 : Scanner crânien avec injection en iv de produit de contraste. Ostéolyse de la paroi orbitaire externe gauche avec tuméfaction péri osseuse (têtes de flèches noires) responsable d'une compression du nerf optique gauche (flèche noire) [31]

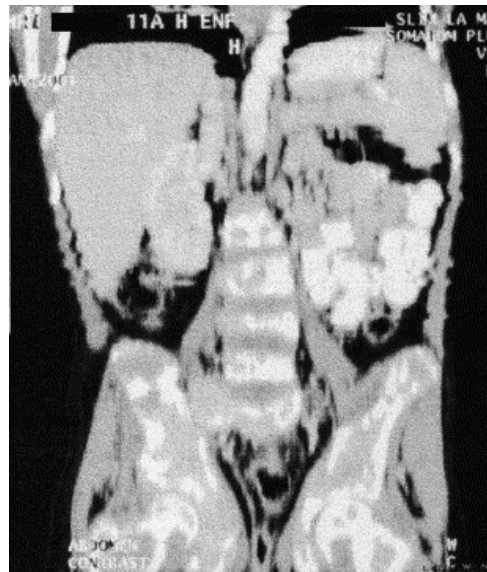


Figure 29 : Tomodensitométrie abdominopelvienne.

Reconstruction coronale en fenêtre osseuse : lyse osseuse étendue intéressant le rachis, le bassin et les extrémités supérieures des fémurs. [26]

B.1.4. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les antennes sont choisies en fonction de la taille de l'enfant et de la topographie de la tumeur primitive.

Au niveau rétro-péritonéal, l'IRM permet un excellent bilan quel que soit le volume de la masse, elle évalue au mieux les adénopathies, les rapports avec les vaisseaux, l'extension intrarachidienne ou l'infiltration médiastinale postérieure éventuelle. Elle permet également de dépister des lésions vertébrales dans le champ d'examen. En T1, le NB présente un signal supérieur à celui du muscle, en T2 un relatif hyper signal. Les fines calcifications tumorales ne sont pas identifiées.

Les localisations ostéomédullaires entraînent un hypo signal relatif en T1 et un hyper signal en T2 de la moelle osseuse.

La sensibilité de L'IRM dans l'exploration de l'atteinte ostéomédullaire est élevée, mais elle ne permet pas une étude globale du squelette.

Après injection de gadolinium, les NB sont rehaussés de façon diffuse et souvent hétérogène [24].

À l'étage cervical, l'IRM offre un meilleur contraste tissulaire que la TDM ou l'échographie. Elle permet une bonne étude des rapports vasculaires, et permet d'exclure une éventuelle extension intra-canalaire.

À l'étage thoracique, l'IRM apparaît comme la technique la plus performante pour évaluer les rapports anatomiques entre la tumeur, la graisse foraminale, et le cordon médullaire [12]. Plusieurs éléments sont recherchés :

- un dépassement de la ligne médiane,
- une extension cervicale ou abdominale,
- l'existence d'un prolongement intrarachidien,
- le retentissement sur les voies aériennes,
- les rapports avec la plèvre, la paroi, les piliers du diaphragme,
- l'existence d'adénopathies médiastinales,
- les rapports avec les vaisseaux, les hiles pulmonaires, les branches du plexus brachial pour les NB supérieurs (figure 20 et figure 21). Les rapports avec le canal thoracique sont difficiles à évaluer mais importants en raison du risque de chylothorax postopératoire.

À l'étage pelvien, l'IRM sera préférée à la TDM, notamment dans les formes pré sacrées, pour une meilleure analyse des prolongements dans les trous sacrés. Il est important de préciser le dépassement de la ligne médiane, l'extension aux trous sacrés, l'infiltration de la fosse ischio rectale, le franchissement de l'échancrure sciatique, l'existence d'adénopathies, et les rapports vasculaires avec la bifurcation aortique, les artères et veines iliaques [24,28,32,33].

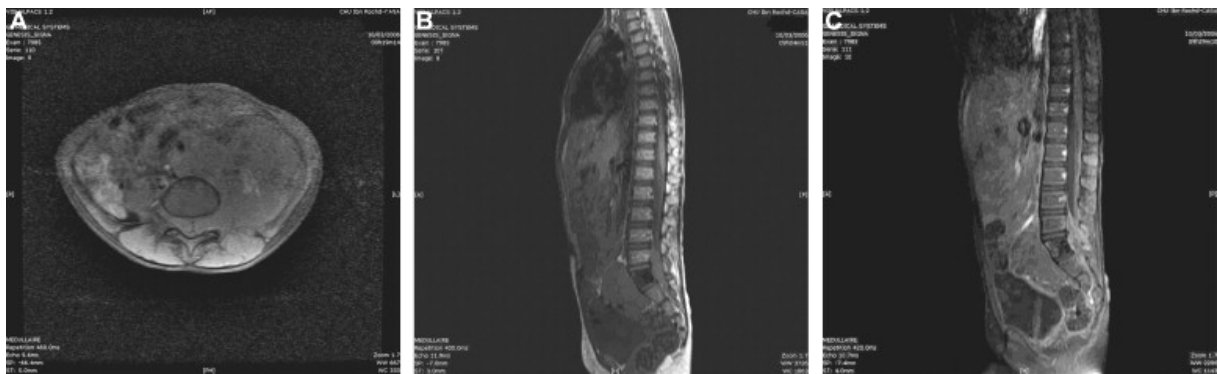


Figure 30 : L'IRM médullaire lombosacrée. Séquence pondérée en coupe T1 axiale (A), sagittale T1 sans (B) et avec injection de gadolinium (C) : lésion paravertébrale gauche hétérogène avec rehaussement après injection de gadolinium s'étendant de L4 à S2 et infiltrant le psoas avec une extension en sablier à travers le foramen intervertébral L5-S1

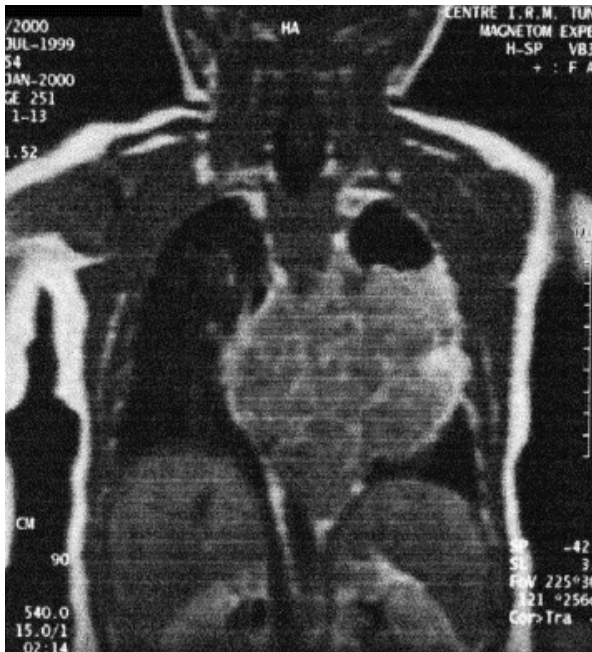


Figure 31: Imagerie par résonance magnétique du thorax. Coupe coronale postérieure en séquence spin-écho T1 après injection de gadolinium : volumineuse masse médiastinale postérieure, hétérogène, étendue aux gouttières costovertébrales, au parenchyme pulmonaire droit et à l'espace inframédiastinal postérieur [24] .

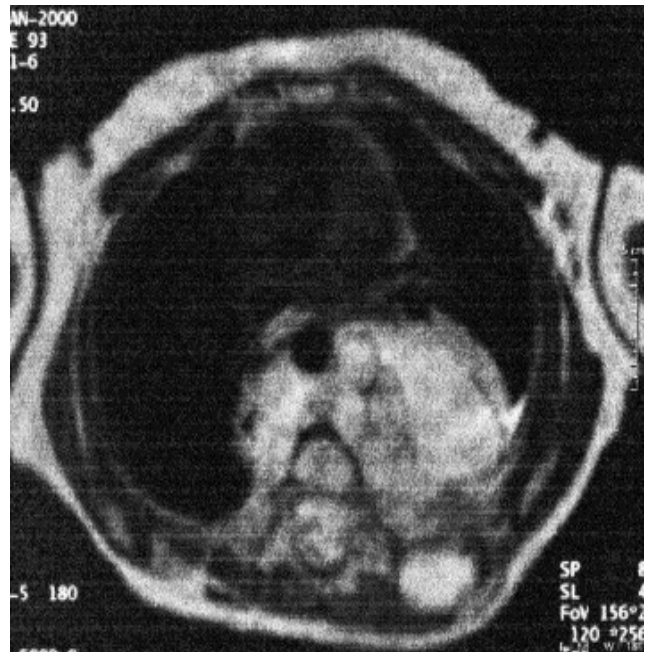


Figure 32: Imagerie par résonance magnétique du thorax. Coupe axiale en séquence spin écho T2 : volumineuse masse médiastinale postérieure refoulant les structures cardiovasculaires vers l'avant, étendue aux gouttières costo-vertébrales, à la paroi thoracique postérieure gauche et au canal médullaire (extension en sablier) [24].

B.1.5. L'imagerie isotopique

❖ La scintigraphie à la MIBG

La MIBG est concentrée par les granules chroma fines comme la noradrénaline, et se concentre ainsi électivement dans les tissus adrénergiques [34], [35]. Les fixations physiologiques sont salivaires, myocardiques, hépatiques, spléniques, urinaires, et pulmonaires, et à un faible degré surrénaliennes [36].

La spécificité de cette technique s'approche du 100 % [36]. Toute fixation osseuse est anormale. Pour la détection de la tumeur primitive, la sensibilité est de 73 % [36], mais elle baisse à 45 % lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétant. La sensibilité de la scintigraphie MIBG pour la détection des métastases médullaires est de 90 % [36]. L'évaluation de l'extension ostéomédullaire est fondée sur les prélèvements de moelle et la scintigraphie MIBG, technique de référence permettant une évaluation globale de la maladie.[37,38,39,40,41].

❖ La Scintigraphie osseuse au Technétium.

La scintigraphie osseuse conventionnelle n'est utilisée que dans les rares cas où la tumeur ne fixe pas la MIBG. La sensibilité de cette technique pour la détection des lésions osseuses est au mieux de 80%.[42].

B.2. Apport de l'imagerie dans la surveillance

B.2.1. La tumeur primitive

Pour les localisations abdominopelviennes, l'évaluation de la réduction de volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par échographie. Pour les autres localisations, la surveillance de la tumeur primitive repose sur la technique initialement choisie. La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles. L'imagerie postopératoire doit être réalisée environ à un mois de l'intervention, avec la même technique d'imagerie qu'en préopératoire, à la recherche d'un reliquat tumoral. L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance [43] .

B.2.2. Les localisations secondaires

La surveillance des localisations secondaires ostéomédullaires repose sur la scintigraphie MIBG si elle est disponible, sinon sur l'IRM. Celle des localisations hépatiques repose sur l'échographie. Une hétérogénéité hépatique en échographie ou TDM peut persister longtemps après la régression d'un syndrome de Pepper, et n'exclut pas le diagnostic de rémission complète [44] .



Figure 33: Imagerie par résonance magnétique des extrémités inférieures des fémurs. Coupe coronale en séquence T1 après saturation de graisse et injection intraveineuse de gadolinium : prise de contraste médullaire hétérogène, cernant en périphérie des plages en hypo signal réalisant un aspect en « carte de géographie ». Épaississement périoste. Prise de contraste médullaire au niveau des tibias [42].

IV.2.2. C Données anatomo-pathologiques

L'examen anatomo-pathologique de la tumeur primitive (biopsie ou exérèse) ou des métastases confirme le diagnostic qui, le plus souvent, a déjà été largement évoqué sur la combinaison des signes cliniques et de l'imagerie [45].

❖ *Macroscopie*

Il s'agit d'une tumeur molle, grisâtre, comportant des zones hémorragiques, nécrotiques (faux kystes) et calcifiées. Parfois, la tumeur est encapsulée et bien limitée, mais le plus souvent elle est mal limitée et envahit les ganglions et les organes voisins.

❖ *Microscopie*

L'architecture tumorale est classiquement lobulée avec des cloisons conjonctives. Les cellules sont petites, à cytoplasme peu abondant et volontiers groupées en « rosettes ». Il existe des formes plus différenciées, avec des cellules de plus grande taille, un noyau plus clair, un cytoplasme plus abondant, prenant alors un aspect ganglioneural, et l'on parle alors de ganglioneuroblastome. À un degré de plus, la tumeur a un aspect de ganglioneurome, avec des cellules ganglioneurales matures et des éléments schwanniens fusiformes sans contingent neuroblastique. Au sein de la même tumeur, ces différents aspects peuvent être observés, le pronostic étant lié au contingent immature, ce qui impose de multiplier les coupes et leur interprétation par un histologiste entraîné.

On distingue :

- **Les neuroblastomes (NB à stroma pauvre)**, composés à plus de 50% de neuroblastes et de substance fibrillaire (indifférenciés, peu différenciés, ou en voie de différenciation),
- **Les ganglioneuroblastomes (NB à stroma riche)** composés à plus de 50% de tissu stromalganglioneuromateux ("nodulaires", "mélangés", ou "borderline" c'est à dire différenciés),
- **Les ganglioneuromes bénins** composés exclusivement d'éléments matures (cellules ganglionnaires et cellules de Schwann),
- **LA forme particulière du NB in situ** est connue depuis longtemps des pathologistes et représenterait un simple retard à la régression spontanée des neuroblastes fœtaux.

Il existe un consensus permettant une classification internationale commune (international neuroblastoma pathology criteria), prenant en compte la différenciation tumorale (neuroblastome, ganglioneuroblastome, ganglioneurome) et l'index mitotique [50].

La signification pronostique de cette classification a été rapportée par Shimada et al [46] sur une série rétrospective de 227 cas ; classification histopronostique de Shimada reste aujourd'hui la référence, mais ne peut être faite que sur une pièce d'exérèse complète et avant chimiothérapie. Elle est basée sur l'âge de l'enfant et sur 3 critères histologiques:

- la richesse du stroma,
- le grade de différenciation,
- l'index mitotique et caryorrhexique (MKI).
- Les critères histologiques de mauvais pronostic (Shimada) :
 - NB à stroma riche nodulaire
 - NB à stroma pauvre, si âge > 5 ans
 - histologie indifférenciée après 1,5 an
 - MKI > 100 après 1,5 an
 - MKI > 200 avant 1,5 an

Il existe un consensus permettant une classification internationale commune (international neuroblastoma pathology criteria), prenant en compte la différenciation tumorale (neuroblastome, ganglioneuroblastome, ganglioneurome) et l'index mitotique [46]. L'expression de glycoprotéines CD 44 à la surface des neuroblastes a été rapportée comme significativement associée à un phénotype différencié et à un pronostic favorable [47]. La signification pronostique de ces données anatomo-pathologiques est généralement corrélée à celle des marqueurs moléculaires comme l'amplification de l'oncogène MYCN [48].

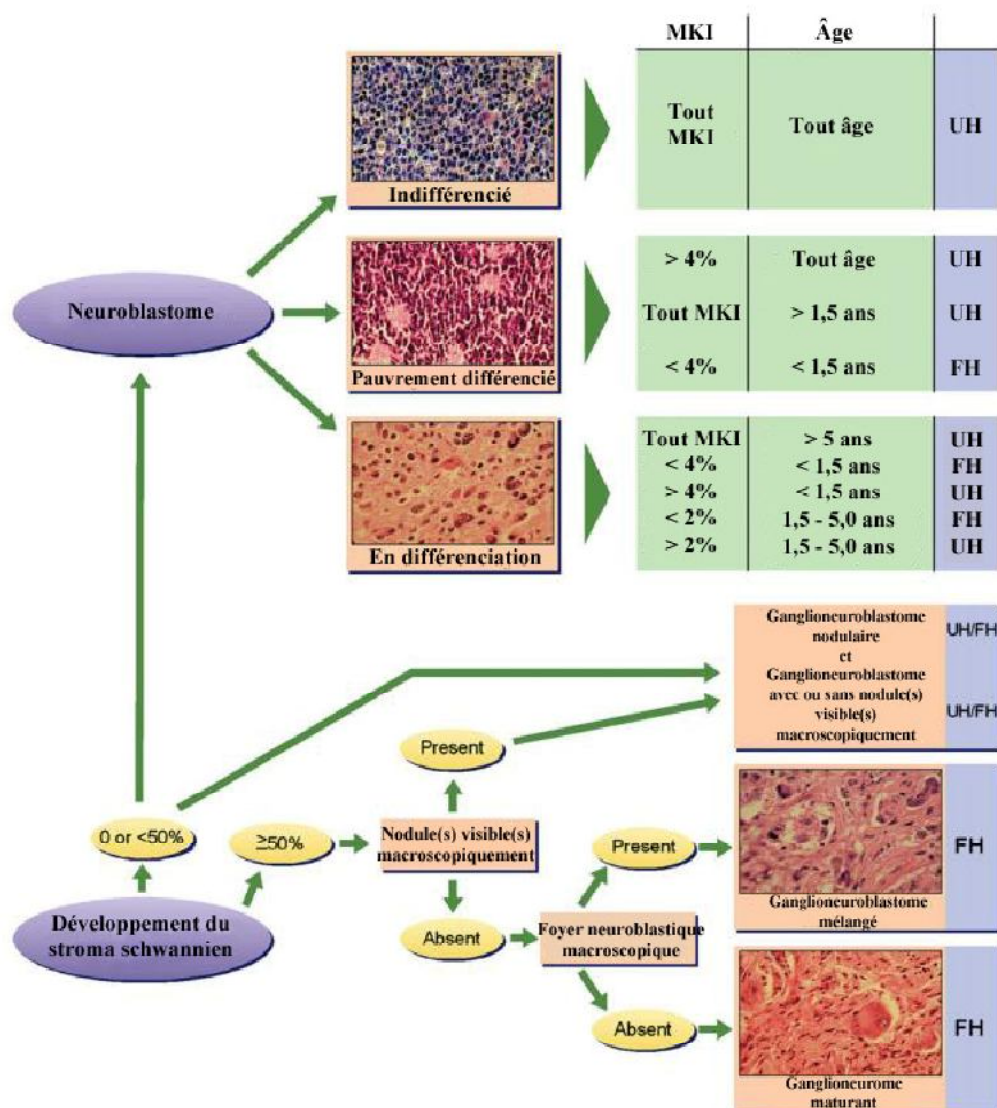


Figure 34. Classification des neuroblastomes en histologie favorable

ou non favorable selon les différents critères de l'INPC [49]. Le premier critère à déterminer est le pourcentage de développement du stroma schwannien. Le second est le niveau de différenciation des neuroblastes. Finalement, l'index mitose-carryorexie est évalué.

MKI=index mitose-carryorexie, FH = histologie favorable, UH = histologie non favorable.

IV.2.2.D Marqueurs génétiques et moléculaires

D.1. MYCN

L'amplification de l'oncogène MYCN, sous forme de matériel génétique supplémentaire extra-chromosomique (chromosome minute) ou intra-chromosomique (HSR : homogeneous staining région), est observée dans environ 20 % des neuroblastomes. Des données expérimentales dans un modèle de souris transgénique suggèrent que l'oncogène MYCN pourrait être directement impliqué dans les mécanismes conduisant à la survenue, à la transformation ou à la progression d'un neuroblastome [53]. Cet événement génétique acquis, clonal, limité au tissu tumoral, est plus fréquent en cas de métastases [54,55]. Il est associé dans l'immense majorité des études avec un pronostic défavorable [50].

Ainsi dans la série prospective française NBL 90 des tumeurs localisées (stades 1, 2 ou 3), traitées de façon homogène, la survie globale à trois ans était de 98 % pour les 203 neuroblastomes sans amplification de MYCN et de 34 % pour les 22 neuroblastomes porteurs d'une amplification de MYCN ($p = 0,001$) [56]. Cet impact pronostique est ainsi identifié dans les neuroblastomes localisés mais aussi dans ceux de stade 4s [57], de stade 4 chez les enfants de moins d'un an [51,58]. L'analyse de l'amplification de MYCN a fait appel aux techniques successivement disponibles en biologie moléculaire et applicables à des quantités progressivement décroissantes de matériel tumoral : Southern (10 µg d'ADN), PCR (100 ng), voire FISH — fluorescent in

situ hybridization — (quelques dizaines de cellules). Cette dernière technique permet en outre d'observer la variabilité dans le degré d'amplification des cellules au sein d'une même tumeur, la signification de cette variation n'étant pas connue [52] and [59]. La détection d'ADN circulant de MYCN a été récemment proposée pour évaluer de façon non-invasive l'amplification de cet oncogène [60]. En l'absence d'amplification génique, le niveau d'expression des transcrits ou des protéines MYCN n'est pas clairement corrélé au pronostic des neuroblastomes [61, 62]. La raison pour laquelle l'amplification de MYCN est corrélée à la sévérité évolutive reste une énigme : la protéine MYC forme avec MAX un hétérodimère qui active plusieurs gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire au-delà de la phase G1 [63,64].

D.2. Ploïdie tumorale

L'analyse de la ploïdie tumorale peut être, plus aisément que par cytogénétique tumorale, approchée par la mesure automatisée, en cytométrie de flux, du contenu en ADN des cellules tumorales. L'hyperdiploïdie (triploïdie) est essentiellement observée dans les neuroblastomes survenant chez les enfants de moins d'un an et d'évolution favorable ; au contraire, la diploïdie des neuroblastomes dans la même tranche d'âge est associée à un pronostic défavorable [66]. Le caractère diploïde ou tétraploïde des cellules du neuroblastome est également associé à une diminution de la survie et de la survie sans événement indépendamment de l'âge et du stade d'extension du neuroblastome [65]. Ce facteur pronostique est en partie corrélé à l'amplification de MYCN [65,66].

