

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2015

THESE N°: 20

LES FORMES SYNDROMIQUES  
DU NEPHROBLASTOME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .....

PAR

Mlle. Latifa EL KHALKHALI  
Née le 13 Novembre 1989 à Tanger

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Forme syndromique – Malformation – Néphroblastome.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

RAPPORTEUR

Mr. M. ABDELHAK

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. R. OULAHYANE

Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبَّنَا وَسِعْتَ كُلَّ شَيْءٍ  
رَّحْمَةً وَعِلْمًا

سورة غافر

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
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 ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen* : Professeur Mohamed ADNAOUI  
*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*  
Professeur Mohammed AHALLAT  
*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
Professeur Taoufiq DAKKA  
*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
Professeur Jamal TAOUFIK  
*Secrétaire Général* : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS  
ET  
PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Mai et Octobre 1981**

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

**Novembre 1983**

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – *Clinique Royale*  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation  
Pr. SETTAF Abdellatif pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie  
Pr. BENSALID Younes Pathologie Chirurgicale  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Décembre 1989**

Pr. ADNANOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**

Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

|                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| Pr. ABID Ahmed*                    | Pneumophtisiologie       |
| Pr. AIT OUMAR Hassan               | Pédiatrie                |
| Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd | Pédiatrie                |
| Pr. BOURKADI Jamal-Eddine          | Pneumo-phtisiologie      |
| Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale       |
| Pr. ECHARRAB El Mahjoub            | Chirurgie Générale       |
| Pr. EL FTOUH Mustapha              | Pneumo-phtisiologie      |
| Pr. EL MOSTARCHID Brahim*          | Neurochirurgie           |
| Pr. ISMAILI Hassane*               | Traumatologie Orthopédie |
| Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*            | Anesthésie-Réanimation   |
| Pr. TACHINANTE Rajae               | Anesthésie-Réanimation   |
| Pr. TAZI MEZALEK Zoubida           | Médecine Interne         |

### **Novembre 2000**

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Pr. AIDI Saadia                 | Neurologie                                |
| Pr. AIT OURHROUI Mohamed        | Dermatologie                              |
| Pr. AJANA Fatima Zohra          | Gastro-Entérologie                        |
| Pr. BENAMR Said                 | Chirurgie Générale                        |
| Pr. CHERTI Mohammed             | Cardiologie                               |
| Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. EL HASSANI Amine            | Pédiatrie                                 |
| Pr. EL KHADER Khalid            | Urologie                                  |
| Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*      | Rhumatologie                              |
| Pr. GHARBI Mohamed El Hassan    | Endocrinologie et Maladies Métaboliques   |
| Pr. HSSAIDA Rachid*             | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. LAHLOU Abdou                | Traumatologie Orthopédie                  |
| Pr. MAFTAH Mohamed*             | Neurochirurgie                            |
| Pr. MAHASSINI Najat             | Anatomie Pathologique                     |
| Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae        | Pédiatrie                                 |
| Pr. NASSIH Mohamed*             | Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| Pr. ROUIMI Abdelhadi*           | Neurologie                                |

### **Décembre 2000**

|                     |     |
|---------------------|-----|
| Pr. ZOHAIR ABDELAH* | ORL |
|---------------------|-----|

### **Décembre 2001**

|                                 |                        |
|---------------------------------|------------------------|
| Pr. ABABOU Adil                 | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BALKHI Hicham*              | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. BENABDELJLIL Maria          | Neurologie             |
| Pr. BENAMAR Loubna              | Néphrologie            |
| Pr. BENAMOR Jouda               | Pneumo-phtisiologie    |
| Pr. BENELBARHDADI Imane         | Gastro-Entérologie     |
| Pr. BENNANI Rajae               | Cardiologie            |
| Pr. BENOUACHANE Thami           | Pédiatrie              |
| Pr. BEZZA Ahmed*                | Rhumatologie           |
| Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi | Anatomie               |
| Pr. BOUMDIN El Hassane*         | Radiologie             |
| Pr. CHAT Latifa                 | Radiologie             |
| Pr. DAALI Mustapha*             | Chirurgie Générale     |
| Pr. DRISSI Sidi Mourad*         | Radiologie             |

Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
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**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique

Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

Pr. ZOUBIR Mohamed\*  
Pr. TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*

Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire



Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. AZENDOUR Hicham\*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
 Pr. ZOUHAIR Said\*

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

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. MALIH Mohamed\*

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Ophtalmologie  
 Pédiatrie

Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

### Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

### Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie



Pr. EL KORAIHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia              | Physiologie                            |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima           | Biochimie – chimie                     |
| Pr. ALAOUI KATIM                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma   | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. ANSAR M'hammed               | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed              | Génétique Humaine                      |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz          | Applications Pharmaceutiques           |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed           | Microbiologie                          |
| Pr. BARKYOU Malika               | Histologie-Embryologie                 |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie                     |
| Pr. DAKKA Taoufiq                | Physiologie                            |
| Pr. DRAOUI Mustapha              | Chimie Analytique                      |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen           | Pharmacognosie                         |
| Pr. ETTAIB Abdelkader            | Zootecnie                              |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes       | Pharmacologie                          |
| Pr. HAMZAOUI Laila               | Biophysique                            |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed            | Chimie Organique                       |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine            | Biologie moléculaire                   |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Biologie                               |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med   | Chimie Organique                       |
| Pr. REDHA Ahlam                  | Chimie                                 |
| Pr. TOUATI Driss                 | Pharmacognosie                         |
| Pr. ZAHIDI Ahmed                 | Pharmacologie                          |
| Pr. ZELLOU Amina                 | Chimie Organique                       |

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015



# ***DEDICACES***



***A la mémoire de mon très cher père***

*Vous êtes toujours présent dans mon cœur et je ne cesse de prier dieu pour que votre âme repose en paix. Ce travail est le fruit de vos efforts et vos sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*



***A ma très chère mère***

*Unique et irremplaçable, aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que je vous porte.*

*Votre aide, vos encouragements et vos prières m'ont été d'un grand secours tout au long de mes études.*

*Vous êtes pour moi l'exemple du sérieux et de la droiture.*

*Que dieux vous garde et vous prête une longue vie.*

*Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.*



***A mes chers frères***

*Pour votre soutien et vos encouragements, puisse ce travail être le  
témoignage de ma profonde affection.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité  
dans votre vie , vous protège et consolide les liens sacrés qui nous  
unissent.*

***A tous les oncles, tantes, cousins et cousines***

*Puisse ce travail témoigner de l'estime que je vous porte*



***A toutes mes amies et tous mes amis***

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble*

***A tous mes proches et tous mes miens***

***Je dédie ce modeste travail.***



# ***REMERCIEMENTS***



*A Notre Maître et Président de Thèse*

*Monsieur Khattab Mohamed*

*Professeur de Pédiatrie*

*L'honneur que vous nous accordez en présidant ce travail, n'a d'égal que  
notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre haute estime et  
notre grand respect.*



*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse*

*Monsieur Kiswa Monir*

*Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

*En acceptant d'encadrer ce travail, vous nous avez fait un grand honneur, Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et aidé à mener à bien cette thèse.*

*Veillez, Monsieur, accepter l'expression de notre dévouement, notre profond respect et notre reconnaissance.*



***A Notre Maître et Juge de Thèse***

***Monsieur M'barek Abdelhak***

***Professeur de Chirurgie Pédiatrique***

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable et votre aide précieuse.*

*Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux.*



***A Notre Maître et Juge de Thèse***

***Monsieur Oulahyane Rachid***

***Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique***

*Nous avons l'honneur de vous compter parmi les membres du jury de  
notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect et  
nos vifs remerciements*