D.3. Anomalies cytogénétiques clonales

De nombreuses anomalies cytogénétiques clonales (avec perte ou gain de matériel chromosomique) sont décrites dans les neuroblastomes, par cytogénétique conventionnelle ou par hybridation génomique comparative, il existe une corrélation statistique entre l'existence d'une délétion clonale 1p36 et un gain chromosomique 17q [67], entre l'existence d'une délétion clonale 1p36 et les caractéristiques préalablement identifiées d'un neuroblastome grave : stade 4, chez un enfant de plus d'un an, avec amplification de MYCN ; le marqueur 1p36- pourrait ainsi être associé à la fréquence des rechutes sans influencer significativement sur la survie [67].

D.4. Neurotrophines et récepteurs:

Les neurotrophines (NGF : neuronal growth factor et BDNF : brain-derived neurotrophic factor) interviennent au cours du développement du système nerveux central par l'intermédiaire de récepteurs à tyrosine kinase trk (respectivement trk-a et trk-b). L'expression différentielle des récepteurs trk est étroitement associée aux caractéristiques évolutives des neuroblastomes : l'expression à un niveau élevé de trk-a est spécifiquement observée dans les neuroblastomes de stade limité et sans amplification de MYCN ; trk-b est exprimé à un niveau élevé dans les neuroblastomes graves ou avec amplification de MYCN, à un niveau faible ou sous une forme tronquée dans les neuroblastomes d'évolution favorable [68, 69,70].

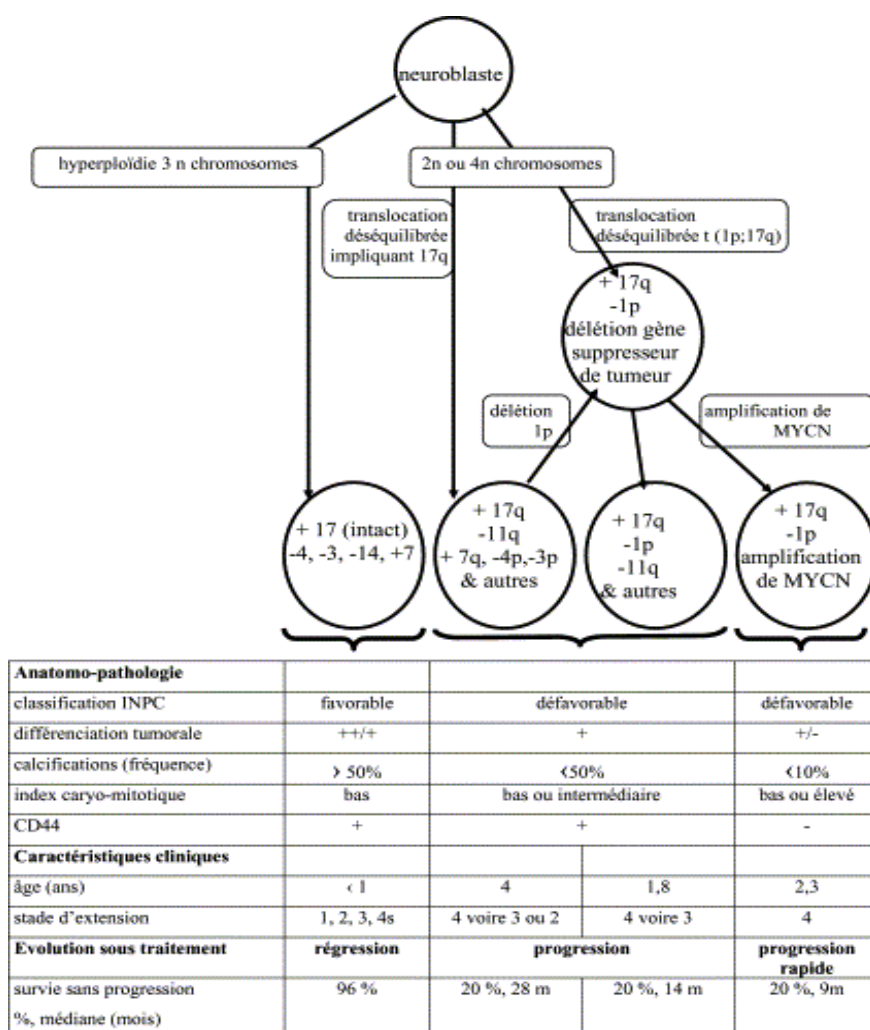


Figure 35: Modèle de succession des événements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome. Corrélation avec les caractéristiques anatomo-pathologiques, cliniques et évolutives. D'après Laskowski et al. [71] INPC, International Neuroblastoma Pathology Classification [72] .

IV.3 Prise en charge de la maladie initiale

IV.3.1 Le traitement chirurgical

Notre objectif était d'apporter un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge de cette tumeur maligne complexe.

Si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse semble importante, les bénéfices d'une exérèse complète sont à mettre en balance avec les risques de complications et de séquelles postopératoires.

La question des séquelles se pose d'autant plus qu'il s'agit de tumeurs localisées, survenant chez des nourrissons où l'on connaît les possibilités de régression ou de maturation spontanée de la tumeur.

La décision thérapeutique repose actuellement sur les quatre clefs, l'âge au diagnostic (inférieur ou supérieur à un an), l'existence ou non de métastases, l'opérabilité de la tumeur primitive, sans risque pour des organes de voisinage dans les formes localisées, et l'existence ou non des éléments biologiques.

Il faut aussi tenir compte du fait que l'analyse de l'opérabilité de la tumeur primitive repose sur la réalisation d'une imagerie adaptée permettant d'évaluer l'épicentre de la lésion primitive, ses contours, l'existence d'une extension vers la ligne médiane ou en sablier, la présence de ganglions locorégionaux, ainsi que les rapports de cette tumeur et des ganglions avec les vaisseaux et les organes de voisinage. Ce temps est crucial, car il définit le choix entre une chirurgie première possible, si la tumeur peut être enlevée sans

risque pour les organes de voisinage, ni risque vital (2-5 % de décès post-chirurgicaux sont observés dans les dernières séries publiées de neuroblastomes localisés), et une chimiothérapie de première ligne (toujours nécessaire dans les formes avec métastases, ou avec extension en sablier entraînant des symptômes neurologiques, ou inopérables du fait d'un risque chirurgical reconnu).

Ce sont ceux de la chirurgie viscérale lourde. L'anesthésie générale doit être préparée selon la difficulté technique, la longueur prévisible de l'intervention, le risque hémorragique (commande de produits sanguins) et le risque d'hypertension artérielle lors des manipulations du pédicule rénal [73].

L'objectif principal est l'exérèse la plus complète, mais en aucun cas le risque opératoire ne doit dépasser l'intérêt carcinologique. Dans cet esprit, une grille d'évaluation des facteurs de risque anatomiques a été mise au point par les radiologues et chirurgiens afin d'homogénéiser l'évaluation de l'opérabilité.

Une large voie d'abord est nécessaire, avec abord vasculaire premier afin de contrôler les gros troncs. L'exérèse doit être large, y compris dans les plans adventitiels artériels, si possible monobloc, mais le morcellement est tolérable.

L'évaluation de la qualité de l'exérèse est fondée sur trois critères : Lescomptes rendus opératoires (CRO), Histologique (CRH), L'imagerie postopératoire.

❖ Particularités topographiques :

➤ *Neuroblastome cervico-thoracique :*

Les neuroblastomes cervico-thoraciques proviennent des nerfs cervicaux et les ganglions sympathiques et ils présentent donc un problème lors de la dissection des éléments vasculaires et nerveux de la région sous-clavière. Le fonctionnement standard est basé sur une thoracotomie ou une double cervicotomie / thoracotomie, mais ces approches ne permettent pas un contrôle optimal des vaisseaux sous-claviers.

Les tumeurs cervicales : Elles posent aussi des problèmes techniques difficiles compte tenu des rapports anatomiques étroits (nerfs crâniens, axe jugulocarotidien...).

Les tumeurs médiastinales : Elles peuvent parfois être très adhérentes ou infiltrantes. Si l'exérèse doit rester carcinologique, on doit respecter les gros vaisseaux, le canal thoracique, se méfier de l'artère d'Adamkiewicz naissant de l'aorte thoracique entre T9 et T12, et économiser les nerfs intercostaux afin de diminuer le risque de déviation rachidienne ultérieure.

L'approche transmanubrial, permet l'exposition de toutes les structures vasculaires et nerveuses (veine sous-clavière et jugulaire à la veine brachiocéphalique, l'artère sous-clavière, nerfs phréniques et vague, et le contrôle de l'artère carotide), ce qui permet un retrait macroscopiquement complet.

Cette approche est réalisée par une manubrial en forme de L transection et la première résection cartilage costal, offre un excellent accès à la région sous-clavière avec un contrôle sûr des vaisseaux et des nerfs et de l'exposition du 4 premiers trous intervertébraux thoracique.

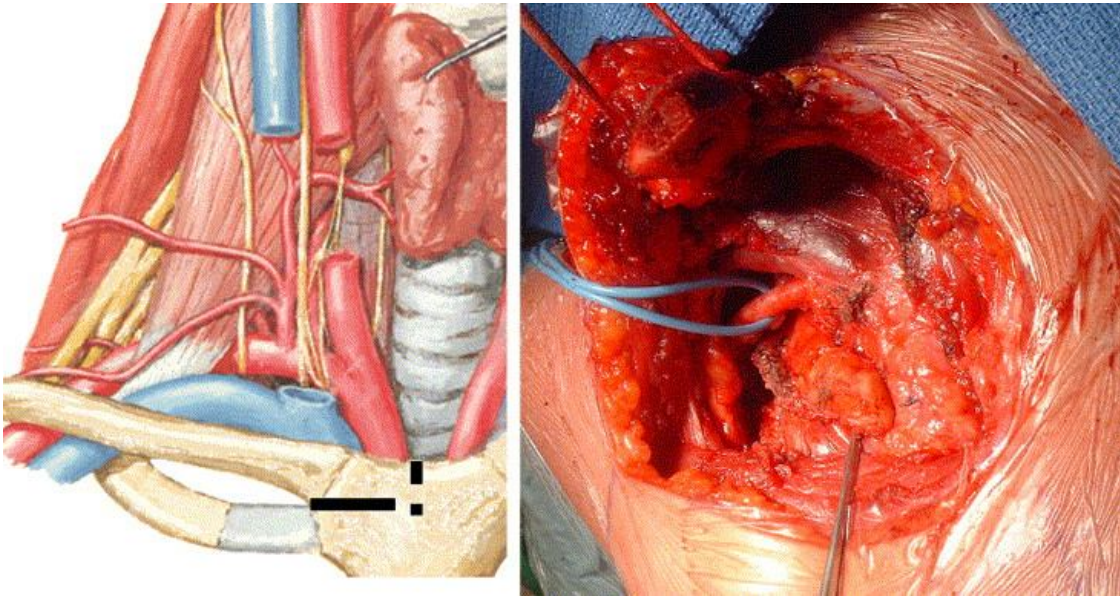


Figure 36 : Origines anatomiques de neuroblastome cervico découlant de le ganglion stellaire (concerne toujours l'origine de l'artère vertébrale).
Vue opératoire montre une dissection vasculaire après ablation de la tumeur[192].

Le patient est placé avec un rouleau placé sous l'épaule. Une incision cutanée en forme de L est fait et du manubrium sternal est exposé après dissection du muscle sterno, en épargnant les muscles pectoraux et les grands sectionner le manubrium et la section premier cartilage. Le cartilage costal de la première côte est réséqué.

À l'aide de cette dissection de la clavicule peut être pivoté latéralement supérieure-, en continuité avec la partie du sternum manubrial

L'approche transmanubrial est une technique ostéo-épargne qui semble particulièrement adapté pour le traitement de ces tumeurs, qui nécessitent une résection aussi complète que possible pour éviter une chimiothérapie post-opératoire et récurrence de la tumeur.

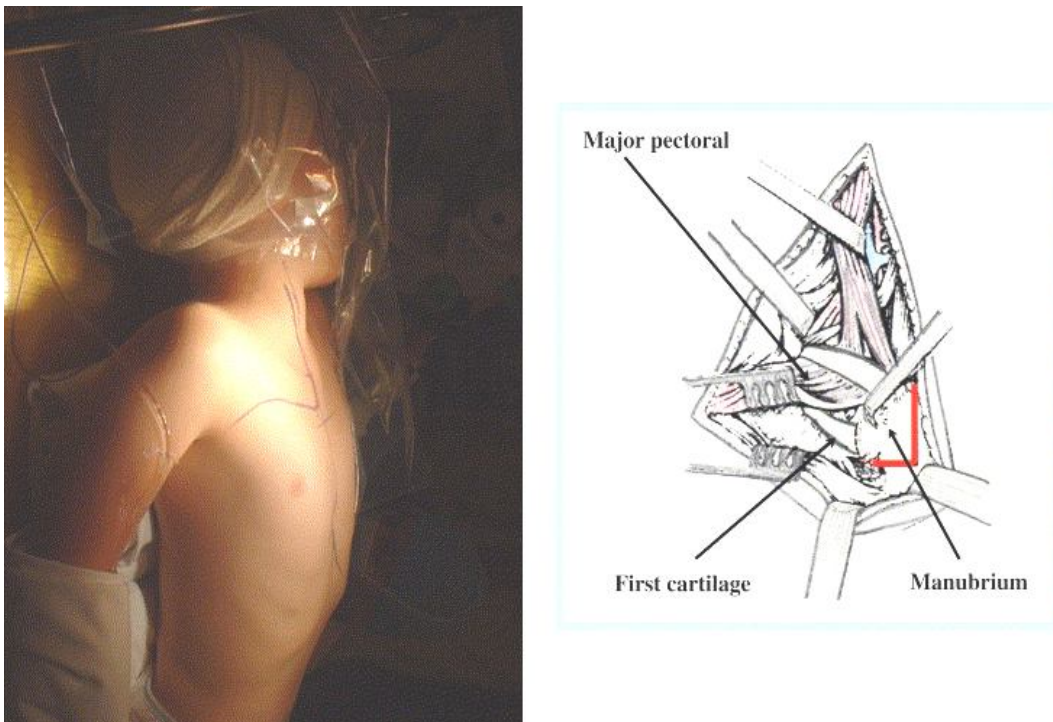


Figure 37 : Approche opératoire en utilisant l'incision transmanubrial[192].

➤ *Tumeurs rétro péritonéales :*

Beaucoup de chirurgiens préfèrent une laparotomie transverse. L'exposition du lit tumoral doit être large, quelle que soit la topographie, afin d'explorer toute la cavité abdominale et de prélever tous les ganglions régionaux. La plupart du temps, l'exérèse des tumeurs primitives de la chaîne sympathique latérorachidienne, pré- ou suprarénale, pose peu de problèmes. Parfois, la qualité carcinologique impose une néphrectomie (dans un quart des cas), mais jamais d'emblée.

En revanche, les tumeurs médianes sont beaucoup plus délicates et nécessitent souvent une chimiothérapie de réduction tumorale ; dans cette localisation, on doit pratiquer de grands décollements et un contrôle des principaux axes vasculaires (aorte, veine cave, tronc coeliaque, artère mésentérique supérieure), l'exérèse par morcellement tumoral est fréquente.

Les séquelles sont rares. Il existe fréquemment des résidus postopératoires au niveau des parois vasculaires et des trous de conjugaison.

➤ *Tumeurs pelviennes :*

L'exérèse est toujours difficile car la voie d'abord ne peut être large, la concavité sacrée est étroite et les rapports de la tumeur primitive avec les voies urinaires, les vaisseaux hypogastriques, les racines nerveuses et le canal rachidien sont souvent très intimes.

➤ *Tumeurs en « Sablier » :*

L'abord neurochirurgical a pour objectif essentiel de préserver le pronostic neurologique. Cependant, un certain nombre de difficultés sont rencontrées : les adhérences entre la tumeur primitive, l'étui dural et les racines, notamment au niveau des trous de conjugaison, rendent l'exérèse difficile et risquée. La gravité des sections radiculaires varie selon le niveau considéré. Par ailleurs, l'intervention est souvent hémorragique (tumeur immature, décompression des veines épidurales), faisant courir un risque vital et fonctionnel à l'enfant. Enfin, l'étendue de la laminectomie conditionne la survenue de déformations rachidiennes ultérieures (cyphoscoliose), éventuellement aggravées par les paralysies des muscles paravertébraux secondaires aux sections radiculaires et/ou l'irradiation complémentaire. Une revue récente évalue à 30 % l'absence de récupération neurologique et 30 % de séquelles orthopédiques graves.[74]

L'exérèse chirurgicale et l'examen anatomopathologique permettent d'établir le stade postopératoire INSS, qui est la synthèse du CRO, du CRH et de l'imagerie postopératoire.

➤ *Cas particuliers:*

Dans le cas, très rare, où l'on doit diagnostiquer un neuroblastome au cours d'une intervention exploratrice et si la tumeur est difficilement extirpable sans dommage, mieux vaut se contenter d'une biopsie et réaliser l'exérèse après une chimiothérapie de réduction.

Plus de 50% des tumeurs dans notre étude avaient leur plus grande dimension supérieure à 40 mm, en contact ou englobant les axes vasculaires principaux.

Au début des années 1990, la définition de «l'inopérabilité» était le résultat d'une évaluation subjective, dépendante de la précision des techniques d'imagerie et de l'expertise des équipes chirurgicales

L'évaluation de l'opérabilité du neuroblastome est une étape majeure de la prise en charge chirurgicale, considérant qu'une décision inappropriée d'entreprendre une résection chirurgicale peut conduire à une exérèse incomplète ou à des séquelles fonctionnelles.

Chez les enfants présentant un neuroblastome localisé inopérable, l'efficacité et la sécurité d'une association de type CE et CADO a été largement décrite, avec des taux de survie supérieurs à 90%.

Dans notre étude, la chirurgie complète première a été indiquée seulement chez 4 patients, avec les limites d'exérèse saines sur l'anatomopathologique chez un seul cas.

Dans la présente étude, la chimiothérapie première a contribué à rendre opérable un nombre significatif d'enfants puisque la moitié a pu bénéficier d'une exérèse complète et que leur survie est comparable à celles de tumeurs opérables.

Il a été montré que la majorité des enfants avec un neuroblastome localisé de stade INSS1 et 2 peuvent guérir par la chirurgie seule, et que la qualité de l'exérèse chirurgicale n'influence la survie chez les enfants porteurs d'un neuroblastome INSS 3 ou stade 3 d'EVANS, le bénéfice d'une exérèse large a été évoqué.

G. Haase et al. suggèrent que des chirurgies larges, au besoin itératif, visant à réaliser une exérèse complète peuvent avoir un intérêt. Dans la présente série, la qualité de l'exérèse ne semblait pas avoir d'influence significative sur la survie, alors même la majorité de tumeurs étaient INSS 3. Les enfants avec un résidu tumoral avec un post opératoire avaient une survie similaire à ceux pour lesquels une exérèse complète avait été réalisée, et les survies des patients en rémission complète ou en réponse partielle en fin de traitement étaient identiques. Toutefois, on doit noter que les enfants avec un résidu tumoral étaient plus intensivement traités.

Dans notre série, moins de 10% de tumeurs étaient classées INSS3, avec une EFS remarquable de 70%.

Dans une large étude européenne, l'incidence globale des neuroblastomes pelviens était de 3%, variant de 7,2% parmi les non métastatiques à 1,4% dans les stades 4.

Tous les patients porteurs d'un neuroblastome localisé (NBL) diagnostiqué avant l'âge de 28 jours de vie et traités entre 1990 et 1999 selon les recommandations des études nationales multicentriques prospectives NBL 90 et NBL 94 de la SFOP ont été inclus dans cette étude. Les nouveau-nés présentant des neuroblastomes métastatiques d'emblée n'ont pas été inclus dans cette étude (neuroblastomes de stades IV ou IVS). 52 nouveau-nés atteints de NBL ont été pris en charge dans 18 centres français d'oncologie pédiatrique et ils ont été traités dans le cadre du protocole NBL 90 (n = 32) ou

NBL 94 (n = 20). Pendant cette période, 617 enfants ont été traités pour un NBL, dont 293 avaient moins d'un an (47,5 %). Les NBL-NN représentent donc 18 % des NBL diagnostiqués avant l'âge d'un an. Le sex-ratio (garçon/fille) était de 1,26. La majorité des tumeurs était de topographie abdominale (40/52 = 77 %), principalement de siège surrénalien (20/52 = 38 %). La taille de la tumeur primitive était inférieure à 5 cm dans 25 cas (48 %), comprise entre 5 et 10 cm.

Trente-sept enfants ont été considérés comme opérables d'emblée et ont bénéficié d'une exérèse de première intention (siège abdominal 32 (80 %), cervical 1 (2 %), pelvien 2 (5 %), thoracique 2 (5 %)). Parmi ces 37 cas, l'exérèse a été complète dans 25 cas (67,5 %), macroscopiquement incomplète dans dix cas (27 %) et a laissé un résidu macroscopique chez deux patients (5,5 %).

Dans notre étude pré de 30% des patients ont été classés INSS IV avec un EFS de 60%.

Dans une étude rétrospective concernant 271 de nouveaux neuroblastomes fœtaux néonataux, H. Isaac rapporte en 2007 une proportion de 6,2% des tumeurs de stade 3 selon INSS, plus de 50% des patients étant de stade 1 ou 2. La survie est de 94% dans ce groupe ou tous les patients ont été traités par la chirurgie seule ou par la chirurgie et la chimiothérapie. L'excellent pronostic de ce groupe de patients est associé à des caractéristiques favorables. Le caractère kystique de la tumeur est un facteur de bon pronostic. La majorité des tumeurs ont des caractéristiques biologiques correspondant au type 1 selon la classification proposée par G.M Brodeur.

Dans notre série près de 21% des tumeurs étaient classées INSS1 t 2 avec un EFS de 80%.

L'étude de SIOPEN: L'étude européenne des nourrissons (2000-2003) a évalué une stratégie basée sur l'évaluation de l'opérabilité, la présence de signes cliniques de mauvaise tolérance (signes neurologiques de compression dans les tumeurs en sabliers, signes de mauvaise tolérance d'un neuroblastome 4s) et l'amplification de N-Myc.

La proportion des tumeurs amplifiant N-Myc est faible dans cette population (8,6%) variant de 3,5 % (tumeurs localisé) à 8% dans les stades 4s et 33% dans les stades 4. Le bras INES 99,1 (données non publiées) évaluait la stratégie française du NBL94 à l'échelle européenne, dans les neuroblastome inopérables du nourrisson, avec une chimiothérapie première désescalade associant cyclophosphamide + vincristine (CV), puis carboplatine-VP16 et CADO en cas d'échec. Dans cette étude (n=97), un tiers des patients n'ont reçu que du CV, et deux tiers n'ont pas reçu d'anthracyclines. La survie globale dans ce sous-groupe est de 100% et l'EFS de 93% à 2 ans.

L'étude européenne INES 99,2 (données non publiées) avait pour objectif d'évaluer une approche limitant l'utilisation de la chimiothérapie semi intensif (carboplatine VP16) aux enfants présentant une mauvaise tolérance (score de Philadelphie) dans les neuroblastome 4s n'amplifiant pas N-Myc. Pour les 133 enfants inclus, elle montre une survie globale de 97% à 2ans, 52 enfants (40%) n'ont pas nécessité de chimiothérapie.

Dans notre série, près de 40% des tumeurs étaient classées INSS4s avec un EFS de 70%.

Le sous-groupe avec amplification de N-Myc (bras INES 99,4) conserve par contre un mauvais pronostic malgré une chimiothérapie associant Carbo-VP et CADO, chirurgie, intensification et radiothérapie et nécessite probablement un traitement plus intensif.

➤ *Les stratégies thérapeutiques :*

1) Dans les formes localisées opérables, pratiquement toujours de stade 1 ou 2, sans amplification de MYCN, chez les nourrissons moins d'un an, la chirurgie est le seul traitement à proposer, donnant des résultats de survie excellents supérieurs à 95 %.

2) Dans les formes localisées, inopérables, sans amplification de MYCN, la chimiothérapie doit avoir pour fonction de rendre la chirurgie faisable, chez les nourrissons, la chimiothérapie proposée vise à minimiser la toxicité hématologique. Dans 2/3 des cas, une chimiothérapie peu intense est suffisante, et la survie est excellente, de l'ordre de 90 %.

3) Dans les formes des nourrissons avec métastases, sans localisation osseuse radiologique et sans amplification de MYCN (la plupart du temps, il s'agit de stades INSS 4S), le traitement est décidé en fonction de la tolérance respiratoire et des œdèmes entraînés par l'atteinte hépatique, car on peut observer une régression spontanée des métastases, voire de la tumeur primitive, dans un pourcentage important de cas (de 30 à 60 % selon les séries).

Une irradiation hépatique à petites doses était autrefois proposée, ou une chimiothérapie peu intense associant la vincristine et l'endoxan. Ces approches ont été évaluées de façon prospective par L'International Society of Pediatric Oncology European (SFOP), et sont trop souvent inefficaces dans les formes avec signes respiratoires. L'attitude actuellement proposée par le groupe SIO (the International Society of Pediatric Oncology) est d'utiliser une chimiothérapie plus intense associant le VP16 et le carboplatine, pendant un nombre limité de cures, suffisant à entraîner la régression de l'atteinte métastatique. En cas de résistance, l'utilisation d'une chimiothérapie comportant de l'adriamycine associée à l'endoxan et à la vincristine (CADO) est conseillée.

4) Dans les formes des nourrissons avec métastases, comportant des localisations osseuses radiologiques et sans amplification de MYCN, dont le pronostic est bon sous chimiothérapie conventionnelle, un traitement par 4 cures de VP16 carboplatine, suivies éventuellement de 2 à 4 cures de CADO en cas de rémission incomplète est conseillée (sans chimiothérapie intensive), suivie d'une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.

5) Les formes de haut risque sont celles qui doivent bénéficier des traitements les plus agressifs disponibles et tolérables en fonction de l'âge :

Dans les formes des nourrissons avec amplification de MYCN, une chimiothérapie d'emblée très agressive est proposée, suivie d'une exérèse de la tumeur primitive et d'une chimiothérapie à hautes doses avec support

hématologique (injection de cellules souches hématopoïétiques autologues). Une irradiation du site primitif est recommandée en raison du haut risque de récurrence locale. Ces formes sont excessivement rares et rejoignent le pronostic des formes métastatiques de plus d'un an, ont un pronostic plus péjoratif, en raison de la fragilité des nourrissons.

Critères de choix	Statut MYCN	Opérabilité et stade	Stratégie
Âge	Statut MYCN	Opérabilité et stade	thérapeutique
Âge < 1 an		Localisé opérable	Chirurgie seule
		Localisé inopérable	Chimiothérapie minimale, chirurgie
		Métastatique sans atteinte osseuse radiologique (4S)	Chimiothérapie intense et brève si elle est nécessaire du fait de l'évolution. Chirurgie en question
		Métastatique avec atteinte radiologique (stade 4)	Chimiothérapie intense Chirurgie
	MYCN amplifié		Chimiothérapie intense, irradiation du site primitif. Chirurgie

Tableau 4 : Schéma décisionnel pour le choix de la stratégie thérapeutique des neuroblastomes

Au total, nos données montrent une excellente survie des enfants traités pour un neuroblastome (métastatique ou non) et souligne le risque de séquelles à long terme, après la question de l'opérabilité doit être considérée très attentivement au diagnostic, plutôt que d'envisager une chirurgie d'emblée au résultat parfois aléatoire et avec un risque des séquelles potentiellement lourdes. Considérant d'excellents pronostics des enfants en rémission partielle, laisser un résidu post opératoire paraît acceptable lorsqu'un sacrifice neurologique important semble nécessaire pour réussir une exérèse complète.

IV.3.2 Place de la vidéo-chirurgie :

L'exérèse de neuroblastomes thoraciques et abdomino-pelviens est l'intervention qui, historiquement, a bénéficié le plus tôt de la vidéo-chirurgie. Des équipes japonaises ont été à l'origine de ce développement [75], profitant des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique [75]. En France, plusieurs équipes ont rapporté une expérience préliminaire de surrénalectomie laparoscopie [77,78] et d'exérèse de neuroblastomes surrénaliens [79], débouchant sur un travail multicentrique récent [80]. Dans ce travail, nous montrons que, dans des cas sélectionnés de neuroblastomes abdominaux, la laparoscopie permet une exérèse complète de la tumeur sans augmenter la morbidité et sans compromettre le résultat oncologique [80]. Il s'agit cependant d'une étude rétrospective, non comparative. Des expériences parallèles ont été rapportées pour la chirurgie du neuroblastome thoracique par voie de thoracoscopie [81,82], démontrant une

excellente faisabilité de la technique dans des cas sélectionnés, avec une qualité d'exérèse satisfaisante et l'absence de morbidité spécifique. Si la faisabilité de la vidéo-chirurgie dans ces indications n'est donc pas à démontrer, le bénéfice est difficile à évaluer. Les meilleures indications sont par définition des tumeurs sans facteur de risque chirurgical majeur, dont l'exérèse en chirurgie conventionnelle a une morbidité propre assez faible. Les avantages escomptés sont donc une moindre agression pariétale (éventration, éviscération postopératoire, occlusions sur bride), un bénéfice esthétique et un moindre retentissement postopératoire (douleurs, délai de réalimentation, délai de reprise de la chimiothérapie).

IV.3.3 Radiothérapie

 **Curative** : La radiosensibilité du neuroblastome est bien établie in vitro et in vivo [83]. Classiquement, on utilise des photons de haute énergie, afin d'irradier le volume tumoral résiduel à une dose comprise entre 25 et 35 Gy selon l'âge, sur une durée de 4 semaines. Certaines précautions sont prises selon la localisation : utilisation de faisceaux latéraux pour épargner le foie, limitation de la dose à 15 Gy sur le rein, régime diététique lorsque le champ inclut l'intestin grêle, protection des ovaires (ovariopexie) et des noyaux fémoraux lors d'une irradiation pelvienne. Malgré cela, le risque de troubles de croissance ultérieurs, notamment vertébrale, et de sarcomes radio-induits n'est pas nul. Cette technique thérapeutique est inutile en présence d'un résidu postopératoire microscopique [84] et sa nécessité lors d'un résidu macroscopique n'est pas prouvée. Néanmoins, elle est recommandée lors

d'une amplification de l'oncogène N-Myc, compte tenu de l'incidence élevée des rechutes locales [85]. En cas de syndrome de Pepper, elle est progressivement abandonnée au profit d'une chimiothérapie en cas de symptômes menaçants.

L'irradiation peropératoire, comportant théoriquement les avantages d'une plus grande précision du ciblage et d'une moins grande diffusion du rayonnement sur les organes de voisinage, [86] n'a pas fait la preuve de son intérêt.

La radiothérapie métabolique avec la MIBG marquée à l'iode 131 est une technique récente séduisante de par sa spécificité tumorale, elle pose néanmoins des problèmes de dosimétrie, d'efficacité inconstante de par l'hétérogénéité du tissu tumoral, et sa toxicité hématologique est lourde. Bien que les résultats préliminaires soient décevants chez des patients lourdement traités son utilisation dans une phase plus précoce de la maladie mérite d'être évaluée [87]

 **Palliative :** Lors de métastases osseuses hyperalgiques, l'irradiation externe garde une efficacité rapide et constante.

IV.3. 4 L'immunothérapie :

Comme dans certaines situations oncologiques, l'immunothérapie pourrait avoir sa place dans le traitement du neuroblastome. S'il existe des arguments expérimentaux allant dans ce sens, les essais actuels d'interleukine 2 avec et sans cellules lymphome activa Ted killer (LAK) n'ont pas encore fait la

preuve de leur efficacité, que ce soit en présence d'une grosse masse tumorale [88] ou lors d'une maladie résiduelle minime après une chimiothérapie. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-GD2 pourrait avoir un intérêt dans le contrôle de la maladie résiduelle, seul [89] ou en combinaison avec l'interleukine 2 [90].

IV.3.5 Les agents maturations

Le neuroblastome a une tendance à la maturation spontanée. En dehors de la chimiothérapie, l'acide 13-cis rétinoïque a la même propriété. En cas de neuroblastome métastatique, son administration pendant 6 mois après la chimiothérapie à hautes doses, suivie de réinjection de CSH, permet de traiter la maladie résiduelle et d'augmenter la survie de 20 % [91].

IV.3.6 La Chimiothérapie:

La chimiothérapie joue un rôle important dans le traitement du neuroblastome. En effet, il s'agit d'une tumeur chimiosensible où 60% des patients âgés ont des métastases au diagnostic et beaucoup des tumeurs sont inopérables d'emblée. La chimiothérapie va donc permettre de :

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

Elle comporte plusieurs drogues, des associations et l'utilisation de l'effet-dose.

Drogues utilisées : Une méta-analyse récente des 40 protocoles utilisés dans le monde confirme l'intérêt majeur de quatre drogues: cyclophosphamide, épipodophyllotoxines (VM 26, VP 16), dérivés du platine et doxorubicine [92]

Le carboplatine, dérivé moins néphrotoxique que le platine, a également une efficacité majeure, surtout en association avec le VP 16 [93, 94, 95].

Quelle que soit la drogue utilisée, sa dose doit être diminuée et calculée sur le poids chez le nourrisson et surtout chez le nouveau-né.

La multiplication des doses de cyclophosphamide par deux ou trois permet d'augmenter le taux de réponse tumorale de 40 à 90 % [96]. L'utilisation de hautes doses de cisplatine permet de récupérer des patients réfractaires aux doses conventionnelles du même médicament [97]

Enfin, l'alternance des drogues pourrait éviter la survenue de résistance tumorale aux drogues [98].

En cas de tumeur considérée comme inopérable d'emblée une chimiothérapie était administrée, et réalisée selon des schémas différents. Dans l'étude la Société française d'oncologie pédiatrique (SFOP) NBL 94, la chimiothérapie recommandée pour les nourrissons de moins de 12 mois était moins intensive, avec deux cures de cyclophosphamide à faibles doses (5 mg/kg par jour, jours 1 à 5) et vincristine (0,05 mg/kg, jour 1) (CO). Ces doses étaient réduites de 30 % pour les enfants de moins d'un mois. Dans l'étude NBL 94, l'association CO était recommandée, soit d'emblée pour les enfants présentant un neuroblastome en sablier symptomatique avec déficit neurologique, soit en cas de réduction tumorale insuffisante après deux cures de CO, soit en cas de caractère inopérable persistant après quatre cures.

IV.3.7 Traitements palliatifs

En dehors d'une chimiothérapie efficace, qui reste le meilleur traitement des douleurs, d'autres outils thérapeutiques sont disponibles et combinables: 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.

Quant à l'utilisation des antalgiques mineurs ou surtout majeurs, elle 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.

IV.4 Le neuroblastome stade 4S:

Il y a 100 ans, en 1901, Pepper décrivait les métastases hépatiques monstrueuses d'un neuroblastome surrénalien [99]. D'Angio et Evans furent les premiers à reconnaître le caractère spécial (d'où le nom de stade 4S) du neuroblastome de certains nourrissons, caractérisés par des métastases (en particulier hépatiques, mais aussi médullaires ou cutanées) ayant la capacité de régresser spontanément [100].

Le neuroblastome surrénalien avec syndrome de Pepper appartient au stade 4S des neuroblastomes : tumeurs localisées, n'atteignant pas la ligne médiane, avec atteintes hépatique (syndrome de Pepper), cutanée et/ou médullaire, sans métastase osseuse. Il touche les enfants de moins d'un an.

Syndrome de Pepper : Une hépatomégalie plus ou moins importante est au premier plan dans les syndromes de Pepper. Les complications dues à l'hépatomégalie sont nombreuses [101] : détresse respiratoire liée à la surélévation du diaphragme ; complications cardio-vasculaires et rénales par compression de la veine cave inférieure et des pédicules rénaux, avec gêne au retour veineux pouvant se traduire initialement par un œdème des membres inférieurs et du scrotum ou des grandes lèvres, une insuffisance rénale, une oligo-anurie, une hypertension artérielle ; complications gastro-intestinales par compression, entraînant des vomissements ; enfin, une coagulation intravasculaire disséminée peut survenir.

Ces complications surviennent plus fréquemment chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de deux mois, en raison d'une progression tumorale souvent plus rapide dans les premières semaines de vie. Ainsi, selon les auteurs, le taux de survie chez les nouveau-nés de moins de six semaines se situe entre 45 et 75 % contre 80 à 90 % pour les plus âgés [101, 102, 103, 104, 105,106], en ce qui concerne les neuroblastomes de stade 4S.

L'irradiation du foie permet d'obtenir un contrôle de l'augmentation du volume hépatique en cas d'hépatomégalie menaçant le pronostic vital malgré la chimiothérapie, mais elle est de moins en moins utilisée au profit d'une chimiothérapie associant le VP16 et le carboplatine [107].

Les critères pronostiques histologiques et biologiques dans les neuroblastomes sont nombreux. Les neuroblastomes 4S sont d'histologie le plus souvent favorable, selon la classification de Shimada. Ainsi, Katzenstein et al. [108] ont analysé 110 cas de neuroblastomes 4S. L'histologie a pu être étudiée chez 59 patients. Elle était défavorable dans six cas seulement. Le taux de survie à trois ans était de $92 \pm 5 \%$ pour le groupe avec histologie favorable vs $33 \pm 19 \%$ pour le groupe avec histologie défavorable avec une différence statistiquement significative ($p = 0,01$).

L'amplification du gène MYC-N est rare dans les stades 4S (moins de 10 % des cas) et toujours associée à un pronostic sombre [108,109]. En cas d'amplification de MYC-N, la survie passe de 90 à 30 % [109, 110,111]. Les neuroblastomes de stade 4S ont le plus souvent un contenu en ADN triploïde

(anomalie de ségrégation chromosomique au moment de la mitose), associé à un bon pronostic. Les tumeurs de mauvais pronostic ont un contenu en ADN diploïde ou parfois tétraploïde, associé à des réarrangements chromosomiques (amplifications ou délétions) [112]. Enfin la délétion du chromosome 1p est de mauvais pronostic [110,113].

La régression spontanée des neuroblastomes de stade 4S semble être due à une nécrobiose et à l'involution plutôt qu'à la maturation de la tumeur [114,115]. Elle concernerait environ 30 % des cas de neuroblastomes stade 4S. Elle peut être lente : entre six et 15 mois. La théorie la plus récente est celle de Pritchard et Hickman [116] : la régression spontanée serait due à un phénomène d'apoptose et non à la maturation. Dans notre série, un seul patient a eu une régression tumorale spontanée.

En l'absence de régression spontanée, le traitement fait appel à la chimiothérapie et à la chirurgie. Le traitement des stades 4S est dominé par une attitude de traitement minimal. Une surveillance régulière est indispensable surtout durant la première année. Un traitement par chimiothérapie s'impose en cas d'évolutivité notable. Il est recommandé de ne pas traiter les métastases dans les cas suivants : chez les enfants asymptomatiques, en l'absence d'atteinte respiratoire ou rénale par hépatomégalie massive ou de progression évidente de la maladie et en cas de régression précoce, spontanée. En France et selon l'attitude recommandée par Suarez et al. [117] et Martinez et al. [118], il est habituel, quand la résection est possible et ne comporte pas de risque vital, de réséquer la tumeur

primitive dans les stades 4S afin d'éviter la récurrence locale, mais cette attitude demeure controversée. En effet, selon Haas et al. [115], Gluglielmi et al. [119] et Nickerson et al. [120], la résection de la tumeur primitive n'aurait pas d'influence sur la survie.

Tumeur surrénalienne bilatérale, stade 4S et syndrome de Pepper :

Les neuroblastomes bilatéraux représentent environ 10 % des neuroblastomes de stade 4S [110], [114], [121], [122], [123], [124] et [125]). Le pronostic des neuroblastomes surrénaliens bilatéraux avec syndrome de Pepper est favorable du fait de l'âge inférieur à un an, de l'absence de métastase osseuse et d'une absence d'amplification du gène MYC-N dans la majorité des cas.

Les neuroblastomes bilatéraux avec syndrome de Pepper constituent un groupe de bon pronostic et peuvent régresser spontanément. Le traitement doit être le moins agressif possible, avec une surveillance rapprochée en cas d'abstention thérapeutique initiale ou de chirurgie de la tumeur primitive seule. L'ablation des deux surrénales est fortement déconseillée en raison de sa morbidité (insuffisance surrénalienne). De plus, il n'a pas été démontré que la chirurgie améliorait la survie.

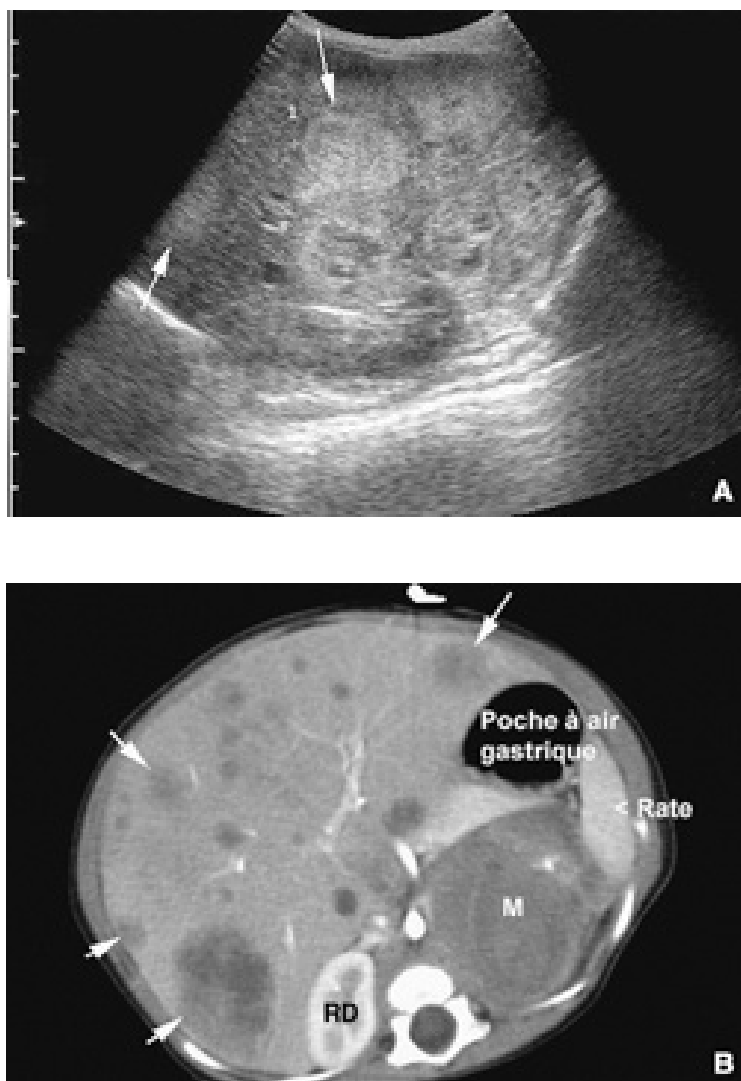


Figure 38 : L'échographie(A) et le scanner abdominal(B) montrent un neuroblastome surrénalien gauche (M) avec hépatomégalie métastatique : nodules (flèches blanches) hyperéchogènes sur l'échographie (A) et hypodenses sur le scanner (B). Syndrome de Pepper. RD : rein droit. [169]

IV.5 Classification pronostique

Le pronostic d'un neuroblastome est très variable et plusieurs facteurs entrent en ligne de compte pour le déterminer. Il est notamment établi selon des facteurs cliniques, tels le stade d'extension de la maladie (classification d'EVANS et INSS) et l'âge de l'enfant au diagnostic, ainsi que par des facteurs biologiques (histologie et marqueurs) et des facteurs cytogénétiques.