# ***SOMMAIRE***



|   |    |
|---|----|
| <b>I.INTRODUCTION</b> .....   | 2  |
| <b>II.RAPPELS SUR LE REIN</b> .....                                     | 5  |
| <b>A.EMBRYOLOGIE DU SYSTEME URINAIRE</b> .....                          | 5  |
| 1.Développement du système urinaire (3e semaine – 4e semaine) .....     | 5  |
| 1.1.Lors de la gastrulation .....                                       | 5  |
| 1.2.Lors de la plicature transversale .....                             | 6  |
| 2.Développement des ébauches rénales .....                              | 6  |
| 2.1.Pronephros .....  | 7  |
| 2.2.Mesonephros .....   | 7  |
| 2.3..Méтанéphros .....  | 10 |
| 3. Voies urinaires hautes .....   | 10 |
| 3.1. Morphologie .....  | 10 |
| 3.2. Gènes impliqués dans la formation des voies urinaires hautes ..... | 12 |
| 3.3. Architecture rénale .....  | 14 |
| 3.4. Migration rénale .....   | 15 |
| 4. Voies urinaires basses .....   | 15 |
| 4.1.Développement de la vessie .....                                    | 16 |
| 4.2.Formation de l'urètre .....   | 17 |
| <b>B.Anatomie</b> .....   | 18 |
| 1. Description: .....   | 18 |
| 2. La loge rénale .....   | 19 |
| 3. Rapports .....   | 23 |
| 3.1. Rapports postérieurs du rein.....                                  | 23 |
| 3.2. Rapports antérieurs .....  | 24 |
| 3.3. Rapports latéraux .....  | 26 |
| 3.4. Rapports médiaux .....   | 26 |
| 4.Vascularisation .....   | 26 |
| 4.1. artères rénales .....  | 26 |
| 4.2. Veines rénales .....   | 28 |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.3. Lymphatiques .....                                     | 30        |
| 4.4.Nerfs .....   | 31        |
| <b>III.MATERIELS ET METHODES .....</b>                      | <b>33</b> |
| <b>IV. RESULTATS .....</b>                                  | <b>36</b> |
| OBSERVATION CLINIQUE N°1 .....                              | 36        |
| OBSERVATION CLINIQUE N°2.....                               | 49        |
| OBSERVATION CLINIQUE N°3.....                               | 64        |
| <b>V. DISCUSSION.....</b>                                   | <b>82</b> |
| A. Epidémie .....   | 82        |
| 1. Néphroblastome.....                                      | 82        |
| 2. Malformations congénitales.....                          | 83        |
| 3. Formes syndromiques du néphroblastome.....               | 84        |
| B. Génétique .....  | 90        |
| 1. Néphroblastome.....                                      | 90        |
| 2. Formes syndromiques du néphroblastome.....               | 91        |
| C. Clinique .....   | 100       |
| 1. Néphroblastome .....                                     | 100       |
| 2. Formes syndromiques du néphroblastome.....               | 101       |
| D. Radiologie.....  | 116       |
| 1. Diagnostic positif : .....                               | 116       |
| 1.1.Echographie abdominale .....                            | 116       |
| 1.2.Radiographie de l'abdomen sans préparation : ASP.....   | 118       |
| 1.3.Tomodensitométrie abdominale :TDM.....                  | 119       |
| 1.4. Urographie intraveineuse UIV :.....                    | 120       |
| 1.5.Imagerie par Résonance Magnétique : IRM abdominale..... | 120       |
| 2. Bilan d'extension .....                                  | 121       |
| 2.1. Bilan locorégional .....                               | 121       |
| a.Echographie abdominale.....                               | 121       |
| b.TDM abdominale .....                                      | 122       |
| c.IRM abdominale .....                                      | 123       |

|  |     |
|--|-----|
| 2.2. Bilan général .....   | 123 |
| a. Radiographie pulmonaire .....   | 123 |
| b. TDM thoracique .....  | 124 |
| c. scintigraphie osseuse .....   | 125 |
| d. TDM / IRM cérébrale .....   | 125 |
| e. Angiographie .....  | 125 |
| E. Biologie.....   | 126 |
| F. Anatomie pathologique .....   | 126 |
| 1. Néphroblastome .....  | 126 |
| 1.1. Macroscopie .....   | 126 |
| a. Pièce de néphrectomie .....   | 126 |
| b. Biopsie percutanée : A l'aiguille fine écho-guidée ou scanoguidée.....                                | 127 |
| 1.2. Microscopie .....   | 128 |
| 1.3. Extension .....   | 129 |
| 1.4. Classification histologique du néphroblastome SIOP 2001 .....                                       | 129 |
| 1.5. Classification par stade: Critères selon SIOP 2001 et NWTS .....                                    | 130 |
| 2. Les restes néphrogéniques .....   | 132 |
| G. Diagnostic différentiel .....   | 134 |
| 1. Néphroblastome.....   | 134 |
| 2. Formes syndromiques du néphroblastome.....  | 135 |
| H. Prise en charge thérapeutique du néphroblastome .....   | 137 |
| 1. Moyens thérapeutiques .....   | 137 |
| 1.1. Chimiothérapie .....  | 137 |
| a. Principes généraux .....  | 138 |
| b. Médicaments actifs .....  | 138 |
| c. Modification des doses et effets secondaires .....  | 139 |
| 1.2. Traitement chirurgical .....  | 142 |
| a. Traitement chirurgical de la tumeur primitive dans les formes syndromiques du<br>néphroblastome ..... | 142 |
| a.1. Choix de la technique de néphrécomie .....  | 142 |

|  |     |
|--|-----|
| a.1.1. La chirurgie partielle est la technique de référence des formes<br>syndromiques du néphroblastome ..... | 143 |
| a.1.2. La chirurgie totale : Néphro-urétérectomie totale élargie .....   | 147 |
| a.1.3. Bi-néphrectomie et transplantation rénale.....  | 149 |
| a.2. Après la Néphrectomie .....   | 151 |
| b. Extension de la tumeur dans la veine rénale ou la veine cave .....  | 151 |
| c. Traitement chirurgical des métastases et des récides .....  | 152 |
| 1.3.Radiothérapie .....  | 152 |
| a.Champs d'irradiation .....   | 153 |
| b.Dose .....   | 153 |
| c. Effets secondaires .....  | 154 |
| 2 Les essais thérapeutiques nationaux et internationaux sur la tumeur de wilms .....                           | 156 |
| 2.1. Expérience de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique SIOP .....                                | 156 |
| 2.2. Expérience du National Wilms Study Group NWTSG .....  | 158 |
| 2.3. Expérience de l' United Kingdom Wilms Tumor Studies UKWTS.....  | 159 |
| 2.4. Expérience du Children's Oncology Group COG .....   | 159 |
| 2.5. Expérience du Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique GFA 2005 .....                               | 160 |
| 3. Les protocoles thérapeutiques de la tumeur de wilms .....   | 161 |
| 3.1. les protocoles actuels .....  | 161 |
| a.Détails de la chimiothérapie du néphroblastome selon la SIOP 2001.....                                       | 161 |
| b.Détails de la chimiothérapie du néphroblastome selon le protocole GFA 2005...                                | 162 |
| 3.2.Les indications .....  | 166 |
| I. Prise en charge des formes syndromiques .....   | 171 |
| 1. Dépistage .....   | 171 |
| 2. Modalités de surveillance et conduite à tenir .....   | 172 |
| J. Pronostic .....   | 176 |
| <b>CONCLUSION</b> .....  | 180 |
| <b>RESUME</b> .....  | 183 |
| <b>REFERENCES</b> .....  | 187 |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

|        |  |
|--------|--|
| GFA OP | : Group Fronco Africain d'Oncologie Pédiatrique                          |
| HER    | : Hôpital d'Enfants de Rabat   |
| HH     | : Hémihypertrophie   |
| IRM    | : Imagerie par Résonance Magnétique                                      |
| NWTSG  | : National Wilms Tumor Study Group                                       |
| SBW    | : Syndrome de Beckwith- Wiedemann  |
| SDD    | : Syndrome de Denys- Drash   |
| SF     | : Syndrome de Frasier  |
| SGB    | : Simpson-Golabi-Behmel  |
| SIOP   | : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique                         |
| TDM    | : Tomodensitométrie  |
| UKWTS  | : United Kingdom Wilms tumor study group                                 |
| WAGR   | : Tumeur de Wilms, Aniridie, anomalies Génito-urinaires et Retard mental |

# ***INTRODUCTION***



## **I. INTRODUCTION :**

Les tumeurs du rein constituent un des groupes les plus fréquents de tumeurs solides de l'enfant. Elles sont nombreuses et variables ; il existe environ une quinzaine d'entités tumorales, essentiellement malignes.