IV.5.1 Classification d'Evans

Stade I :	Tumeur limitée à son organe d'origine
Stade II :	Tumeur étendue en dehors de son organe ou de sa structure d'origine mais ne dépassant pas la ligne médiane. Les ganglions régionaux homolatéraux peuvent être envahis
Stade III :	Tumeur étendue en continuité au-delà de la ligne médiane. Les ganglions régionaux envahis peuvent être bilatéraux
Stade IV :	Maladie s'étendant au squelette, aux tissus mous, aux groupes ganglionnaires à distance, à la moelle, etc
Stade IVS :	Patients porteurs d'une tumeur primitive de stade I ou II et de métastases à distance (foie, peau, moelle osseuse) à l'exclusion de métastases osseuses à la radiologie

Tableau 5 : Classification d'Evans

IV.5.2 Classification INSS

Stade	Tumeur	Exérèse macroscopique	Ganglions locorégionaux	Métastases à distance
1	localisée	complète	non	non
2A	localisée	incomplète	non	
2B	localisée	Complète– incomplète	oui, envahis (homolatéraux)	
3	• nilatérale, infiltrant la ligne médiane	non résécable	oui/non	
	• ou unilatérale	oui/non	oui, envahis controlatéraux	
	• ou médiane, bilatérale	non résécable	oui/non	
4				
4s « spécial », enfant de moins d'un an	comme stade 1 ou 2			• peau
				• foie
				• moelle (envahissement < 1 0 %)

Tableau 6 : Classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) [126]

IV.5.3 L'âge au diagnostic

Les nourrissons de moins d'un an ont un pronostic meilleur, y compris dans les formes métastatiques. Cet avantage pronostique persiste chez l'enfant ayant un neuroblastome de stade 4 lorsqu'il a moins d'un an, même s'il existe des indices de sévérité liés à la présence de lésions osseuses radiologiques ou à l'amplification de N-myc.

IV.5.4 Classification INRG/ INRGSS

Le neuroblastome est une tumeur remarquable par son extrême hétérogénéité. En effet, certaines lésions peuvent évoluer vers la maturation et la régression spontanée alors que d'autres progressent malgré des traitements intensifs. Cette hétérogénéité est corrélée à certains facteurs cliniques et biologiques et différentes classifications existent afin de déterminer les groupes de risque et de traitement. Ainsi le groupe européen SIOPEN (the International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group) s'appuie sur l'âge et le risque opératoire définis par l'imagerie et l'existence ou non d'une amplification de l'oncogène N'myc alors que le groupe COG (Children's Oncology Group) utilise l'âge, le statut post chirurgical, l'amplification de N'myc et la ploïdie. D'autres facteurs de risque ont été décrits plus récemment et viennent compliquer cette classification (anomalie de 1p ou de 11q). Un travail impressionnant a été réalisé par l'International NeuroblastomaRisk Group sur 8800 enfants pour déterminer au mieux un nouveau système de classifications des neuroblastomes (INRGSS).

L'affectation de nouveaux risques INRG classera neuroblastome au moment du diagnostic basé sur un nouveau système international des risques neuroblastome Groupe Staging (INRGSS):

- **L1 Stade:** maladie localisée sans image définie facteurs de risque.
- **Stade L2:** maladie localisée à l'image défini les facteurs de risque.
- **Etape M:** La maladie métastatique.
- **Stade MS:** La maladie métastatique "spéciales", où MS est équivalente au stade 4S.

La stratification du risque sera basé sur le système de stadification INRGSS nouvelle, l'âge (dichotomisée à 18 mois), le grade tumoral, l'amplification de N-myc, déséquilibrée aberration 11q, et ploïdie en quatre groupes à risque de pré-traitement : très faible, faible, intermédiaire et à haut risque. Cette classification permet de répartir les patients en 16 groupes de la manière suivante :

1. Tumeurs de très bas risque :
a. Tous les patients avec une tumeur mature (L1 ou L2) b. groupe A c. Patients L1 ayant une tumeur n'amplifiant pas N Myc d. groupe B e. Patient MS (ancien 4S) de moins de 18 mois n'amplifiant pas N'Myc et sans aberration de 11q f. groupe C
2. Groupe de bas risque :
a. Patient L2 de moins de 18 mois, sans amplification de N'Myc et sans aberration de 11q b. groupe D c. Patient L2 de plus de 18 mois ayant un ganglioneuroblastome ou un neuroblastome différencié sans amplification de N'Myc et sans aberration de 11q d. groupe E e. Patients métastatiques de moins de 18 mois sans amplification de N'Myc mais hyperdiploïde f. groupe F
3. Groupe de risque intermédiaire :
a. Patients L2 de moins de 18 mois sans amplification de N Myc mais avec des aberrations de 11q b. groupe G c. Patient L2 de plus de 18 mois ayant un ganglioneuroblastome ou un neuroblastome différencié sans amplification de N'Myc et avec aberration de 11q ou indifférencié quel que soit le statut de 11q d. groupe H e. Patients métastatiques de moins de 12 mois sans amplification de N'Myc mais diploïde f. groupe I g. d. Patients métastatiques de 12 à 18 mois sans amplification de N'Myc mais diploïde h. groupe J
4. Groupe de haut risque :
a. Patients L1 avec amplification de N'Myc b. groupe K c. Patients L2 de plus de 18 mois avec amplification de N'Myc d. groupe N e. Patients métastatiques de moins de 18 mois avec amplification de N'Myc groupe O f. d. Patients métastatiques de plus de 18 mois quel que soit le statut de N'Myc g. groupe P h. Patient MS (ancien 4S) de moins de 18 mois n'amplifiant pas N'Myc mais avec des anomalies de 11q groupe Q i. Patient MS (ancien 4S) de moins de 18 mois amplifiant pas N'Myc groupe R

Le groupe L1 sans facteur de risque à l'imagerie et le groupe L2 avec facteur(s) de risque. [127,128]

IV.5.5 Classification TNM

La classification est la plus adaptée puisqu'elle comporte, d'une part une classification par stade clinique (CS) qui permet de juger la situation préthérapeutique, et d'autre part d'une classification post chirurgicale (PS) par stade pathologique, qui permet d'adapter les traitements locaux postopératoires.[129]

Stade	Tumeur	Ganglion	Métastase
Stade clinique			
CS1	T1 : <5 cm	N0 : absence	M0 : absence
CS2	T2 : >5 cm <10 cm	N0 : absence	M0 : absence
CS3	T3 : >10 cm	N0 : absence	M0 : absence
	tout T	N1 : présence	M0 : absence
CS4	tout T	tout N	M1 : présence
Stade post-chirurgical			
PS1	Résection complète	Absence de ganglion	
PS2	Résection complète	Ganglion positif, exérèse	
PS3A	Reliquat microscopique	Absence de ganglion ou ganglion positif, exérèse	
PS3B	Reliquat macroscopique	Ganglion positif, exérèse incomplète	
PS3C	Biopsie de la tumeur et/ou des ganglions	Biopsie	
PS4	Tout type d'exérèse		

: T, tumeur ; N, ganglion ; M, métastase.

Tableau 7: Classification TNM

IV.5.6 Classification de « pediatric oncology group »POG

Cette classification prend en considération la présence d'ADP régionales métastatiques [130] :

Stade A :	résection complète de la tumeur primitive avec résidu microscopique. les ADP régionales homolatérales non adhérentes sont histologiquement indemnes les ADP adhérentes à la surface ou dans la tumeur pelvienne, le foie est histologiquement indemne
Stade B :	résection incomplète de la tumeur primitive les ADP et le foie est histologiquement indemne.
Stade C :	résection complète ou incomplète de la tumeur primitive les ADP non adhérentes à la surface de la tumeur primitive sont envahies, le foie est histologiquement indemne.
Stade IV :	métastase à distance (Adp, foie, peau, moelle osseuse, os....)..
Stade Ds :	enfant < 1 an avec métastase.

Tableau 8 : Classification de « pediatric oncology group »POG

IV 5.7 Classification de L'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC):

Cette classification définit la réponse au traitement.

Réponse	Tumeur primitive	Métastases
RC	Pas de tumeur	Pas de tumeur ; catécholamines normales.
BRP	Diminution de 90-99%	Pas de tumeur ; catécholamines normales. Hyperfixation 99 TC squelettiques résiduelle possible.
RP	Diminution > 50%	Diminution de tous les sites mesurables > 50% Os et moelle osseuse : diminution de nombre de sites positifs > 50% ; pas plus d'un territoire envahis*.
RM	Pas de nouvelles lésion : réduction d'une lésion mesurable > 50% (primitif ou métastases) et réduction des autres lésions < 50% ; progression < 25% de toute lésion.	
NR	Pas de nouvelles lésions, réduction < 50% et progression < 25% de toutes les lésions.	
MP	Toute nouvelle lésion ; augmentation > 25% d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire.	

RC : Réponse complète

BRP : Bonne réponse partielle

RM : Réponse mixte

NR : Non réponse

MP : **Maladie progressive**

(*) Un territoire médullaire peut être encore positif pour être en RP si cela représente une diminution du nombre de sites.

IV.5. 8 Score Philadelphie

Pour les stades 4s [131]

Afin de mieux guider la décision d'un traitement ou d'une simple surveillance. Le système de score reflète la menace d'un organe, et évalue les poumons, les reins, le tractus digestif, la VCI et le foie. Un score de « 0 » sous-entend qu'il n'y a aucune menace de l'un des appareils, un score de « 10 » signifie que les 5 appareils ont une souffrance viscérale. On doit se souvenir que ce score est établi avant toute intervention thérapeutique. Par exemple, si un enfant a une diurèse > 2 ml/kg/h sous diurétiques, son score est toujours de 1.

Appareil	Sévérité	Score
Gastro-intestinal		
Vomissements > 10% des apports	Léger	1
Vomissements répétés, nécessitant une réhydratation IV	Sévère	2
Respiratoire		
Polypnée > 60 bat/min avec besoin d'O ₂	Léger / modéré	1
Besoin de CPAP ou de ventilation artificielle	Sévère	2
Retour veineux		
Œdèmes des membres inférieurs	Léger	1
Atteignant le scrotum et/ou le sacrum	Sévère	2
Rénal		
Oligurie, diurèse < 2ml / Kg / h	Léger	1
Oligurie avec des signes d'insuffisance rénale.	Sévère	2
Hépatique		
Thrombopénie / CIVD plaquettes < 50.10 ⁹ / L	Sévère	2

V. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.

Le neuroblastome présente un large spectre de virulence clinique reflétant l'hétérogénéité biologique sous-jacente. Le stade tumoral, défini par le International NB Staging System (INSS), ainsi que l'âge du patient au diagnostic sont des facteurs pronostiques majeurs étroitement corrélés à la survie. Des anomalies génétiques jouent aussi un rôle déterminant dans le phénotype tumoral et le pronostic. Parmi eux, on peut citer l'amplification de l'oncogène MYCN, la ploïdie cellulaire, la délétion du chromosome 1p, les marqueurs tumoraux sériques, l'anatomopathologie et le niveau d'expression de l'ARN messenger du récepteur au neurotrophine Trk-B. Certains de ces facteurs ont permis de développer des schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction du risque faible, intermédiaire ou élevé de rechute tumorale. Alors que la majorité des enfants avec un NB de bas risque peuvent être guéris par chirurgie seule, moins de 30 % des patients ayant un NB de haut risque survivent au-delà de 5 ans et ce malgré une thérapeutique agressive associant chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement avec des agents de différenciation (acide rétinoïque). Il est urgent de mieux comprendre la biologie de cette tumeur complexe afin de pouvoir proposer de nouvelles approches thérapeutiques [132].

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé « angiogenèse », joue un rôle capital dans la croissance et la progression tumorale [133]. En assurant l'apport en oxygène, en nutriments et en facteurs de croissance aux cellules cancéreuses, le réseau vasculaire tumoral est indispensable au développement de la tumeur. Les vaisseaux sanguins tumoraux nouvellement formés permettent aussi la dissémination des cellules cancéreuses, et par conséquent, favorisent la formation de métastases. Des travaux récents ont montré l'existence d'un autre processus, la « lymph-angiogénèse tumorale », où les cellules tumorales stimulent aussi la formation de vaisseaux lymphatiques. De ce fait, la recherche sur la biologie des vaisseaux sanguins et lymphatiques et les mécanismes de la néoangiogénèse sont d'un intérêt majeur.

L'angiogenèse représente une nouvelle cible intéressante dans la stratégie anti tumorale. Dans ce but, les néovaisseaux tumoraux ont été étudiés dans presque tous les types de tumeurs solides. Si la majorité des travaux de recherche a porté sur des néoplasies chez l'adulte, le NB a été le centre d'intérêt de la recherche sur l'angiogenèse en oncologie pédiatrique. L'hétérogénéité clinique et les mécanismes biologiques sous-jacents au NB sont encore mal compris, mais plusieurs études récentes démontrent que l'angiogenèse joue un rôle majeur dans la croissance de cette tumeur [134] et [135]. Dans cette revue, nous présenterons les données actuelles publiées sur l'angiogenèse et les stratégies antiangiogéniques dans le NB.

V.1 Mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome

La formation des néovaisseaux tumoraux est le résultat de plusieurs mécanismes dont le bourgeonnement de microvaisseaux à partir de vaisseaux sanguins préexistants avec recrutement de cellules endothéliales avoisinantes [133]. Plusieurs travaux récents ont démontré que l'angiogenèse tumorale était aussi dépendante du recrutement de progéniteurs endothéliaux issus de la moelle osseuse et capables de se différencier in situ en cellules endothéliales matures afin de compléter l'angiogenèse assurée par l'endothélium préexistant (processus appelé vasculogénèse) [136]. La plupart des auteurs s'accordent pour penser que les différents mécanismes impliqués (bourgeonnement, vasculogénèse ou cooptions) peuvent non seulement dépendre de la nature de la tumeur, mais peuvent coexister et être étroitement intriqués [133].

Tous les mécanismes d'angiogenèse connus et décrits à ce jour semblent être présents dans la néoangiogénèse du NB (figure 1). Le processus le mieux décrit dans le NB est le « sprouting » ou bourgeonnement de microvaisseaux à partir des capillaires préexistants sous l'influence de facteurs proangiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), le basic fibroblast growth factor (BFGF), et l'angiopoétine (Ang) [137, 138,139]. Nous avons récemment rapporté la présence de progéniteurs endothéliaux circulants dans le sang périphérique de patients ayant un NB [140]. Enfin, une étude récente a démontré l'existence de microvaisseaux dans un NB contenant l'amplification MYCN, signant ainsi l'origine tumorale des cellules endothéliales analysées et apportant la preuve d'un phénomène supplémentaire de « mimétisme vasculaire » dans l'angiogenèse du NB [141]

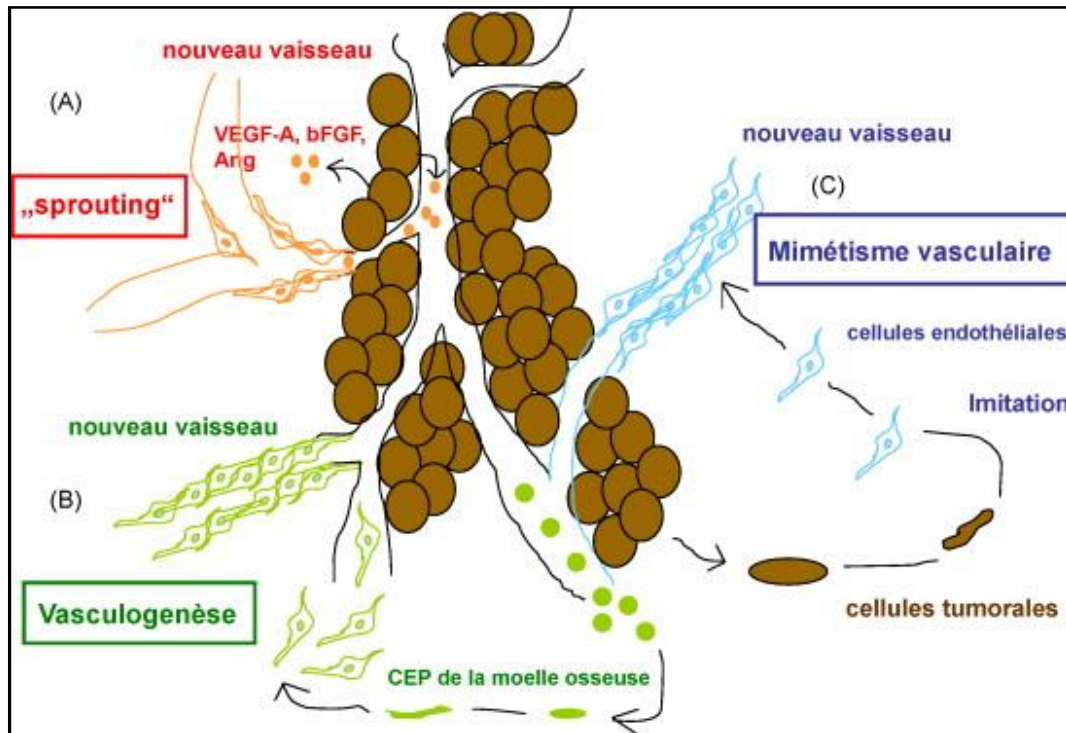


Figure 39. Mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome. Présentation schématique des différents mécanismes d'angiogenèse décrits dans le NB : A. « *Sprouting* » ou bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. B. Vasculogénèse par différenciation de progéniteurs endothéliaux circulants issus de la moelle osseuse, entrant dans la circulation et s'incorporant au néo endothélium tumoral et C. Mimétisme vasculaire résultant de la capacité des cellules tumorales de NB à imiter des cellules endothéliales.

V.2 Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome

La majorité des cellules tumorales sont potentiellement angiogéniques par le biais d'une diminution de facteurs inhibiteurs ou d'une augmentation de facteurs proangiogéniques. Cependant, d'autres mécanismes semblent jouer un rôle dans la régulation de l'angiogénèse du NB, comme décrit ci-dessous.

V.2.1 L'oncogène MYCN

L'oncogène MYCN, fréquemment amplifié dans les NB de haut risque, est associé à un index vasculaire élevé et un pronostic sombre [142]. Ce constat a amené à penser que MYCN pourrait réguler certains aspects de l'angiogénèse dont la surexpression des facteurs proangiogéniques. La majorité des études n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'amplification de MYCN et une augmentation de l'expression des facteurs proangiogéniques tels que VEGF, bFGF et MMP. En revanche, quelques travaux ont suggéré que MYCN pouvait influencer l'angiogénèse du NB en supprimant l'expression de facteurs inhibiteurs. La biologie agressive des NB avec amplification de MYCN semble liée à la répression de 3 facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse [137]. Parmi eux, l'activine A, récemment identifiée, présente un effet négatif direct sur la croissance de cellules NB, inhibe la prolifération de cellules endothéliales, est exprimée à des taux élevés dans les NB différenciés et est corrélée à un pronostic favorable [143]. Des études in vitro ont démontré que MYCN inhibe l'activine A par répression de son promoteur [144].

V.2.2 Les cellules de Schwann

Contrairement aux tumeurs amplifiant MYCN, les NB de faible risque sont caractérisés par une histologie dite « favorable » où il est fréquent d'observer un composant stromal riche en cellules de Schwann quiescentes [132]. Les cellules de Schwann sécrètent des facteurs induisant une différenciation et ayant une action antiproliférative au sein des tumeurs. Des études ont montré que ces cellules produisaient plusieurs inhibiteurs de l'angiogénèse dont l'inhibiteur tissulaire des métallo protéinases (TIMP2), le pigment epithel-derived growth factor (PEDF) et une protéine sécrétée acide et riche en cystéine (secreted protein acidic and rich in cystéine [SPARC]) [145,146]. La présence des cellules de Schwann semble contribuer à la nature relativement peu vascularisée des NB de faible risque, soulignant encore que les variations d'expression de facteurs de l'angiogénèse pourraient influencer le phénotype du NB.

V.2.3 L'hypoxie

Des situations de stress cellulaire tel que l'hypoxie conduisent à des mécanismes d'adaptation rapide pour assurer la survie cellulaire. La première de ces réponses est l'activation du facteur de transcription hypoxia-inducible factor-1 (HIF) dont un des gènes cibles est le facteur de croissance proangiogénique VEGF-A [139]. L'angiogénèse est donc régulée et stimulée par l'hypoxie. Le réseau vasculaire tumoral initial devient rapidement insuffisant par rapport à la rapidité de croissance tumorale, entraînant le développement

de régions pauvres en oxygène. Nous avons montré que l'hypoxie entraînait une augmentation de la sécrétion de VEGF-A dans des lignées cellulaires de NB et s'accompagnait d'une stimulation de la prolifération des cellules endothéliales [139]. L'érythropoïétine (EPO), facteur dont l'expression est régulée par l'hypoxie et HIF, joue un rôle majeur dans l'érythropoïèse en stimulant la prolifération endothéliale. Des études ont montré que l'EPO était surexprimée dans les cellules de NB de phénotype neuronal exclusivement [147]. Bien que l'EPO ne semble pas modifier la prolifération de cellules de NB in vitro, les tumeurs ayant le taux d'expression de récepteur à l'EPO le plus élevé étaient associées de façon significative à une meilleure survie globale [148].

V.3 Traitements antiangiogéniques dans le neuroblastome

La capacité de cibler le système vasculaire tumoral a ouvert des perspectives très prometteuses dans le traitement du cancer. Aujourd'hui, plus de 70 molécules antiangiogéniques sont décrites et sont, pour la majorité, actuellement évaluées dans des essais cliniques pour des tumeurs de l'adulte [149]. Trois classes d'inhibiteurs de l'angiogénèse peuvent être distinguées : les inhibiteurs directs, indirects et mixtes. Les inhibiteurs directs de l'angiogénèse, tels que l'angiostatine, l'endostatine ou la thrombospondine, ciblent les cellules endothéliales d'origine microvasculaire impliquées dans la prolifération, la migration et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Les inhibiteurs indirects de l'angiogénèse bloquent la production ou l'activité des molécules proangiogéniques produites par la tumeur elle-même comme le VEGF ou les récepteurs à tyrosine kinase du VEGF ou PDGF. Les inhibiteurs dits mixtes, tels que les inhibiteurs de l'EGFR ou l'interféron-alpha, agissent à la fois au niveau des cellules endothéliales et tumorales.