Le néphroblastome est de loin le plus fréquent des tumeurs rénales malignes de l'enfant, qu'il atteint entre un et cinq ans.

Il s'agit d'une tumeur qui se développe à partir de tissus qui miment une architecture embryonnaire de malignité variable, selon le type histologique très diverse, expliquant en partie l'hétérogénéité pronostique observée.

De nombreuses études ont montré une association plus fréquente que ne le voudrait le hasard, entre les malformations congénitales et le néphroblastome. Bien que le plus souvent isolées, la tumeur de wilms peut survenir dans le cadre d'un syndrome polymalformatif prédisposant au néphroblastome.

La reconnaissance de ces syndromes rares demeure souvent tardive et encore souvent assujettie à la découverte de cette tumeur qui est très rapidement évolutive, c'est une urgence diagnostique et thérapeutique.

La prise en charge est multidisciplinaire associant variablement chimiothérapie, chirurgie et radiothérapie.

Le néphroblastome est le premier cancer de l'enfant qui a pu être guéri en raison de sa grande sensibilité à la chimiothérapie.

Son pronostic est actuellement très bon avec environ 90% de guérison dans les formes standards.

Les progrès thérapeutiques ont été rapides grâce à des essais multicentriques contrôlés dans le cadre de la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) en Europe, du NWTS (National Wilms Tumor Study) en Amérique du nord et du GFA (Group Franco-Africain) en Afrique.

Dans notre étude rétrospective, nous rapportons trois cas suivis au Centre d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, dont deux opérés au service de Chirurgie viscérale pédiatrique A à l'hôpital d'enfants de Rabat.

L'objectif de cette mise au point est de proposer une démarche clinique permettant une approche génétique de ces syndromes rares, ainsi que radiologique, histologique, thérapeutique et évolutive des néphroblastomes. Et nous passons en revue les données de la littérature.

# ***RAPPELS SUR LE REIN***



## II. RAPPELS SUR LE REIN :

### A. EMBRYOLOGIE DU SYSTEME URINAIRE (1,2)

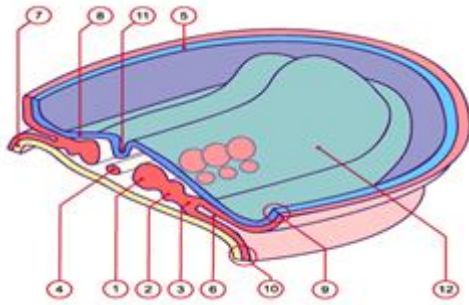
Au cours de la vie intra-utérine, le bilan hydro-électrolytique dévolu aux reins chez l'adulte, est assuré par le placenta. Toutefois le rein fœtal joue dès la 12<sup>e</sup> semaine un rôle dans la filtration de l'urine. L'urine fœtale est déversée dans la cavité amniotique et participe pour 80% à la formation du liquide contenu dans cette dernière. Le développement du système urinaire bien qu'étroitement associé à celui du système génital, se fait un peu plus précocement (dès la 3<sup>e</sup> semaine). Il dérive du cordon néphrogène (dérivé du mésoblaste intermédiaire) et du sinus urogénital et progresse, comme souvent au cours du développement embryonnaire, selon un gradient cranio-caudal.

#### 1. Développement du système urinaire (3<sup>e</sup> semaine – 4<sup>e</sup> semaine) :

##### *1.1. Lors de la gastrulation :*

Le mésoblaste intra-embryonnaire (apparu à J16) déposé de chaque côté de la ligne médiane, se différencie en 3 zones :

- La zone accolée à l'axe de l'embryon : **Zone Para-Axiale**, qui se segmente pour former les somites.
- La zone la plus externe : **Zone latérale**, qui ne se segmente pas et sera à l'origine de la somatopleure et de la splanchnopleure intra-embryonnaires, qui bordent le cœlome intra-embryonnaire.
- La zone coincée entre les deux premières : **Lame Intermédiaire = Lame Néphrogène**, sera à l'origine du système urinaire des vertébrés supérieurs.