Les stratégies antiangiogéniques présentent plusieurs avantages comparés aux traitements cytotoxiques conventionnels :

- les dégâts engendrés au niveau d'un seul vaisseau sanguin tumoral peuvent avoir un effet sur un grand nombre de cellules tumorales dépendantes de celui-ci pour leur apport sanguin ;
- les vaisseaux tumoraux se « normalisent » après administration d'un traitement antiangiogénique, permettant aux agents de chimiothérapie de mieux accéder à la tumeur pour exercer leur effet cytotoxique ;
- cibler les cellules endothéliales peut avoir un effet bénéfique de contrôle sur la maladie résiduelle minime inaccessible à la chimiothérapie standard, en supprimant les cellules quiescentes résiduelles et dormantes en phase G0/1 ;
- la résistance aux agents antiangiogéniques est rare et contraste avec les résistances tumorales fréquemment développées contre les chimiothérapies puisque ces traitements ciblent des cellules normales et non des cellules tumorales.

Le plus souvent, les traitements antiangiogéniques sont utilisés en association avec une chimiothérapie standard. Cependant, de nombreuses questions persistent sur les mécanismes d'action des traitements antiangiogéniques. Les réponses apportées à ces questions permettront très probablement d'optimiser leur utilisation en clinique.

V.3.1 TNP-470

Le TNP-470 est le premier inhibiteur sélectif de la prolifération endothéliale identifié capable d'inhiber la méthionine aminopeptidase-2 (MetAP2), enzyme importante pour la prolifération et la migration endothéliale [134]. Plusieurs essais cliniques de phases I et II avec cette molécule sont actuellement en cours dans des cancers de l'adulte tel que le cancer du col de l'utérus, du pancréas et du rein [150]. Administré en combinaison avec d'autres substances cytotoxiques comme le cisplatine, le paclitaxel ou le cyclophosphamide, le TNP-470 agit de façon synergique en potentialisant les effets anti tumoraux des autres substances. De nombreuses études précliniques rapportent l'utilisation de TNP-470 dans des modèles murins de NB. Ces données[134,135] suggèrent que le TNP-470 pourrait constituer un traitement adjuvant pour les patients ayant un NB de haut risque administré soit entre les cycles du traitement d'induction, soit à la fin du traitement cytotoxique et plus particulièrement en situation de maladie résiduelle minimale.

V.3.2 Thalidomide

La thalidomide a été utilisée pour la première fois dans les années 1950 en tant que sédatif non toxique et antiémétique, mais a été rapidement retirée à cause de sa tératogénicité importante. Depuis, des travaux ont suggéré que les anomalies de membres observées après exposition fœtale à la thalidomide pourraient être la conséquence d'une inhibition de la croissance vasculaire [151]. Aujourd'hui, la thalidomide est évaluée en tant qu'inhibiteur de l'angiogénèse et traitement anti cancer. Des résultats obtenus dans un modèle murin de xénogreffe de NB suggèrent que la thalidomide pourrait contrôler l'angiogénèse mais serait sans effet significatif sur la croissance tumorale [152]. Les résultats d'une étude de phase II combinant la thalidomide au cyclophosphamide chez des patients ayant une tumeur pédiatrique récurrente ou réfractaire ont été récemment publiés. Parmi 21 patients traités et évaluables, seulement 1 patient avait une réponse partielle et un autre patient avait une maladie stable, démontrant une efficacité thérapeutique très modeste [153]. Cependant, il existe un cas rapporté étonnant de patient ayant un NB de stade 4 en rechute réfractaire ayant été traité de façon compassionnelle par thalidomide et ayant montré une réponse complète après 6 mois de traitement [154].

V.3.3 Endostatine

L'endostatine est un fragment de 20 kDa de l'extrémité C-terminale du collagène XVIII qui inhibe la voie systémique. Son activité antiangiogénique est médiée par un domaine de liaison dépendant du zinc. L'endostatine a été évaluée en tant que substance antiangiogénique dans le NB. Dans une prolifération endothéliale in vitro ainsi que la croissance tumorale

lorsqu'elle est administrée par modèle murin, l'efficacité thérapeutique de l'endostatine était augmentée lors d'une administration en perfusion continue ou en combinaison à une approche immunomodulatrice(30). Aussi, une stratégie associant l'endostatine à une immunothérapie a montré une certaine efficacité anti tumorale avec un effet synergique permettant de prévenir la formation de tumeurs palpables.

D'après des résultats d'études de phase I, l'endostatine humaine est bien tolérée et ne présente pas de toxicité spécifique lorsqu'elle est injectée en bolus quotidien. Les effets observés étaient :

- ✓ une diminution des taux urinaires de VEGF-A et BF GF ;
- ✓ une réduction de la perfusion sanguine tumorale (mesurée en imagerie par résonance magnétique dynamique) ;
- ✓ une diminution des taux de progéniteurs endothéliaux circulants ;
- ✓ une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales.

V.3.4 Angiostatine

L'angiostatine est une protéine endogène circulante dont l'activité antiangiogénique est médiée par liaison de l'ATP synthétase à la surface des cellules endothéliales humaines [134]. Cette liaison entraîne l'apoptose des cellules tumorales ainsi que l'inhibition de la migration et de la formation tubulaire des cellules endothéliales. L'évaluation préclinique de l'angiostatine dans le NB a été réalisée grâce à une approche de thérapie génique avec un adénovirus recombinant codant pour l'angiostatine humaine kringle [155]

fusionné avec le sérum albumine humaine (AdK3-HSA)[156]. L'injection intraveineuse de ce vecteur dans un modèle tumoral de NB n'a pas montré d'inhibition de la croissance tumorale comparée aux tumeurs traitées avec un vecteur vide. De même, dans les tumeurs de stade précoce, les cinétiques de survenue et de croissance tumorale étaient similaires entre les animaux traités par AdK3-HSA ou par le vecteur vide.

V.3 .5 Thrombospondine

Sécrétée dans les matrices extra- et péricellulaire, la thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine capable d'inhiber, elle aussi, la prolifération et la migration endothéliale. Les souris déficitaires pour la TSP-1 présentent une augmentation de la vascularisation tumorale suivie d'une croissance tumorale accrue [157]. Un travail a mis en évidence la répression de la TSP-1 par méthylation de son promoteur dans un sous-groupe de NB indifférenciés et de stade avancé ainsi que dans des lignées tumorales [158]. Inversement, cet inhibiteur est bien exprimé dans la majorité des NB de stade localisé. Récemment, l'ABT-510, un peptide dérivé de la TSP-1, a montré la capacité d'inhiber la croissance de xénogreffes de NB établies à partir de 2 lignées amplifiant N-MYC [159]. D'autres études précliniques évaluant ces substances dans le traitement des tumeurs solides de l'enfant seront intéressantes.

V.3.6 Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (Avastin®)

Une des avancées majeures de ces dernières années dans le traitement des cancers a été l'approbation du bevacizumab (Avastin®) par la FDA et l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec une chimiothérapie standard [149]. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal recombinant qui se lie au VEGF-A et inhibe l'activation de ses récepteurs. Kim et al. ont réalisé des études préliminaires dans un modèle murin de NB avec un anticorps monoclonal anti-VEGF et le VEGF-TRAP (VEGF fusionné avec un segment FC d'immunoglobuline) [160]. En combinant ces stratégies anti-VEGF avec le topotecan, ils ont observé une suppression partielle de la croissance tumorale ainsi qu'une inhibition significative du rebond de croissance habituellement observée à l'arrêt du traitement par chimiothérapie [160].

La première étude préclinique évaluant le bevacizumab dans le NB a montré une réduction significative de la croissance tumorale *in vivo* sans toxicité par réduction de l'angiogénèse [161]. Récemment, un autre travail a montré que le bevacizumab entraînait des altérations physiologiques des vaisseaux tumoraux qui amélioraient la distribution et donc l'efficacité des chimiothérapies [162]. Il est possible d'imaginer un effet similaire en clinique où la « normalisation » de la vascularisation tumorale et l'amélioration de la perfusion sanguine pourraient favoriser la distribution des chimiothérapies systémiques. Cela souligne que l'inhibition du VEGF dans le NB est une stratégie particulièrement intéressante qui doit être explorée puisqu'elle pourrait notablement améliorer l'activité anti tumorale des chimiothérapies actuelles.

Les données cliniques avec le bevacizumab chez des patients pédiatriques sont limitées. Dans une étude récente, le bevacizumab a été utilisé de façon compassionnelle chez 15 patients atteints de tumeurs solides récurrentes ou progressives [163]. L'objectif initial de l'étude était d'évaluer la toxicité du bevacizumab en association avec d'autres chimiothérapies standard. De façon intéressante, les auteurs ont observé un certain degré d'efficacité antitumorale chez ces patients avec 2 cas de maladie stable et 3 réponses partielles chez des patients pourtant lourdement traités auparavant. Cette étude préliminaire mais très encourageante souligne l'importance d'explorer de façon prospective un traitement par bevacizumab chez ces patients, notamment à un stade plus précoce de la maladie.

V.3.7 Inhibiteurs des récepteurs au VEGF

Le récepteur VEGF peut être inhibé par des anticorps ciblant la région extracellulaire du récepteur ou par de petites molécules interférant avec son domaine à activité tyrosine kinase (TK). Plusieurs anticorps dirigés contre le VEGFR-2 (KDR) ont été développés. Parmi eux, le DC-101 a apporté la preuve de principe qu'un anticorps anti-VEGFR-2 pouvait fortement inhiber la prolifération tumorale. Le DC-101 est un anticorps monoclonal de rat dirigé contre le VEGFR-2 de souris. Seul ou en combinaison avec la vinblastine à faible dose, le DC-101 était capable d'inhiber la croissance de cellules originaires d'un NB de bon pronostic et non N-MYC amplifié [164]. Le rationnel de cette association était de combiner les effets antivasculaires de la chimiothérapie à faible dose à ceux de la stratégie anti-VEGF. Une régression totale des tumeurs de grandes tailles était observée avec l'association de ces 2 substances.

Pour être efficace, ces anticorps doivent être administrés par voie intraveineuse. Inversement, les petites molécules inhibitrices des récepteurs à tyrosine kinase (RTK) ont l'avantage de pouvoir être administrées par voie orale. Parmi les inhibiteurs de RTK les plus connus, le Sugén 5416 (SU5416, Semoxinal®) est un antagoniste spécifique de VEGFR-1 (Flt-1) et -2 (KDR), bloquant la phosphorylation de Flk-1 médiée par VEGF [134,150]. Évalué au cours d'études cliniques dans le sarcome de Kaposi, le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), le cancer anorectal et le cancer rénal, le SU5416 a permis une stabilisation de la maladie après 6 mois de traitement. Dans des modèles *in vivo* de NB, cette substance a montré une efficacité en réduisant l'angiogénèse tumorale [165]. L'efficacité était majorée lorsque le SU5416 était associé à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. La réduction de croissance tumorale était observée malgré une augmentation des taux plasmatiques de VEGF-A pendant le traitement.

Le sunitinib (Sutent®, SU11248) est un nouvel TKI ciblant de multiples récepteurs qui présente à la fois des effets antiprolifératifs et antiangiogéniques via l'inhibition simultanée de VEGFR, PDGFR-bêta et c-Kit [166]. Récemment, le sunitinib a reçu l'accord de la FDA et l'EMA pour le traitement du cancer du rein avancé ou métastatique après échec de traitement par interféron-alpha ou interleukine-2 et pour le traitement du cancer gastro-intestinal (gastro-intestinal stromal tumor [GIST]) résistant à l'imatinib [149]. Le sunitinib a été évalué dans des modèles murins de xénogreffes de tumeurs solides pédiatriques [53]. De façon intéressante, le sunitinib a montré une activité inhibitrice significative sur un large panel de tumeurs pédiatriques, cependant un plus faible taux d'inhibition de croissance tumorale était observé pour le modèle de NB.

Le sorafénib (Nexavar®, BAY 43-9006) est le 3e TKI ciblant le VEGFR en cours d'essais de phase III dans les tumeurs solides de l'adulte, qui a récemment reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du cancer du rein avancé [149].

V.3.8 Inhibiteurs de metalloprotéinases matricielles

Dans les tissus tumoraux, il existe un déséquilibre privilégiant les MMP. De ce fait, l'angiogénèse peut être contrôlée en empêchant la dégradation de la membrane basale et du tissu environnant grâce à un MMPI. Le Marimastat® (BB-2516) est un inhibiteur synthétique de MMP-1, -2, -3, -7, et -9 et constitue le premier MMPI oralement bio-disponible testé chez l'homme [150]. Les résultats d'études cliniques de phase I, II et III utilisant le Marimastat® seul ou en association avec d'autres régimes de chimiothérapie ont cependant montré une toxicité dose-limitante dans les pathologies musculosquelettiques. L'expression de MMP-2 et MMP-9 est corrélée à un mauvais pronostic dans les cancers du rein, de l'ovaire, du poumon et du côlon. De ce fait, le BAY 12-9566 (Tanomastat®) a été développé comme un inhibiteur sélectif de ces 2 MMP, disponible par voie orale. Des études de phase I ont montré une efficacité chez des patients ne présentant pas de pathologie musculosquelettique [150]. Dans le NB, les MMP-2 et MMP-9 semblent jouer un rôle majeur dans l'angiogénèse tumorale et des études évaluant les MMPI pourraient se révéler d'un grand intérêt [135].

V.3.9 Les rétinoïdes

Parmi les stratégies thérapeutiques actuelles du NB, les rétinoïdes sont utilisés dans le traitement de consolidation des NB de stade 4 en situation de maladie résiduelle minime. Les rétinoïdes exercent leur effet en induisant une différenciation des neuroblastes immatures. De plus, les rétinoïdes et notamment le fenrétinide, un rétinoïde synthétique récemment développé, ont démontré un effet antiangiogénique dans différents modèles expérimentaux. Ces effets comprennent la prévention d'une néoangiogénèse tumorale in vivo, l'inhibition du bourgeonnement vasculaire dans le modèle de membrane chorioallantoïde (CAM) de poulet, et la transformation in vitro d'un phénotype de cellule tumorale angiogénique en phénotype antiangiogénique [167, 9]. L'ensemble de ces effets est médié par l'inhibition de la migration endothéliale et la modification de la sécrétion de facteurs pro- ou antiangiogéniques. Rétrospectivement, l'utilisation des rétinoïdes dans le NB correspond à la première stratégie antiangiogénique dans le traitement des tumeurs embryonnaires.

V.3.10 Chimiothérapie métronomique

Les chimiothérapies peuvent aussi avoir des effets antiangiogéniques lorsqu'elles sont administrées à faibles doses en continu et en régime combiné, un concept appelé « chimiothérapie métronomique ». Il existe de nombreux protocoles évaluant la chimiothérapie métronomique dans les tumeurs pédiatriques. Dans le travail de Sterba et al., 22 patients ayant une rechute de tumeur solide dont 4 NB ont été traités selon le protocole combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy (COMBAT) utilisant le celecoxib, l'acide 13-cis-rétinoïque, avec des cycles de temzolomide

métronomique et étoposide à faible dose [168]. Les 4 patients NB ont présenté des réponses : 3 partielles et 1 stabilité de la maladie. Dans l'étude de Stempak et al. Utilisant le celecoxib en combinaison avec la vinblastine ou la cyclophosphamide, 32 patients en rechute de tumeurs solides pédiatriques ont pu être traités dont 3 ayant un NB [193]. Quatre patients (13 %) avaient une maladie stable (28 à 78 semaines) même si aucune réponse partielle ou complète n'a été observée. Ces travaux suggèrent que la chimiothérapie métronomique pourrait avoir une place dans le traitement de maintien du NB afin de consolider la rémission et combattre la maladie résiduelle minime.

V.3.11 Bisphosphonates

Les métastases osseuses sont présentes chez près de la moitié des patients atteints de NB et contribuent à la morbidité et la mortalité [87]. Lorsque les métastases osseuses apparaissent, les cellules tumorales stimulent anormalement l'activité des ostéoclastes. Par conséquent, plusieurs études cliniques et précliniques ont étudié les effets des bisphosphonates sur la survenue et les complications des métastases osseuses. Les bisphosphonates sont des molécules inhibitrices de la résorption osseuse, capables de se fixer avec une très forte affinité à l'os et bloquer l'activité des ostéoclastes et les effets des cellules tumorales. Différents travaux réalisés, notamment, chez l'adulte montrent que les bisphosphonates sont également capables d'avoir une activité antitumorale directe, soulevant un vif intérêt quant à leur utilisation en oncologie.

L'acide zolédronique (Zométa®) est un nouveau dérivé synthétique de bisphosphonate. Dans un modèle murin de NB avec métastase osseuse, l'acide zolédronique était évalué pour son activité antiostéoclastique et antitumorale en association à une chimiothérapie cytotoxique [170]. L'acide zolédronique avait entraîné une inhibition significative des ostéoclastes, ainsi qu'une activité antitumorale directe par une diminution de la prolifération et une augmentation de l'apoptose tumorale [14]. De plus, les auteurs ont constaté une amélioration significative de la survie des souris traitées par l'association d'acide zolédronique et chimiothérapie par rapport aux souris traitées par chimiothérapie seule. Récemment, l'acide zolédronique aurait montré une activité antiangiogénique comparable à celle du TNP-470 dans un modèle de NB [50]. De surcroît, l'acide zolédronique entraînait une réduction de la croissance tumorale plus importante que le TNP-470. Des études cliniques avec les bisphosphonates, et plus particulièrement l'acide zolédronique, pourraient se révéler très pertinentes.

VI. LE DIAGNOSTIC ANTENATAL ET NEONATAL

Le neuroblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes néonatales. La première observation de diagnostic prénatal de neuroblastome a été rapportée en 1983.

Les formes anté et néonatales du neuroblastome ont généralement un caractère favorable.

Actuellement, l'échographie prénatale peut amener à suspecter le diagnostic de neuroblastome, Plus fréquemment c'est après la naissance que sont découverts. Les neuroblastomes de la période néonatale, le plus souvent sont découverts au niveau de l'abdomen lors de la palpation d'une masse, plus rarement sur des signes de compressions neurologiques ou respiratoires.

Une étude rétrospective réalisée en région parisienne. Elle a concerné les enfants traités pour un neuroblastome dont le diagnostic a été porté par échographie fœtale, parmi les 388 neuroblastomes opérés à l'hôpital d'enfants Armand-Trousseau entre janvier 1979 et décembre 2003. Durant cette période, cinq cas (1,3 %) ont été diagnostiqués avant la naissance. Dans tous les cas, le diagnostic a été suspecté lors d'un examen échographique de routine. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 1. Il s'agissait d'une masse arrondie sus-rénale droite (n = 3), ou gauche (n = 2). Cette masse était solide (n = 2), kystique (n = 1) ou mixte (n = 2). De fins échos étaient visibles au sein des lésions kystiques (fig 41). Les fœtus ne présentaient pas d'autre anomalie. Les grossesses se sont déroulées normalement, en particulier sans hypertension artérielle chez les femmes enceintes.

N°	Sexe	Terme du diagnostic.	Terme de naissance (SA)	Structure	Côté	Masse	Catéchol	MIBG
1	M	32 SA	37	kystique	G	oui	N	négative
2	M	32 SA	40	mixte	D	non	N	négative
3	M	39 SA	40	solide	D	oui	N	négative
4	M	36 SA	41	mixte	D	non	N	négative
5	F	Non précisé	40	solide	G	oui	N	non faite

Tableau 9 : Caractéristiques des cinq patients présentant
un neuroblastome de diagnostic prénatal

Les cinq enfants étaient eutrophiques, sans détresse respiratoire. Une masse de la fosse lombaire était palpable dans trois cas, sans retentissement fonctionnel. À la naissance, l'échographie abdominale et le scanner abdominal ont confirmé la présence d'une masse sus-rénale. La masse était solide homogène dans deux cas, kystique liquidienne avec une cloison, une végétation tissulaire et un sédiment dans un cas (Fig. 40) ou mixte liquidienne et tissulaire dans deux cas. La lésion mesurait entre 50 et 34 mm de grand axe, sans calcification visible. Les catécholamines urinaires, dosées chez tous les enfants, étaient normales, ainsi que la scintigraphie à la MIBG (méta-iode-benzyl-guanidine) marquée à l'iode, réalisée chez quatre enfants.

Trois enfants ont été opérés avant l'âge de un mois, tandis qu'une surveillance échographique a été instaurée pour deux enfants. Chez ces derniers a été observée une diminution progressive de taille de la masse, mais avec persistance de zones tissulaires ou apparition d'une calcification périphérique. Tous les enfants ont été opérés, respectivement à J8, J19, J30, deux mois et quatre mois. Aucun enfant n'a eu de chimiothérapie préopératoire. La lésion était toujours surrénalienne, bien limitée, encapsulée, avec dans deux cas des adhérences avec le diaphragme, le foie ou la veine cave inférieure. Dans tous les cas a été pratiquée une surrénalectomie emportant la tumeur. Aucune complication per- ou postopératoire n'a été observée et les suites ont été simples. Le Tableau décrit l'évolution des cinq enfants.

N°	Traitement	Âge	Stade	Survie	Récidive	Recul
1	Chirurgie	19 jours	I	Oui	Non	32 mois
2	Chirurgie	4 mois	I	Oui	Non	35 mois
3	Chirurgie	2 mois	I	Oui	Non	50 mois
4	Chirurgie	30 jours	I	Oui	Non	53 mois
5	Chirurgie	8 jours	I	Oui	Non	14 ans

Tableau 10 : Traitement, stade et évolution des cinq patients présentant un neuroblastome de diagnostic prénatal : âge lors de la chirurgie ; Stade : selon la classification INSS.

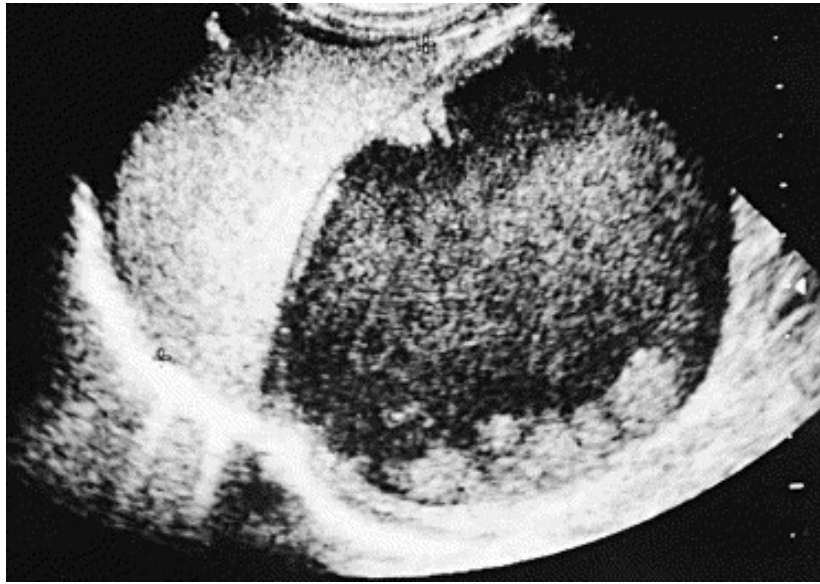


Fig.40 : Échographie chez un nouveau-né âgé de 5 jours, montrant une lésion kystique de la surrenale gauche, comportant une végétation tissulaire et un sédiment décliné.