1. mésoblaste para-axial
2. mésoblaste intermédiaire
3. mésoblaste latéral
4. processus notochordal
5. amnios
6. cœlome intraembryonnaire
7. entoblaste
8. ectoblaste
9. Somatopleure (mésoderme et ectoblaste)
10. Splanchnopleure (mésoderme et entoblaste)
11. gouttière neurale
12. plaque neurale

**Figure. 1(1). Section transversale et vue dorsale de l'embryon tridermique vers 21jours**

### *1.2. Lors de la plicature transversale :*

Le mésoblaste intermédiaire migre en direction ventrale et perd ses connexions avec les somites et les lames latérales. Le cordon néphrogène dérive du mésoblaste intermédiaire dont il se sépare et s'étend depuis la région cervicale à la région caudale. Il subit une segmentation «métamérique» semblable à celle du mésoblaste des somites. Elle est nette à l'extrémité crâniale, rudimentaire dans la région moyenne et inexistante dans la région caudale.

En raison de la croissance des structures embryonnaires internes (en particulier de la dissociation des somites), les tissus les plus latéraux sont refoulés vers le pôle ventral. On assistera ainsi non seulement à l'isolement du cordon néphrogène, mais aussi à la réunion de certaines structures médianes, notamment des aortes dorsales primordiales qui forment en fusionnant, l'aorte médiane.

## **2. Développement des ébauches rénales :**

Segmentation dans le temps et l'espace du cordon néphrogène donnant des néphrotomies. Trois parties se développent :

- **PRONEPHROS** : Cervical, non fonctionnel, s'atrophie progressivement
- **MESONEPHROS** : Courte période d'activité au tout début de la vie fœtale
- **METANEPHROS** : Rein définitif

### 2.1. *Pronephros* :

Structure éphémère : se différencie au cours de la 4e semaine à partir de l'extrémité crâniale du cordon néphrogène et régresse dès la 5e semaine, se segmente en amas indépendants appelés néphrotomes. Chaque néphrotome se creuse en une vésicule néphrotomiale qui s'allonge vers la paroi latéro-externe de l'embryon sous forme d'un tubule pronéphrotique. C'est la réunion des extrémités de ces tubules (dans le sens rostro-caudal) qui formera l'ébauche du canal collecteur pronéphrotique.

Chez l'homme le pronephros correspond à la structure la plus primitive et la plus éphémère qui régresse totalement au cours de la 5e semaine et n'est jamais fonctionnelle. La conception classique fait persister la partie distale du canal collecteur (canal pronéphrotique) qui se poursuit au niveau des somites 13-14 dans le canal mésonéphrotique (canal de Wolff).



1. cordon néphrogène
2. canal mésonéphrotique
- 1+2. mésonéphros
3. intestin
4. cloaque
5. néphrotomes en régression
6. vésicule vitelline
7. allantoïde
8. abouchement du canal mésonéphrotique dans le cloaque

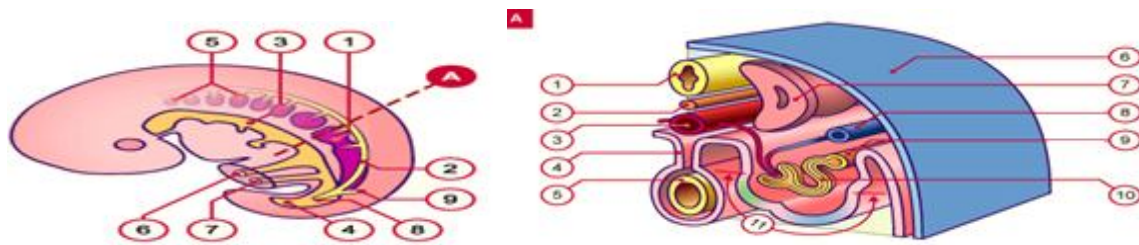
**Figure 2(1) – Développement précoce du pronephros : (Stade 10-12)**