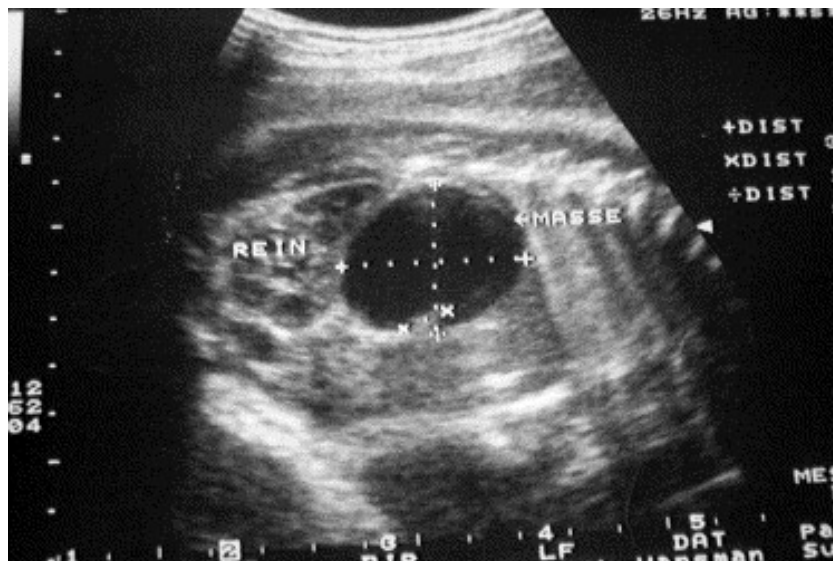


Fig. 41 : Échographie fœtale à 35 SA mettant en évidence une lésion kystique sus-rénale gauche avec présence d'une végétation.

L'examen anatomopathologique a montré dans les cinq cas la présence d'un neuroblastome à stroma pauvre, d'histologie favorable. Il existait des zones kystiques ou de larges zones de nécrose dans quatre cas. L'exérèse était complète dans tous les cas. Ces tumeurs ont été classées stade I selon la classification d'Evans, et stade I selon la classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System) L'oncogène N-myc a été étudié dans trois cas, montrant l'absence d'amplification. Aucune chimiothérapie postopératoire n'a été administrée. Tous les enfants sont vivants sans maladie avec un recul respectivement de 32 mois, 35 mois, 50 mois, 53 mois et 14 ans (recul moyen : sept ans et deux mois).

Un diagnostic de certitude est donc difficile à obtenir avant la naissance. Des gestes de ponction ou de biopsie in utero ont été rapportés par certains auteurs [172,173], mais le risque fœtal lié à une biopsie de la tumeur paraît disproportionné dans les cas habituels de lésion surrénalienne isolée. Par ailleurs aucun cas d'aneuploïdie n'a été rapporté et l'analyse du caryotype ne doit pas être systématique. La décision d'une amniocentèse doit prendre en compte le caractère isolé et typique de la lésion, ainsi que les autres éléments du calcul de risque d'aneuploïdie. Une surveillance échographique est proposée, ainsi qu'une consultation d'information prénatale auprès d'un chirurgien pédiatre.

En pratique courante, le diagnostic prénatal d'un neuroblastome métastatique est exceptionnel dans la grande majorité des cas. En cas de diagnostic prénatal d'une lésion tumorale hépatique, le diagnostic de métastase d'un neuroblastome doit être évoqué. L'analyse histologique du

placenta est importante car elle peut révéler la présence de métastases [191, 172, 173, 174, 175, 176, 177].

À la naissance, cette masse n'entraînait aucun signe fonctionnel. Il faut rechercher des signes de déficit neurologique secondaires à un neuroblastome en sablier. Dans ces rares cas, la paraplégie peut être définitive

Une échographie néonatale précoce permet de confirmer la persistance de la lésion et de réaliser le bilan d'extension. Les formes métastatiques sont rares, 20 % des patients publiés dans la littérature. Ces chiffres contrastent avec les proportions retrouvées chez les enfants plus âgés, dont 50 à 60 % des neuroblastomes sont métastatiques. L'oncogène N-myc n'a jamais été retrouvé amplifié chez les patients étudiés.

La prise en charge postnatale est controversée et plusieurs attitudes ont été proposées, l'exérèse chirurgicale d'emblée, la ponction ou la surveillance. Certains auteurs ont décrit la disparition progressive complète de masses surrénaliennes de diagnostic anténatal [178, 179].

Le choix thérapeutique est d'opérer toute lésion surrénalienne isolée de diagnostic anténatal, si elle ne diminue pas de taille après trois semaines de surveillance échographique postnatale.

Les neuroblastomes de diagnostic anténatal sont le plus souvent d'excellent pronostic Il se peut que certains d'entre eux ne nécessitent pas de traitement. La chirurgie est le traitement de choix de ces tumeurs. Les exceptionnels neuroblastomes néonataux métastatiques nécessitent une prise en charge urgente et complexe. La survie globale des neuroblastomes de diagnostic anténatal publiés dans la littérature est de 92 %.

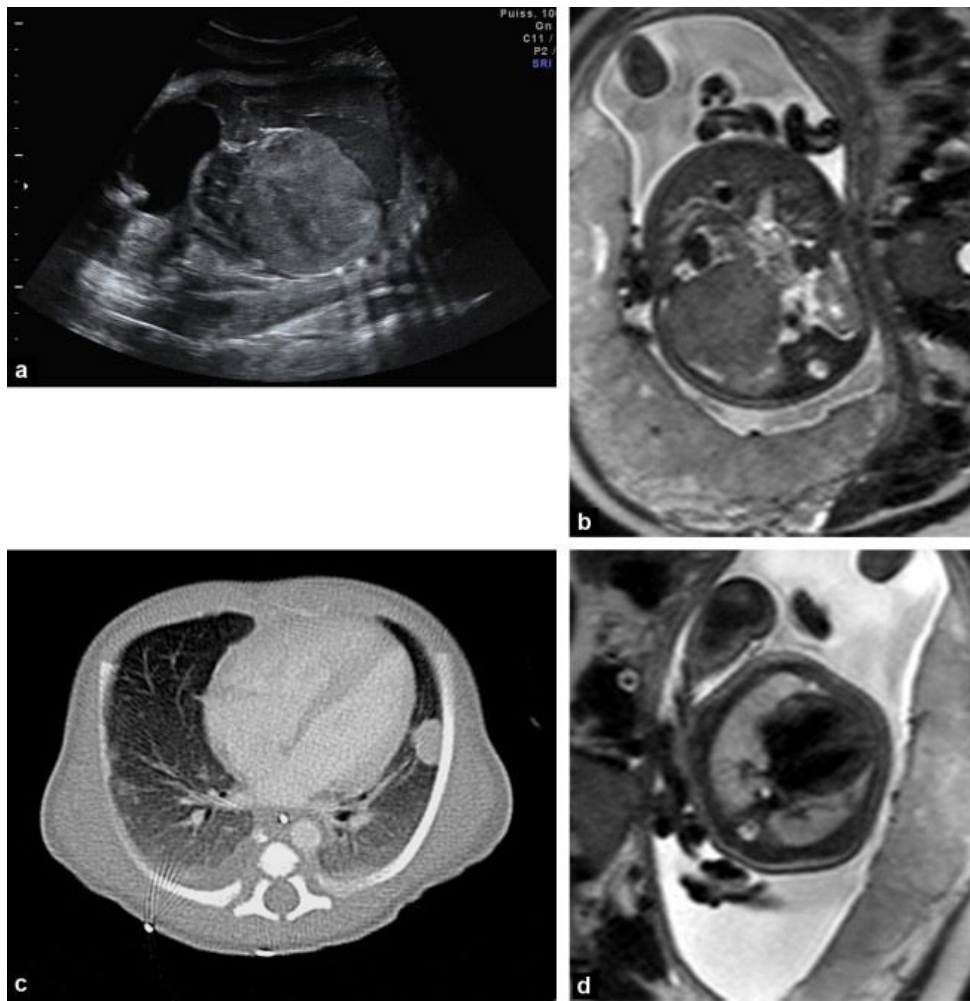


Figure 42 : Diagnostic prénatal d'un neuroblastome surrénalien avec métastase pulmonaire. a : échographie axiale de l'abdomen fœtal à 37 semaines montrant une masse suprarénale hétérogène volumineuse ; b : vue axiale du centre de l'abdomen avec séquences HASTE pondérées en T2, montrant une tumeur volumineuse au-dessus et en face du rein avec signal intermédiaire, bien délimitée ; c : vue axiale avec séquences HASTE pondérées en T2 au niveau du plan des quatre cavités, montrant une lésion secondaire gauche pulmonaire intra parenchymateuse ; d : TDM thoracique montrant plusieurs formations nodulaires intra pulmonaires considérées comme métastases. [171].

VII. INTERET DU DEPISTAGE DU NEUROBLASTOME

Cette approche préventive repose sur plusieurs constatations : pronostic catastrophique des formes métastatiques chez l'enfant de plus de 1 an, coûts technico-économiques et psychoaffectif de la prise en charge de tels patients, bon pronostic des neuroblastomes diagnostiqués chez le nourrisson de moins de 1 an, hypersécrétion de catécholamines dans plus de 90 % des neuroblastomes, incidence supérieure à celle de la phénylcétonurie et équivalente à l'hypothyroïdie congénitale qui sont dépistées systématiquement.

Bases de dépistage du neuroblastome :

Le dépistage du neuroblastome a été élaboré dans plusieurs pays en s'appuyant sur deux faits et une hypothèse.

- Première fait : il existe chez l'enfant des marqueurs spécifiques du neuroblastome, les métabolites des catécholamines VMA (acide vanylmandélique) et HVA (acide homovanillique) qu'on peut doser dans les urines. On trouve un taux élevé de ces marqueurs dans près de 95 % des neuroblastomes cliniquement décelables. Ils peuvent être dosés par chromatographie liquide de haute performance (HPLC) avec un risque non nul de faux positifs, ou par chromatographie gazeuse et spectrométrie de masse, plus sensibles et plus fiables [180, 181].

- Deuxième fait : dans les pays développés, les enfants sont régulièrement suivis médicalement pendant leur petite enfance, notamment lors de la première année de vie.

L'hypothèse justifiant le dépistage repose sur le concept d'une évolution par paliers d'une forme localisée de la maladie vers une forme métastatique. Elle postule que le dépistage et le traitement précoce des formes localisées devraient faire secondairement diminuer l'incidence des formes métastatiques et la mortalité liée à la maladie.

La méthodologie de ce dépistage de masse impose des contraintes multiples :

- dépistage le plus exhaustif possible d'une population prédéfinie pendant une période de temps déterminée. Ceci sous-entend qu'une autre approche pour mesurer la population est disponible afin de calculer le taux de participation (nombre annuel de naissances dans l'espace géographique considéré).
- calcul de la mortalité liée à cette maladie ainsi que de l'évolution de la répartition par stade d'extension au cours du temps. Compte tenu de l'effet des traitements qui, au minimum, prolongent la survie, ceci sous-entend donc qu'un enregistrement et un suivi des cas survenant dans la population dépistée pourront être réalisés pendant plusieurs années.

Les médecins et épidémiologistes japonais ont été les premiers à se lancer dans des études de dépistage du neuroblastome puisque les premières remontent à 1974. Ils ont étudié les enfants âgés de 6 mois, d'abord dans la région de Kyoto puis sur l'ensemble du territoire. Ce travail, qui dure depuis plus de 20 ans, a permis de dépister plus de 7 millions d'enfants âgés de 6 mois et de détecter environ 700 cas de neuroblastome 5 ET10. De ces études, il ressort schématiquement les points suivants :

- le dépistage à l'âge de 6 mois a fait augmenter l'incidence du neuroblastome chez le nourrisson sans la faire diminuer chez l'enfant plus âgé.
- Le pronostic des patients découverts par dépistage est très favorable avec une survie supérieure à 90 %. Certains ont cru pouvoir démontrer que le dépistage avait amélioré la survie à long terme des neuroblastomes mais ces résultats sont très contestés

✚ **Aux États-Unis**, un registre des cancers des enfants dans l'État du Delaware et une partie des États adjacents a permis de faire la description clinique et de suivre l'évolution des cas diagnostiqués cliniquement en l'absence de dépistage systématique.[182,183].

✚ **Au Canada**, pendant la même période, un dépistage de masse a été pratiqué au Québec chez le nourrisson de 3 mois et de 6 mois. La comparaison de ces deux populations (dépistée au Québec, diagnostiquée au Delaware) n'a pas montré de différence dans la survie et la mortalité. L'étude québécoise a toutefois montré que le dépistage avait fait tripler l'incidence du neuroblastome sans diminution du taux des formes graves de la maladie [184].

✚ **En France**, un dépistage systématique, à l'âge de 4 mois, des enfants nés dans le département du Rhône a été mené pendant 5 ans à partir de 1990. Cette étude a permis d'établir la faisabilité de la méthode. Les 8 cas détectés ont tous évolué favorablement par opposition aux cas non détectés pendant la même période [184].

✚ **En Grande-Bretagne**, plus de 20 000 enfants du nord du pays ont été dépistés à l'âge de 6 mois. Cette étude pilote a permis de définir plus précisément les normes des métabolites des catécholamines urinaires rapportées à la créatinine et de limiter ainsi le nombre de résultats faussement positifs [185].

✚ **En Allemagne**, un programme de dépistage a débuté en 1992. Les enfants sont explorés deux fois, à 10-12 mois et à 17-19 mois. L'étude est actuellement en cours [186].

✚ **En Autriche**, depuis 1991, les enfants sont explorés à l'âge de 7 à 9 mois. L'incidence des cas détectés est apparemment plus faible que lorsque le dépistage est fait plus tôt et celle des cas de mauvais pronostic est peut-être plus élevée [187].

De l'ensemble de ces études, il ressort clairement que le dépistage du neuroblastome dans les six premiers mois de vie conduit à un sur diagnostic et aboutit essentiellement à la découverte des tumeurs qui habituellement passent inaperçues et régressent spontanément. Cette constatation va dans le même sens que des connaissances déjà anciennes : la régression spontanée

d'environ un tiers des formes métastatiques particulières au nourrisson (stade IVs) [188].et la découverte, au cours des autopsies systématiques des nourrissons morts accidentellement, de neuroblastomes passés cliniquement inaperçus. Ces notions épidémiologiques concordent avec les études biologiques faites sur les tumeurs découvertes par dépistage.

Toutes les études biologiques faites sur les tumeurs découvertes par dépistage ont montré que la plupart d'entre elles appartenaient au type I.

Le dépistage du neuroblastome avant ou à l'âge de 6 mois a donc permis de corroborer les données obtenues chez les patients. Les tumeurs du nourrisson, surtout découvertes au cours d'un dépistage, ont un profil biologique particulier correspondant aux formes de bon pronostic. En cela elles s'opposent aux tumeurs découvertes cliniquement qui appartiennent plus souvent aux types II ou III ; elles ont un pronostic beaucoup plus réservé surtout au-delà de l'âge de 1 an. Dans les études japonaises, beaucoup de ces mauvais cas sont des « faux négatifs » du dépistage qui se sont révélés de 1 à 3 ans plus tard [189]. Ainsi le dépistage aux alentours de l'âge de 6 mois non seulement favorise un sur diagnostic de « bons cas » susceptibles de régresser spontanément mais également ne permet pas de détecter les patients chez qui une maladie grave se déclarera ultérieurement.

La probabilité de se trouver devant un « bon cas » est très grande et il importe avant tout que l'intervention médicale comporte des risques minimaux. Il apparaît nécessaire de pouvoir connaître la biologie intime de la

tumeur au cas rare où on se trouverait devant un « mauvais cas » nécessitant un traitement agressif. Au minimum, il faut pratiquer une biopsie à l'aiguille. De la même façon, une exploration de l'extension de la maladie apparaît indispensable mais limitée à des gestes comportant le moins de risques possible (une seule anesthésie pour biopsie tumorale et bilan médullaire, pas de biopsie osseuse).

L'ensemble des résultats accumulés en 20 ans permet de conclure actuellement que le dépistage systématique du neuroblastome pendant le premier semestre de vie n'est pas justifiable par des raisons de santé publique. Le bénéfice pour les sujets dépistés est très faible, celui pour le pronostic global de la maladie ne peut pas être statistiquement démontré car le nombre de « mauvais cas » potentiellement détectés à cet âge est trop réduit. Le rapport coût/efficacité d'une telle entreprise ne justifie pas qu'elle soit actuellement poursuivie. Ceci sans aborder le problème des conséquences psychologiques d'un tel programme sur les parents des enfants dépistés positifs, qu'il s'agisse de « vrais » ou de « faux » positifs.

Le dépistage aux alentours du douzième mois : Dépister le neuroblastome vers cet âge devrait permettre de limiter le risque de Sur diagnostic des formes spontanément régressives puisqu'elles auront alors déjà régressé, de reconnaître précocement des formes comportant des éléments biologiques de gravité et de les traiter avant la diffusion de multiples métastases. Cependant, le bénéfice d'une telle approche est loin d'être évident. Tout d'abord, les formes localisées de la maladie comportant des éléments biologiques de gravité (amplification de l'oncogène N-myc) ont un pronostic qui n'est guère meilleur que celui des formes métastatiques chez l'enfant de plus de 1 an

Une vaste étude internationale est en cours de discussion. Son objectif principal sera d'évaluer l'effet du dépistage sur la mortalité du neuroblastome chez l'enfant, quel que soit son âge [190]. Il faudra parallèlement mesurer le taux de participation des parents qui est habituellement moins élevé quand l'enfant est plus âgé.

*Conclusions
et perspectives*

Les données de la littérature montrent que l'objectif de la chirurgie du neuroblastome doit être une exérèse complète. Néanmoins, une bonne connaissance des enjeux paraît indispensable pour appréhender cet objectif. Lorsque certaines études, maintenant anciennes, ont montré que des enfants pouvaient être guéris par chirurgie seule et indépendamment de la qualité de l'exérèse, il s'agissait avant tout de la connaissance de l'impact majeur de l'âge et du stade clinique sur le pronostic. Il paraît aujourd'hui que c'est indirectement le poids des facteurs biologiques favorables qui explique que l'étendue de la chirurgie n'a pas d'impact pronostique dans certains cas. Cette notion d'une exérèse incomplète était acceptable, et que des patients pouvaient être guéris par une résection partielle, a contribué à parasiter le message sur le rôle de la chirurgie.

Après une période où beaucoup de tumeurs localisées présentant des facteurs de risque ont été opérées d'emblée, avec une morbidité importante, le message ``pédagogique `` de l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant a été largement diffusé auprès de la communauté chirurgicale. Le message hérite des études réalisées dans les années 90 (par exemple NBL90) diffusait en effet 3 notions » :

Une exérèse incomplète est éventuellement préférable à une résection complète avec des complications.

Une chirurgie d'emblée expose à la survenue de complications qui peuvent être évitées par une chimiothérapie néo-adjuvante. Une chimiothérapie première permet d'améliorer l'opérabilité de certaines tumeurs présentant des facteurs de risque chirurgicaux.

Il semble que des équipes de chirurgie oncologique pédiatrique ont maintenant largement assimilé ces notions, et que moins d'interventions sont dorénavant réalisées d'emblée en présence de facteurs d'inopérabilité.

Néanmoins, il nous semble que la place de l'exérèse incomplète a été mal comprise, et l'objectif de ce travail était de réévaluer les données disponibles sur la place de chirurgie dans le traitement du neuroblastome.

Il apparaît que l'acceptabilité de la chirurgie incomplète est indissociable des facteurs pronostiques, et en particulier de la biologie tumorale. Notre travail sur les neuroblastomes chez les nourrissons de moins d'un an montre que l'exérèse incomplète dans deux tiers. Des cas permettent d'obtenir une survie excellente tout en limitant le risque de complications.

La chirurgie conserve donc une place centrale dans le traitement du neuroblastome, une exérèse complète reste un objectif clé dans la majorité des situations.

Enfin, la prise en charge des neuroblastomes des nourrissons est actuellement en pleine mutation en Europe. En effet, les neuroblastomes localisés ne nécessitent probablement aucuns traitements complémentaires après la chirurgie même si elle est incomplète sauf si elle présente des

caractéristiques biologiques défavorables. Les tumeurs inopérables au diagnostic deviennent souvent résécables après une chimiothérapie graduellement adaptée à la réponse. Les neuroblastome métastatiques 4S, en l'absence de signes biologiques défavorables ne demandent de traitements systémiques qu'en cas de signes menaçant de mauvaise tolérance.



Résumés



RESUME

Thèse n°28 : la prise en charge chirurgicale du neuroblastome chez les nourrissons âgés de moins d'un an (à propos de 53 cas).

Auteur : **GHIZLANE LAACHIR ELGUENNOUNI**

Mots clés : Neuroblastome, nourrissons, chirurgie, traitements antigénique, diagnostic précoce.

Le neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez le nourrisson. Elle est caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique, d'une maladie presque bénigne à une maladie presque incurable. Les facteurs pronostiques qui expliquent cette variabilité sont dominés par l'âge, le stade, et un ensemble de caractéristiques biologiques, le traitement est stratifié sur ces facteurs pronostiques afin de guérir davantage de cas défavorables et de guérir les bons cas avec moins de séquelles. Les formes métastatiques sont les plus fréquentes et les métastases sont principalement osseuses et médullaires après l'âge de 1 an et hépatiques chez le nourrisson. Le pronostic des formes métastatiques chez les nourrissons est habituellement favorable et peuvent même parfois régresser sans traitement. Ce travail apporte un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge de cette tumeur maligne complexe : Si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse semble importante, les bénéfices d'une exérèse complète sont à mettre en balance avec les risques de complications et de séquelles postopératoires.