### 2.2. *Mesonephros* :

Rein transitoire, peut fonctionner comme rein embryonnaire : se différencie au cours de la 4e semaine et régresse dès la 8e semaine. Le canal mésonéphrotique se développe sur le versant dorsal du cordon néphrogène, à la hauteur du 9e somite, sous la forme d'un cordon cellulaire mésenchymateux initialement solide. Il se dissocie du cordon néphrogène et se

trouve alors sous l'ectoderme de surface qui joue probablement un rôle inducteur dans sa formation.

Détaché du cordon néphrogène, il progresse en direction caudale pour fusionner finalement avec la paroi du cloaque en même temps qu'il commence à se canaliser. C'est à partir de ce moment qu'il sera appelé canal de Wolff. Au cours de cette progression cranio-caudale le canal mésonéphrotique de structure mésenchymateuse va subir une transition épithéliale avec formation d'une lumière centrale, seule la partie caudale restant mésenchymateuse. La région de la fusion du canal de Wolff avec le cloaque deviendra la paroi postérieure de la future vessie.



- 1. cordon néphrogène
- 2. canal mésonéphrotique
- 1+2. mésonéphros
- 3. intestin
- 4. cloaque
- 5. néphrotomes régressés
- 6. vésicule vitteline
- 7. allantoïde
- 8. abouchement du canal mésonéphrotique dans le cloaque
- 9. bourgeon urétéral (ébauche)

**Figure. 3 (1)**

-  
**Développement**  
**nt du**  
**mésonephros**  
**A – coupe**  
**transversale**  
**montrant**

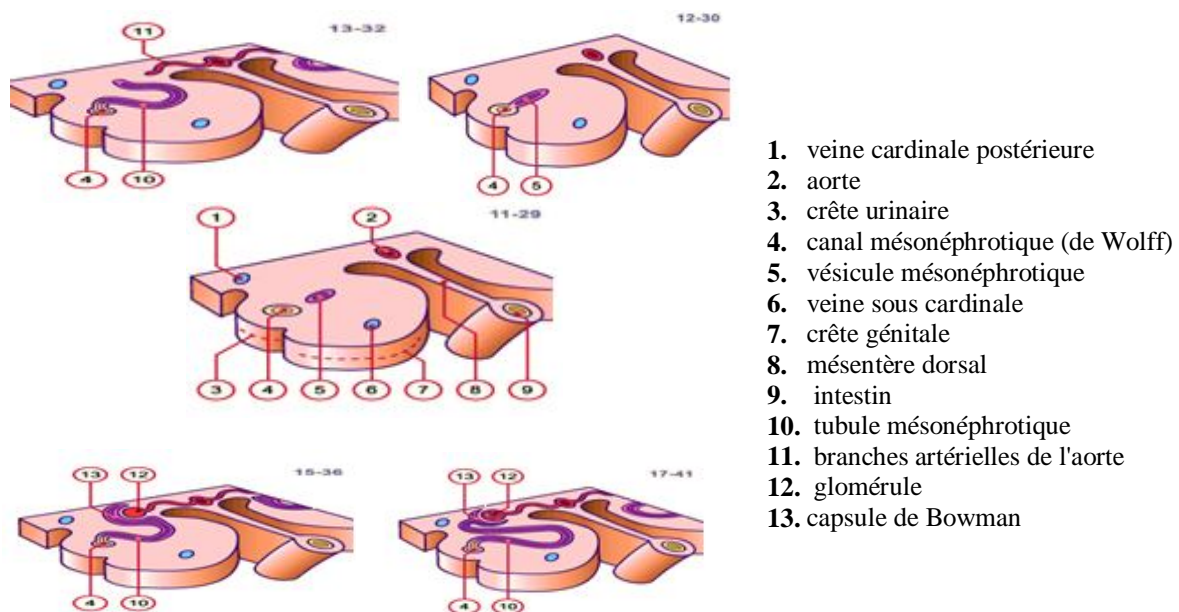
- 1. tube neural
- 2. notochorde
- 3. aorte dorsale
- 4. mésentère dorsal
- 5. intestin
- 6. ectoderme
- 7. somite
- 8. veine cardinale postérieure
- 9. canal mésonéphrotique (de Wolff)
- 10. tubule mesonephrotique
- 11. crête urogénitale