Les stratégies antiangiogéniques les plus prometteuses dans le NB incluront très certainement des agents capables de bloquer de façon large les différentes voies de l'angiogenèse, ainsi que les différents mécanismes impliqués dans l'angiogenèse.

Les neuroblastomes de diagnostic anténatal sont le plus souvent d'excellent pronostic.

Le dépistage systématique semble entraîner une surestimation diagnostique, sans pour autant diminuer l'incidence des formes métastatiques. Le neuroblastome constitue ainsi un modèle oncologique et illustre la nécessité d'une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire

ABSTRACT

Thesis n°28 : The surgical treatment of neuroblastoma in infants less than one year about 53 cases.

Author : Ghizlane Laachir Elguennouni

Mots clés : neuroblastoma, infant, surgery, antiangiogenic, prenatal diagnosis.

The neuroblastoma is the extra-cranial solid tumor malignant most frequent in the infant. It is characterized by a very great clinical heterogeneity. The prognostic factors which explain this variability are dominated by the age the stage, and a whole of biological characteristics, the treatment is laminated on these prognostic factors in order to cure more unfavorable cases and to cure the good cases with less after-effects. The metastatic forms are most frequent and metastases are mainly osseous and medullar after the age of 1 year and hepatic in the infant. The forecast of the metastatic forms in the infants is usually favorable and can even sometimes regress without treatment. This work brings a particular lighting on the role of the surgery in the assumption of responsibility of this complex malignant tumor: If the need for the surgery is well established and that the quality of resection seems important, the benefit of a resection supplements are to be put out of balance with the risks of complications and postoperative after-effects.

The most promising antiangiogenic strategies in NB will include doubtless agents able to block in a broad way the various ways of the angiogenesis, as well as the various mechanisms implied in the angiogenesis. The neuroblastomas of diagnosis antenatal are generally of excellent forecast. It may be that some of them do not require treatment. The surgery is the treatment of choice of these tumors.

Systematic tracking seems to involve a diagnostic over-estimate, without to decrease the incidence of the metastatic forms. The neuroblastoma constitutes a model thus oncologic and illustrates the need for specialized and multidisciplinary assumption of responsibility

ملخص

العنوان: العلاج الجراحي لورم العصبية عند الأطفال أقل من سنة

من طرف غزلان لعشير الكنوني

الكلمات الأساسية: ورم العصبية. الأطفال. الجراحة. المعالجة بمضادات تكوين الأوعية الدموية. التشخيص قبل الولادة

ورم العصبية هو ورم صلب خبيث الأكثر انتشاراً عند الأطفال. يطور هذا ورم من نظام عصبي تعاطفي.

يتميز ورم العصبية بمتغيرات سريرية كثيرة جداً. حيث يمكن أن يكون مرض حميدة تقريباً كما يمكن أن يتحول إلى مرض عضال.

العوامل التوقعية التي تفسر هذا المتغير هي العمر المرحلة، ومجموعة من الصفات الإحصائية. كل هذه العوامل جعلت المعالجة تختلف بحيث يمكننا علاج الحالات الأكثر خطورة وجعل الحالات السهلة تشفى بأقل مضاعفات. حالات المرض المنتشر كثير متكررة في الدرجة الأولى عظمية ونخاعية بعد العمر من 1 سنة وكبدية عند الرضع حيث يستطيع المرض أحياناً أن يتراجع دون معالجة.

يحضر هذا عمل إنارة خاصة على دور الجراحة في معالجة هذا الورم المعقد الخبيث: إنتواجد الحاجة للجراحة وكانت نوعية الاستئصال يبدو مهمة. فيجب وضع كل من الفوائد في ميزان مع الأخطار ومضاعف بعد العملية الجراحية.

إن استراتيجيات مضاد تكوين الأوعية الدموية الواعد في مجال ورم العصبية تشتمل بصفة مؤكدة على عوامل قادرة على كبح مختلف مسالك تكوين الأوعية الدموية.

التشخيص ما قبل الولادة يمكن عموماً من توقع ممتازة. فيحين يمكن أن لا يتطلب بعض من هم معالجة.. الجراحة المعالجة من هذا أورامها أفضل..

يمكن لتشخيص النظامي أن يزيد في الحالات الخاصة بدون أن ينخفض الحدوث من الأشكال الخطيرة.

يمثل ورم العصبية نموذج أنكولوجي ويوضح الحاجة لمراكز متخصصة وافترض متعدد المناهج.



Références



- [1] **J.M. Maris, M.D. Hogarty, R. Bagatell et al.:** Neuroblastoma; *Lancet*, 369 (2007), pp. 2106–2120
- [2] **Campbell AN, Chan HS, O'Brien, Smith CR, Becker:** Le malignant tumors in the neonate. *Arch Dis Child* 1987; 62:19–23.
- [3] **Teinturier C, Kalifa C, Hartmann O, Flamant F, Le merle J.:** Tumeurs solides malignes néonatales à propos de 75 cas. *Arch Fr Pédiatre* 1992; 49:187–92.
- [4] **Bader JL, Miller RW:** Us cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child* 1979; 133:157–9.
- [5] Cohen MD, Auringer ST, Grosfeld JL, Galliani CA, Heerema NA. Multifocal primary neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 1993;23: 463-6.
- [6] **Sauvât F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Aigrain Y, et al.:** Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period. A retrospectivemulti center study. *Cancer* 2002;94:2474–80.
- [7] **Jr. H Isaacs:** Congenital and neonatal malignant tumors, A 28-year experience at Children's Hospital of Los Angeles. *Am J Pediatr Hemato*
- [8] <http://www.embryology.ch/index.html>.
- [9] **J.M. Maris, J. Courtright, P.J. Houghton et al.:** Initial testing (stage 1) of sunitinib by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer*, 51 (2008), pp. 42–48.

- [10] **M. Kuroiwa, T. Takeuchi, J.H. Lee et al.:** Continuous versus intermittent administration of human endostatin in xenografted human neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 38 (2003), pp. 1499–1505.
- [11] **G.J Lonergan, C.M Schwab, E.S Suarez,C.L Carlson:**Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma radiologic pathologic. *Correlation Radiographics*,22 (2002), pp. 911–934.
- [12] **M.J Siegel, H Schwara, B.D Fletcher et al.:**Staging of neuroblastoma at imaging. *Report of the radiology diagnostic oncology groupRadiology*,223 (2002), pp. 168–175.
- [13] **J.S Meyer, M.P Harty, Z. Khademian:** Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumorMagn Reson Imaging. *Clin N Am*,10 (2002), pp. 275–302.
- [14] **U Backman, A. Svensson, R.H. Christofferson et al.:**The bisphosphonate, zoledronic acid reduces experimental neuroblastoma growth by interfering with tumor angiogenesis.*Anticancer Res*, 28 (2008), pp. 1551–1557.
- [15] **M.M. Van Noesel, K. Hahlen, F.G. Hakvoort-Cammel, R.M. Egaler:**Neuroblastoma 4S, heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies.*Cancer*80 (1997), pp. 834–843.
- [16] **European Cooperative Studies (NB99)**Adapted from “Hepatomegaly in Neuroblastoma Stage 4S: criteria for treatment,” Hsu et al
Med. Ped Oncol (1996) 27;521-52

- [17] Dubois SG, Kalika Y, Lukens JN 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.
- [18] **Plantaz .D, Michon J, et al.:** syndrome opsoclonus- myoclonus associé au neurblastome non métastatique : etude de la société française d'oncologie pédiatrique. *Arch Pédiatr*; 2000, 7,621- 628.
- [19] **Hartmann O, Scopinaro M, Fournade MF, Sarasin D, Lemerre J :** Neuroblastomes traités à l'institut Gustave Roussy de 1975 à 1979. Cent-soixante-treize cas. *Arch Fr Pédiatr* 1983; 40 : 15-21.
- [20] **Joshi VV, Cantor AB, Brodeur GM, Look AT, Schuster JJ, Altshuler G, et al.:** Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma. A study of histologic grade, DNA index, N-Myc gene copy and lactic dehydrogenase in patients in the pediatric oncology group. *Cancer* 1993; 71: 3173-3181.
- [21] **Hann HL, Stahlhut MW, Evans AE:** Serum ferritin as a prognostic indicator in neuroblastoma: biological effects of iso-ferritins. In: AE Evans, GJ D'Angio, RC Seeger (Ed.) *Advances in neuroblastoma research. New York: AR Liss: 1985; 331-345.*
- [22] **Yoggeswaran G:** Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res* 1983; 38: 289-350.
- [23] **M.D Cohen:** International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, 12 (1994), pp. 1991–1993.
- [24] **J.S Meyer, M.P Harty, Z. Khademian:** Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor Magn Reson Imaging. *Clin N Am*, 10 (2002), pp. 275–302.

- [25] **G.J Lonergan, C.M Schwab, E.S Suarez, C.L Carlson:**Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneurome. *Radiologic–pathologic correlation Radiographic*, 22 (2002), pp. 911–934.
- [26] **[21]M.J Siegel, H Schwara, B.D Fletcher et al.:** Staging of neuroblastoma at imaging. *Report of the radiology diagnostic oncology groupRadiology*, 223 (2002), pp. 168–175.
- [27] **T Hirata, H Tatara, Y Zaizen et al.:**Role of ultrasound in managing neuroblastoma detected by mass screening: a proposedultrasonography grading for children with neuroblastoma.*J ClinUltrasound*, 23 (1995), pp. 305–313.
- [28] **W.E Berdon, C Ruzal-Shapiro, S.J Abramson, J Garvin:** The diagnosis of abdominal neuroblastoma. *Relative roles of ultrasonography, CT, and MRI Urol Radiol*, 14 (1992), pp. 252–262.
- [29] **R.Bagatelle, E Morgan, C Cosentino, L Whitesell:**Two cases of pediatric neuroblastoma with tumor thrombus in the inferior vena cava.*J Pediatr Hematol Oncol*,24 (2002), pp. 397–400.
- [30] http://www.em_premium.com/module/displayarticle/article/53815/iconosup/fig8
- [31] **Combaret V, N Gross, C Lasset, D Frappaz, G Peruisseau, T Philip et al.:** Clinical relevance of CD44 cell-surface expression and N-myc gene amplification in a multicentricanalysis of 121 pediatric neuroblastomas. *J Clin Oncol*, 14 (1996), pp. 25–34.

- [32] **C M Sofka, R.C Semelka, N.L Kelekis et al.:** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma. *Using current techniquesMagn Reson Imaging*.17 (1999), pp. 193–198.
- [33] **L.Kornreich, G.Horev, C.Kaplinsky et al.:** Neuroblastoma: evaluation with contrast enhanced MR imaging*Pediatr Radiol*. 21 (1991), pp. 566–569.
- [34] **Beierwaltes WH :** Adrenal scanning.*Textbook of Nuclear Medecine: Clinical applications. Rocha AFG Arbet JCédit Philadelphia* 1979.
- [35] **Beierwaltes WH:** Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine.*Med Pediatr Oncol* 1987;15: 163-9.
- [36] **Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O et al.:** Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma. *Sensitivity and specificity, a review of 115 scans. Prog Clin Biol Res* 1988;271: 689-705.
- [37] **S Neuenschwander, L Ollivier, M Toubreau et al.:**Local evaluation of abdominal neuroblastoma stage III and IV. Use of US, CT, and 123 I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Scintigraphy Annales de Radiologie*,30 (1987), pp. 491–496.
- [38] **MPetjak, M.M Tiel-van Buul, C.R Staalman et al.:** Diagnostic imaging in abdominal neuroblastoma. Is there a complementary role of MIBG-scintigraphy and ultrasonography?*Eur J Pediatr*, 156 (1997), pp. 610–615.

- [39] **N Lebtahi, F Gudinchet, M Nenadov-Beck et al.:**Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRIJ *Nucl. Med.* 38 (1997), pp. 1389–1392.
- [40] **J.D Lumbroso, F Guermazi, O Hartmann et al.:** Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma.*sensitivity and specificity a review of 115 scansProg Clin Biol Res*, 271 (1988), pp. 689–705.
- [41] **Y Perel, J Conway, M Kletzel et al. :**Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastaticneuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*,21 (1999), pp. 13–18.
- [42] **M.E Juweid, Y Menda, M.S O'Dorisio et al. :** 111 In-pentetreotide versus bone scintigraphy in the detection of bony metastases ofneuroblastoma.*Nucl Med Commun.* 23 (2002), pp. 983–989.
- [43] **Y.Y Ng, J.E Kingston:** The role of radiology in the staging of neuroblastoma.*Clinical Radiology.* 47 (1993), pp. 226–235.
- [44] **T.L Slovis, M.P Meza, B Cushing et al.:** Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease?*Pediatr Radiol*, 27 (1997), pp. 273–275.
- [45] *Schweisguth O, Tumeurs solides de l'éenfant, Paris; Flammarion Médecine-science,1979*

- [46] **H Shimada , J Chatten , WA Newton , N Sachs , AB Hamoudi , T Chiba , et al.:**Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984 ; 73 : 405-416.
- [47] **Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castleberry RP , et al.:**Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1466-1477.
- [48] **H Shimada, D.O Stram, J Chatten, V.V Joshi, Y Hachitanda, G.M Brodeur et al.:**Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. *J Natl Cancer Inst*, 87 (1995), pp. 1470–1476.
- [49] **H Shimada, Ambros IM, Dehner LP, Hata J , Joshiw, Roald B, et al. :**International NeuroblastomaPathologic Classification (the Shimada système). *Cancer* 1999 ;86 ;364-72
- [50] **R.C Seeger, G.M Brodeur, H Sather, A Dalton, S.E Siegel, K.Y Wong et al.:** Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*, 313 (1985), pp. 1111–1116
- [51] **M.L Schmidt, J.N Lukens, R.C Seeger, G.M Brodeur, H Shimada, R.B Gerbing et al.:** Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children'sCancer Group study. *J Clin Oncol*, 18 (2000), pp. 1260–1268.

- [52] **H Sartelet, L Grossi, D Pasquier, V Combaret, R Bouvier, D Ranchere et al.:**Detection of N-myc amplification by FISH in immature areas of fixed neuroblastomas. *More efficient than Southernblot/PCRJ Pathol*,198 (2002), pp. 83–91.
- [53] **W.A Weiss, K Aldape, G Mohapatra, B.G Feuerstein, J.M Bishop:**Targeted expression of MYCN causes neuroblastoma in transgenic mice *EMBO. 16* (1997), pp. 2985–2995.
- [54] **G.P Tonini, L Boni, A Pession, D Rogers, A Iolascon, G Basso et al.:**MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except instage 4s: the Italian experience with 295 children. *JClin Oncol, 15* (1997), pp. 85–93.
- [55] **G.M Brodeur, R.C Seeger, M Schwab, H.E Varmus, J.M Bishop.** Amplification of N-myc sequences in primary human neuroblastomas: correlation with advanced disease stage *Prog. Clin Biol Res 175* (1985), pp. 105–113.
- [56] **H Rubie, O Hartmann, J Michon, D Frappaz, C Coze, P Chastagner et al.:** N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma. *Results of the French NBL 90 studyJ Clin Oncol, 15* (1997), pp. 1171–1182 *Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique*

- [57] **H.M Katzenstein, L.C Bowman, G.M Brodeur, P.S Thorner, V.V Joshi, E.I Smith et al.:**Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*, 16 (1998), pp. 2007–2017.
- [58] **V Minard, O Hartmann, M.C Peyroulet, J Michon, C Coze, A.S Defachelle et al.:**Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma.*MYCN amplification and/or bone lesions results of the French society of pediatric oncology. J Cancer*, 83 (2000), pp. 973–979.
- [59] **A Valent, J Benard, B Clausse, M Barrois, D Valteau-Couanet, M.J Terrier-Lacombe et al.:** In vivo elimination of acentric double minutes containing amplified MYCN from neuroblastoma tumor cells the formation of micronuclei. *AmJ Pathol*, 158 (2001), pp. 1579–1584.
- [60] **V Combaret, C Audouy, I Iacono, M.C Favrot, M Schell, C Bergeron et al.:** *Circulating MYCN DNA as a tumor-specific marker in neuroblastoma patients Cancer Res.* 62 (2002), pp. 3646–3648.
- [61] **S.B Bordow, M.D Norris, P.S Haber, G.M Marshall, M Haber:** Prognostic significance of MYCN oncogene expression in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 16 (1998), pp. 3286–3294.
- [62] **S.L Cohn, W.B London, D Huang, H.M Katzenstein, H.R Salwen, T Reinhart et al.:** MYCN expression is not prognostic of adverse outcome in advanced-stage neuroblastoma with nonamplified MYCN. *J Clin Oncol*, 18 (2000), pp. 3604–3613.

- [63] **M.D Norris, S.B Bordow, P.S Haber, G.M Marshall, M Kavallaris, J Madafiglio et al.:** Evidence that the MYCN oncogene regulates MRP gene expression in neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 33 (1997), pp. 1911–1916.
- [64] **J.M Shohet, M.J Hicks, S.E Plon, S.M Burlingame, S Stuart, S.Y Chen et al.:** Minichromosome maintenance protein MCM7 is a direct target of the MYCN transcription factor in neuroblastoma. *Cancer Res*, 62 (2002), pp. 1123–1128.
- [65] **R Ladenstein, I.M Ambros, U Potschger, G Amann, C Urban, F.M Fink et al.:** Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 36 (2001), pp. 83–92.
- [66] **A.T Look, F.A Hayes, J.J Shuster, E.C Douglass, R.P Castleberry, L.C Bowman et al.:** Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma. *a Pediatric Oncology Group study* *J Clin Oncol*, 9 (1991), pp. 581–591
- [67] **N Bown, S Cotterill, M Lastowska, S O'Neill, A.D Pearson, D Plantaz et al.:** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 340 (1999), pp. 1954–1961.
- [68] **J.M Maris, M.J Weiss, C Guo, R.B Gerbing, D.O Stram, P.S White et al.:** Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 18 (2000), pp. 1888–189.

- [69] **A Nakagawara, M Arima, C.G Azar, N.J Scavarda, G.M Brodeur:** Inverse relationship between trk expression and N-myc amplification in human neuroblastomas. *Cancer Res*, 52 (1992), pp. 1364–1368.
- [70] **A Nakagawara, M Arima-Nakagawara, N.J Scavarda, C.G Azar, A.B Cantor, G.M Brodeur :** Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med*, 328 (1993), pp. 847–854
- [71] **M Lastowska, C Cullinane, S Variend, S Cotterill, N Bown, S O'Neill et al.:** Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol*, 19 (2001), pp. 3080–3090
- [72] **H Shimada, I.M Ambros, L.P Dehner, J Hata, V.V Joshi, B Roald:** Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors. *Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee Cancer*, 86 (1999), pp. 349–363.
- [73] **Le Tourneau JN, Bernard JL, Hendren WH, Carcassonne M:** Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma. *JPediatrSurg* 1985; 20 : 244-249
- [74] **Plantaz D, Hartmann O, Kalifa C, Sainte Rose C, Passagia JG, Lemerle J :** Neuroblastomes en sablier. Expérience de l'institut Gustave Roussy sur 38 cas traités de 1982 à 1987. *ArchFrPédiatr* 1991; 48 : 529-533.
- [75] **Iwanaka T, Arai M, Ito M, Kawashima H, Yamamoto K, Hanada R, et al.:** Surgical treatment for abdominal neuroblastoma in the laparoscopic era. *Surg Endosc* 2001 ; 15 : 7514.

- [76] **Yamamoto H, Yoshida M, Sera Y.:** Laparoscopic surgery for neuroblastoma identified by mass screening. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 385-8.
- [77] **Mirallie E, Leclair M, De Lagausie P, Weil D, Plattner V, Duverne C, et al. :** Laparoscopic adrenalectomy in children. *Surg Endosc* 2001 ; 15 : 156-60.
- [78] **Steyaert H, Juricic M, Hendrice C, Lembo MA, Al Mohaidly M, Guitard J, et al. :** Retroperitoneal approach to the adrenal glands and retroperitoneal tumours in children. Where do we stand? *Eur J Pediatr Surg* 2003 ; 13 : 112-5.
- [79] **De Lagausie P, Berrebi D, Michon J, Philippe-Chomette P, El Ghoneimi A, Garel C, et al. :** Laparoscopic adrenal surgery for neuroblastomas in children. *J Urol* 2003 ; 170 : 932-5.
- [80] **Leclair MD, De Lagausie P, Becmeur F, Varlet F, Thomas C, Valla JS, et al. :** Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Ann Surg Oncol* 2007 ; [Epub ahead of print].
- [81] **Lacreuse I, Valla JS, de Lagausie P, Varlet F, H  loury Y, Temporal G, et al. :** Thoracoscopic resection of neurogenic tumours in children. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42 : 1725-8.
- [82] **Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, Hendrickson RJ, Albano EA, Karrer FM.:** Resection of neurogenic tumours in children: is thoracoscopy superior to thoracotomy? *Am J Coll Surg* 2006 ; 203 : 699-703.

- [83] **Deacon JM, Wilson P, Steel GG:** Radiosensitivity of neuroblastoma. In: *AE Evans, GJ D'Angio, RC eds Seeger (Ed.) Advances in neuroblastoma research. New York AR Liss: 1985; 525-531.*
- [84] **Hartmann O, Scopinaro M, Fournade MF, Sarrazin D, Lemerle J :** Neuroblastomes traités à l'institut Gustave Roussy de 1975 à 1979. Cent-soixante-treize cas. *Arch Fr Pédiatr* 1983; 40 : 15-21.
- [85] **Rubie H, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Coze C, Chastagner P , et al.:** N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma. Results of the French NBL90 study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1171-1182.
- [86] **Kaufman BH, Gunderson LL, Evans RG, Burgert EO Jr, Gilchrist GS, Smithson WA:** Intraoperative irradiation: a new technique in pediatric oncology. *J Pediatr Surg* 1984; 19 : 861-862 .
- [87] **Garaventa A, Bellagamba O, Lo Piccolo MS, Milanaccio C, Lanino E, Bertolazzi L , et al.:** ¹³¹I-metabenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) therapy for residual neuroblastoma: a mono-institutional experience with 43 patients. *Br J Cancer* 1999; 81 : 1378-1384.
- [88] **Bauer M, Reaman GH, Hank JA, Cairo MS, Anderson P, Blazar BR , et al.:** A phase II trial of human recombinant interleukin 2 administered as a 4-day continuous infusion for children with refractory neuroblastoma, non-Hodgkin's lymphoma, sarcoma, renal cell carcinoma, and malignant melanoma. *A Children's Cancer Group study. Cancer* 1995 ; 75 : 2959-2965.

- [89] **Cheung NK, Kushner BH, Cheung IK, Kramer K, Canete A, William G , et al.:**Anti-GD2 antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3053-3060.
- [90] **Frost JD, Hank JA, Reaman GH, Friedrich S, Seeger RC, Gan J , et al. :**A phase I/Ib trial of murine monoclonal anti-GD2 antibody 14. G2a plus interleukin 2 in children with refractoryneuroblastoma. *Cancer* 1997; 80: 317-333.
- [91] **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK , et al.** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation and 13-cis retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1165-1173 .
- [92] **Cheung NK, Heller G:** Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1050-1058.
- [93] **Hayes FA, Gree AA, Casper J, Cornet J, Evans AE:** Clinical evaluation of sequentially schedules cisplatin and VM 26 in neuroblastoma. Response and toxicity. *Cancer* 1981; 48: 1715-1718.
- [94] **Frappaz D, Michon J, Hartmann O, Bouffet E, Lejars O, Rubie H , et al.:** Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: a french society of pediatric oncology phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1592-1601.

- [95] **Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al.** : Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. *BrJCancer* 1998; 77 : 2310-2317.
- [96] **Hartmann O, Scopinaro M, Fournade MF, Sarrazin D, Lemerle J** : Neuroblastomes traités à l'institut Gustave Roussy de 1975 à 1979. Cent-soixante-treize cas. *Arch Fr Pédiatr* 1983; 40 : 15-21 .
- [97] **Philip T, Ghalie R, Pinkerton R, Zucker JM, Bernard JL, Leverger G , et al.** : A phase II study of high dose cisplatin and VP 16 in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 941-950.
- [98] **Bernard JL, Philip T, Zucker JM, Frappaz D, Robert A, Margueritte G , et al.** Sequential cisplatin/VM 26 and vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin in metastatic neuroblastoma an effective alternating non-cross resistant regimen? *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1952-1959.
- [99] **Sauvât F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Aigrain Y, et al.** : Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period. A retrospectively multi center study. *Cancer* 2002;94:2474–80.
- [100] **D. Plantaz**: Le neuroblastome, Un siècle après Pepper : quels sont les gènes ? *Arch. Pédiatr.*, 8 (2001), pp. 917–921.

- [101] **L.L. Hsu, A.E. Evans, and G.J. D'Angio:** Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med. Pediatr. Oncol.* 27 (1996), pp. 521–528.
- [102] **Y. Zaizen, S. Suita, K. Yamanaka, M. Nagoshi, T. Tsuda:** Bilateral adrenal neuroblastoma. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 7 (1997), pp. 304–30.
- [103] **H.J. Nickerson, K.K. Matthay, R.C. Seeger, G.M. Brodeur, H. Shimada, C. Perez et al.:** Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy. A Children's Cancer Group study. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000), pp. 477–486.
- [104] **A.E. Evans, J. Chatten, G.J. D'Angio, J.M. Gerson, J. Robinson, L. Schnauffer :** A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the children's hospital of Philadelphia. *Cancer*, 45 (1980), pp. 833–839.
- [105] **C. Labreuve de Cervens, O. Hartmann, D. Valteau, L. Brugieres, T. de Cervens, C. Kalifa et al. :** Syndrome de Pepper néonatal. À propos d'une série de 22 cas. *Arch. Fr. Pediatr.*, 47 (1990), pp. 91–96.
- [106] **S.R. Stephenson, B.A. Cook, A.D. Mease, F.B. Ruymann:** The prognostic significance of age and pattern of metastases in stage IV-S neuroblastoma. *Cancer*, 58 (1986), pp. 372–375.
- [107] **G. Schleiermacher, H. Rubie, O. Hartmann, C. Bergeron, P. Chastagner, F. Mechinaud et al.:** Treatment of stage 4s neuroblastoma--report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP).

- [108] **H.M. Katzenstein, L.C. Bowman, G.M. Brodeur, P.S. Thorner, V.V. Joshi, E.I. Smith et al.:** Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma. *The pediatric oncology group experience--a pediatric oncology group study*J. Clin. Oncol. 16 (1998), pp. 2007–2017.
- [109] **A. Nakagawara, T. Sasazuki, H. Akiyama, K. Kawakami, A. Kuwano, T. Yokoyama et al.:** N-myc oncogene and stage IV-S neuroblastoma. *Preliminary observations on ten cases*Cancer, 65 (1990), pp. 1960–1967.
- [110] **K.K. Matthay:** Stage 4S neuroblastoma: what makes it special? *J. Clin. Oncol.*, 16 (1998), pp. 2003–2006.
- [111] **Y. Zaizen, S. Suita, K. Yamanaka, M. Nagoshi, T. Tsuda:** Bilateral adrenal neuroblastoma. *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 7 (1997), pp. 304–307.
- [112] **D. Plantaz:** Le neuroblastome : un siècle après Pepper : quels sont les gènes ? *Arch. Pediatr.*, 8 (2001), pp. 917–921
- [113] **H. Caron, P. Van Sluis, J. de Kraker, J. Bokkerink, M. Egeler, G. Laureys et al.:** Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.*, 334 (1996), pp. 225–230.
- [114] **P.C. Wilson, M.J. Coppes, H. Solh, H.S. Chan, D. Jenkin, M.L. Greenberg et al.:** Neuroblastoma stage IV-S: a heterogeneous disease.*Med. Pediatr. Oncol.* 19 (1991), pp. 467–472.

- [115] **D. Haas, A.R. Ablin, C. Miller, S. Zoger, K.K. Matthay:** Complete pathologic maturation and regression of stage IVS neuroblastoma without treatment. *Cancer*, 62 (1988), pp. 818–825.
- [116] **J. Pritchard, J.A. Hickman:** Why does stage 4s neuroblastoma regress spontaneously? *Lancet*, 344 (1994), pp. 869–870.
- [117] **A. Suarez, O. Hartmann, G. Vassal, A. Giron, J.L. Habrand, D. Valteau et al.:** Treatment of stage IV-S neuroblastoma: a study of 34 cases treated between 1982 and 1987. *Med. Pediatr. Oncol.* 19 (1991), pp. 473–477.
- [118] **D.A. Martinez, D.R. King, M.E. Ginn-Pease, G.M. Haase, and E.S. Wiener:** Resection of the primary tumor is appropriate for children with stage IV-S neuroblastoma: an analysis of 37 patients. *J. Pediatr. Surg.*, 27 (1992), pp. 1016–1020 discussion 1020-1021.
- [119] **M. Guglielmi, B. De Bernardi, A. Rizzo, S. Federici, C. Boglino, F. Siracusa et al.:** Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J. Clin. Oncol.*, 14 (1996), pp. 1537–1544 .
- [120] **H.J. Nickerson, K.K. Matthay, R.C. Seeger, G.M. Brodeur, H. Shimada, C. Perez et al.:** Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy. A Children's Cancer Group study. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000), pp. 477–486.

- [121] **L.L. Hsu, A.E. Evans, G.J. D'Angio** : Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med. Pediatr. Oncol.*, 27 (1996), pp. 521–528
- [122] **A.E. Evans, J. Chatten, G.J. D'Angio, J.M. Gerson, J. Robinson, L. Schnauffer**: A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the children's hospital of philadelphia *Cancer*, 45 (1980), pp. 833–839.
- [123] **G. Schleiermacher, H. Rubie, O. Hartmann, C. Bergeron, P. Chastagner, F. Mechinaud et al.**: Treatment of stage 4s neuroblastoma--report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP) *Br. J. Cancer*, 89 (2003), pp. 470–476.
- [124] **C.E. Koop, D.G. Johnson**: Neuroblastoma. An assessment of therapy in reference to staging. *J. Pediatr. Surg.*, 6 (1971), pp. 595–600.
- [125] **A.F. Mancini, P. Rosito, A. Vitelli, P. Paolucci, V. Vecchi, G. Paolucci et al.** : IV-S neuroblastoma: a cooperative study of 30 children. *Med. Pediatr. Oncol.*, 12 (1984), pp. 155–161.
- [126] **G.M Brodeur, J Pritchard, F Berthold, N.L Carlsen, V Castel, R.P Casselberry et al.**: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, 11 (1993), pp. 1466–1477.
- [127] **Susan L. Cohn, Andrew D.J. Pearson, Wendy B. London, Tom Monclair, et al.** : The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 27:289-297.

- [128] **Tom Monclair, Garrett M. Brodeur, Peter F. Ambros, Herve´ J. Brisse, Giovanni Cecchetto, et al.** The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 27:298-303.
- [129] http://www.france-cancer.net/pediatric/img_rdp/tab_RP14_01.htm
- [130] **PubMed: J Pediatr. 1983 Jan;102(1):59-62**
- [131] **European Cooperative Studies (NB99)** Adapted from “Hepatomegaly in Neuroblastoma Stage 4S: criteria for treatment,” Hsu et al
Med. Ped Oncol (1996) 27;521-52
- [132] **J.M. Maris, M.D. Hogarty, R. Bagatell et al.:** *Neuroblastoma Lancet*, 369 (2007), pp. 2106–2120.
- [133] **B. Dome, M.J. Hendrix, S. Paku et al.:** Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol*, 170 (2007), pp. 1–15.
- [134] **D. Ribatti, A. Vacca, B. Nico et al.:** Angiogenesis and antiangiogenesis in neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 38 (2002), pp. 750–757.
- [135] **S. Shusterman, J.M. Maris:** Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer Lett*, 228 (2005), pp. 171–179.
- [136] **T. Asahara, H. Masuda, T. Takahashi et al.:** Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*, 85 (1999), pp. 221–228.

- [137] **T. Fotsis, S. Breit, W. Lutz et al.:** Down-regulation of endothelial cell growth inhibitors by enhanced MYCN oncogene expression in human neuroblastoma cells. *Eur J Biochem*, 263 (1999), pp. 757–764.
- [138] **A. Eggert, N. Ikegaki, J. Kwiatkowski et al.:** High-level expression of angiogenic factors is associated with advanced tumor stage in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res*, 6 (2000), pp. 1900–1908.
- [139] **J. Rossler, S. Breit, W. Havers et al.:** Vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma: Up-regulation by hypoxia. *Int. J Cancer*, 81 (1999), pp. 113–117.
- [140] **Taylor M, Rossler J, Geoerger B et al.:** High levels of VEGFR-2+ bone-marrow derived progenitor cells correlate with metastatic disease in pediatric solid malignancies. *Abstract: 40e congrès de la Société internationale d'oncologie pédiatrique. Berlin 2008.*
- [141] **A. Pezzolo, F. Parodi, M.V. Corrias et al.:** Tumor origin of endothelial cells in human neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 25 (2007), pp. 376–383.
- [142] **D. Ribatti, G. Alessandri, A. Vacca et al.:** Human neuroblastoma cells produce extracellular matrix-degrading enzymes, induce endothelial cell proliferation and are angiogenic in vivo. *Int. J Cancer*, 77 (1998), pp. 449–454.
- [143] **D. Meitar, S.E. Crawford, A.W. Rademaker et al.:** Tumor angiogenesis correlates with metastatic disease, N-myc amplification, and poor outcome in human neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 14 (1996), pp. 405–414.

- [144] **A. Schramm, V. von Schuetz, H. Christiansen et al.:** High activin A-expression in human neuroblastoma. *Suppression of malignant potential and correlation with favourable clinical outcome Oncogene*, 24 (2005), pp. 680–687.
- [145] **S. Breit, J. Rossler, T. Fotsis et al.:** N-myc down-regulates activin A *Biochem Biophys Res Commun*, 274 (2000), pp. 405–409.
- [146] **A. Chlenski, S. Liu, S.E. Crawford et al.:** SPARC is a key Schwannian-derived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis. *Cancer Res*, 62 (2002), pp. 7357–7363.
- [147] **S.E. Crawford, V. Stellmach, M. Ranalli et al.:** Pigment epithelium-derived factor (PEDF) in neuroblastoma. *A multifunctional mediator of Schwann cell antitumor activity J Cell Sci*, 114 (2001), pp. 4421–4428.
- [148] **H. Sartelet, M. Fabre, M. Castaing et al.:** Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas. *Cancer*, 110 (2007), pp. 1096–1106.
- [149] **R.K. Jain:** Antiangiogenic therapy for cancer. *Current and emerging concepts Oncology (Williston Park)*, 19 (2005), pp. 7–16.
- [150] **S. Brem:** Angiogenesis and Cancer control. *From concept to therapeutic trial Cancer Control*, 6 (1999), pp. 436–458.
- [151] **J. D'Amato, M.S. Loughnan, E. Flynn et al.:** Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91 (1994), pp. 4082–4085.

- [152] **S. Kaicker, K.W. McCrudden, L. Beck et al.:** Thalidomide is anti-angiogenic in a xenograft model of neuroblastoma. *Int J Oncol*, 23 (2003), pp. 1651–1655.
- [153] **W. Gilheeney, D.C. Lyden, S. Sgouros et al.:** A phase II trial of thalidomide and cyclophosphamide in patients with recurrent or refractory pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer*, 49 (2007), pp. 261–265.
- [154] **B. Gesundheit, A. Moser, R. Or et al.:** Successful antiangiogenic therapy for neuroblastoma with thalidomide. *J Clin Oncol*, 25 (2007), pp. 5321–5324.
- [155] **A.M. Davidoff, M.A. Leary, C.Y. Ng et al.:** Autocrine expression of both endostatin and green fluorescent protein provides a synergistic antitumor effect in a murine neuroblastoma model. *Cancer Gene Ther*, 8 (2001), pp. 537–545.
- [156] **J M. Joseph, C. Bouquet, P. Opolon et al.:** High level of stabilized angiostatin mediated by adenovirus delivery does not impair the growth of human neuroblastoma xenografts. *Cancer Gene Ther*, 10 (2003), pp. 859–866.
- [157] **M. Sund, Y. Hamano, H. Sugimoto et al.:** Function of endogenous inhibitors of angiogenesis as endothelium-specific tumor suppressors. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 102 (2005), pp. 2934–2939.

- [158] **Q.W. Yang, S. Liu, Y. Tian et al.** Methylation-associated silencing of the thrombospondin-1 gene in human neuroblastoma. *Cancer Res*, 63 (2003), pp. 6299–6310.
- [159] **Q. Yang, Y. Tian, S. Liu et al.:** **Thrombospondin-1** peptide ABT-510 combined with valproic acid is an effective antiangiogenesis strategy in neuroblastoma. *Cancer Res*, 67 (2007), pp. 1716–1724.
- [160] **E.S. Kim, S.Z. Soffer, J. Huang et al.:** Distinct response of experimental neuroblastoma to combination antiangiogenic strategies. *J Pediatr Surg*, 37 (2002), pp. 518–522.
- [161] **L. Segerstrom, D. Fuchs, U. Backman et al.:** The anti-VEGF antibody bevacizumab potently reduces the growth rate of high-risk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res*, 60 (2006), pp. 576–581.
- [162] **P V. Dickson, J.B. Hamner, T.L. Sims et al.:** **Bevacizumab**-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 13 (2007), pp. 3942–3950.
- [163] **M. Benesch, M. Windelberg, W. Sauseng et al.:** *Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors* *Ann Oncol*, 19 (2008), pp. 807–813.
- [164] **G Klement, S. Baruchel, J. Rak et al.:** **Continuous** low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J.Clin Invest*, 105 (2000), pp. R15–24.

- [165] **U. Backman, A. Svensson, R. Christofferson**: Importance of vascular endothelial growth factor A in the progression of experimental neuroblastoma. *Angiogenesis*, 5 (2002), pp. 267–274.
- [166] **A.M. O'Farrell, T.J. Abrams, H.A. Yuen et al.**: *SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo* *Blood*, 101 (2003), pp. 3597–3605.
- [167] **D. Ribatti, G. Alessandri, M. Baronio et al.**: Inhibition of neuroblastoma-induced angiogenesis by fenretinide *Int. J Cancer*, 94 (2001), pp. 314–321.
- [168] **J. Sterba, D. Valik, P. Mudry et al.**: Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children. *Single-center pilot study Onkologie*, 29 (2006), pp. 308–313.
- [169] EM- consulte
- [170] **H. Peng, Y. Sohara, R.A. Moats et al.**: The activity of zoledronic Acid on neuroblastoma bone metastasis involves inhibition of osteoclasts and tumor cell survival and proliferation. *Cancer Res*, 67 (2007), pp. 9346–9355.
- [171] Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle, Volume 93, Issues 7–8, July–August 2012, Pages 668-671
- [172] **P. Tomà, G. Lucigrai, A. Marzoli, M. Lituania**: Prenatal diagnosis of metastatic adrenal neuroblastoma with sonography and MR imaging. *AJR*, 162 (1994), pp. 1183–1184.

- [173] **S. Suresh, S. Indrani, S. Vijayalakshmi, J. Nirmala, G. Meera:** Prenatal diagnosis of cerebral neuroblastoma by fetal brain biopsy. *J Ultrasound Med.*, 5 (1993), pp. 303–306.
- [174] **E.R. Newton, F. Louis, M.E. Dalton, M.:** Feingold Fetal neuroblastoma and catecholamine-induced maternal hypertension. *Obstet. Gynecol.*, 65 (1985), pp. 495–525.
- [175] **F. Hainaut, J.M. Bouton, C. Plot, M. Denhez :** Anasarque foeto-placentaire secondaire à un neuroblastome, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 16 (1987), pp. 367–372.
- [176] **M. Ohyama, S. Kobayashi, N. Aida, Y. Toyoda, R. Ijiri, Y. Tanaka:** Congenital neuroblastoma diagnosed by placental examination. *Med. Pediatr. Oncol.*, 33 (1999), pp. 430–431.
- [177] **G. Le Bouar, L. Lassel, L. Loeuillet-Olivo, D. d'Hervé, P. Poulain :** Le neuroblastome métastatique anténatal : critères pronostiques – À propos d'un cas. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 32 (2003), pp. 740–744.
- [178] **L.O. Holgersen, S. Subramanian, M. Kirpekar, H. Mootabar, J.R. Marcus:** Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. *J. Ped. Surg.*, 31 (1996), pp. 153–155.
- [179] **J.L. De Luca, T. Rousseau, C. Durand, P. Sagot, E. Sapin:** Diagnostic and therapeutic dilemma with large prenatally detected cystic adrenal masses. *Fetal Diagn. Ther.* 17 (2000), pp. 11–16.

- [180] **Fauler G., et al. :** 1997. Determination of homovanillic acid and vanillylmandelic acid in neuroblastoma screening by stable isotope dilution GS-MS. *J Mass Spectrom* 32: 507-514.
- [181] **Yamamoto K., et al. :** 1995. Mass screening and age-specific incidence of neuroblastoma in Saitama Prefecture, Japan. *J Clin Oncol* 13 : 2033-2038.
- [182] **Bernstein M.L., et al. :** 1992. A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America [published erratum appears in *J Clin Oncol* 1992; 10 : 1202]. *J Clin Oncol* 10: 323-329.
- [183] **Bernstein M.L., Woods W.G:** 1996. Screening for neuroblastoma. *Cancer Treat Res* 86: 149-163.15. Woods W.G., et al. 1996. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma [see comments]. *Lancet* 348: 1682-1687.
- [184] **Chauvin F., et al. :** 1997. Screening for neuroblastoma in France, methodological aspects and preliminary observations. *Med Pediatr Oncol* 28 : 81-91.
- [185] **Craft A.W., et al.:** 1992. A pilot study of screening for neuroblastoma in the north of England. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 14: 337-341.
- [186] **Berthold F., et al.:** 1991. Neuroblastoma screening: arguments from retrospective analysis of three German neuroblastoma trials. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13: 8-13.

- [187] **Kerbl R., et al.:** 1997. Neuroblastoma screening in infants postponed after the sixth month of age: a trial to reduce «overdiagnosis» and to detect cases with «unfavorable " biologic features. *Med Pediatr Oncol* 29: 1-10.
- [188] **Suarez A., et al.:** 1991. Treatment of stage IV-S neuroblastoma: a study of 34 cases treated between 1982 and 1987. *Med Pediatr Oncol* 19: 473-477.
- [189] **Suita S., et al.:** 1996. Mass screening for neuroblastoma: quo vadis? A 9-year experience from the Pediatric Oncology Study Group of the Kyushu area in Japan. *J Pediatr Surg* 31: 555-558.
- [190] **Esteve J., et al.:** 1995. Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible? [Published erratum appears in *Br J Cancer* 1995; 72 : 804]. *Br J Cancer* 71: 1125-1131.
- [191] **F. Rivasi, B. Gasser, G. Collina, F. Massolo, E. Philippe:** Neuroblastome congénital foetal *Ann. Pathol.* 21 (2001), pp. 76–80.
- [192] *Journal De Chirurgie* Volume 139, Pages 109-114)
- [193] **D. Stempak, J. Gammon, J. Halton et al.:** A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28 (2006), pp. 720–728.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

أطروحة رقم: 28

سنة : 2013

**العلاج الجراحي لورم العصبية
عند الأطفال أقل من سنة
(بصدد 53 حالة)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 23 يناير 2013

من طرف

السيدة : غزلان لعشير الكنوني

المزودة في: 15 ماي 1985 بتيفلت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم العصبية – الأطفال أقل من سنة – الجراحة –
المعالجة بمضادات تكوين الأوعية الدموية – التشخيص ما قبل الولادة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد نجيب بنحماموش

أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: لطيفة الشاط

أستاذة في طب الأشعة

السيدة: نجاتا المعلمي

أستاذة في التشريح الدقيق