**l'unité excrétrice mésonéphrotique**

• **Unité excrétrice mésonéphrotique :**

Juste après la différenciation du canal mésonéphrotique, le cordon néphrogène va donner naissance aux tubules mésonéphrotiques. Il s'agit de renflements du mésoblaste intermédiaire de chaque côté de la colonne vertébrale s'étageant entre la région thoracique supérieure (TH1) jusqu'au niveau lombaire (L3), se développant selon une séquence crânio-caudale. Il faut noter que lorsque les tubules de la région caudale se différencient ceux de la région rostrale sont en voie de régression, de sorte qu'il n'excèdent jamais les 30 paires dans le mésonéphros.

Ces condensations mésoblastiques vont se transformer en cellules épithéliales polarisées qui constituent les vésicules, puis les tubules mésonéphrotiques, formant des unités excrétrices proches du néphron de l'adulte et vont progressivement s'ouvrir dans le canal mésonéphrotique. L'extrémité médiane et aveugle du tubule se déprime en une cupule (capsule de Bowman), qui entoure une pelote de capillaires (le glomérule), produits par les branches artérielles de l'aorte dorsale et qui seront drainés dans les postérieures. L'ensemble forme un corpuscule rénal.



**Figure.4(1)- Unité excrétrice mésonéphrotique (stade 11-17 ; jours 29-41 ; 4-6sem)**

La production urinaire au niveau du mésonéphros débute vers la 6e semaine, après la 10e semaine les unités excrétrices deviennent inactives et régressent. Les conduits mésonéphrotiques involuent dans le sexe féminin, alors qu'ils persistent chez l'homme avec quelques tubules mésonéphrotiques pour participer à la formation du système excréteur génital masculin.

### 2.3. *Métanéphros:*

Rein définitif: se développe au début de la 5ième semaine dans le mésoblaste intermédiaire de la région sacrée à partir du bourgeon urétéral et du blastème métanéphrogène. Le bourgeon urétéral est un diverticule épithélial dérivant de la partie caudale du canal de Wolff au niveau de la première vertèbre sacrée (S1) et dont l'extrémité élargie pénètre dans le blastème métanéphrogène. Il est à l'origine des voies excrétrices extra et intra-rénales. Le blastème métanéphrogène correspond à la partie sacrée - caudale à L3 - du cordon néphrogène, Il n'a pas subi la métamérisation.

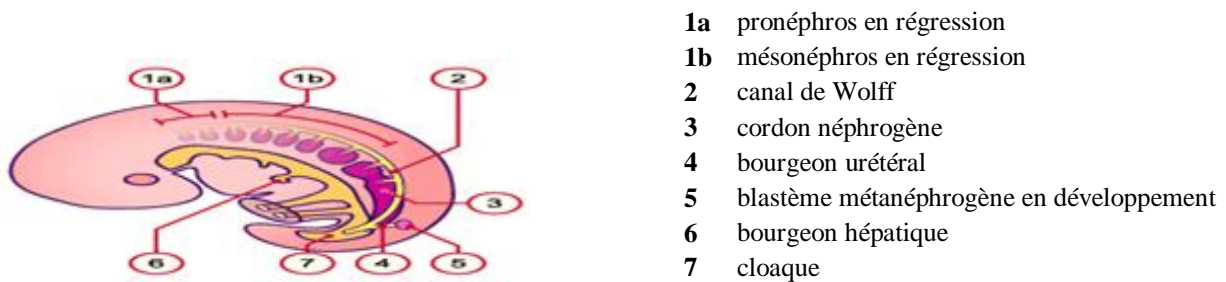


Figure. 6(1) - Développement du métanéphros 5e semaine

### 3. Voies urinaires hautes :

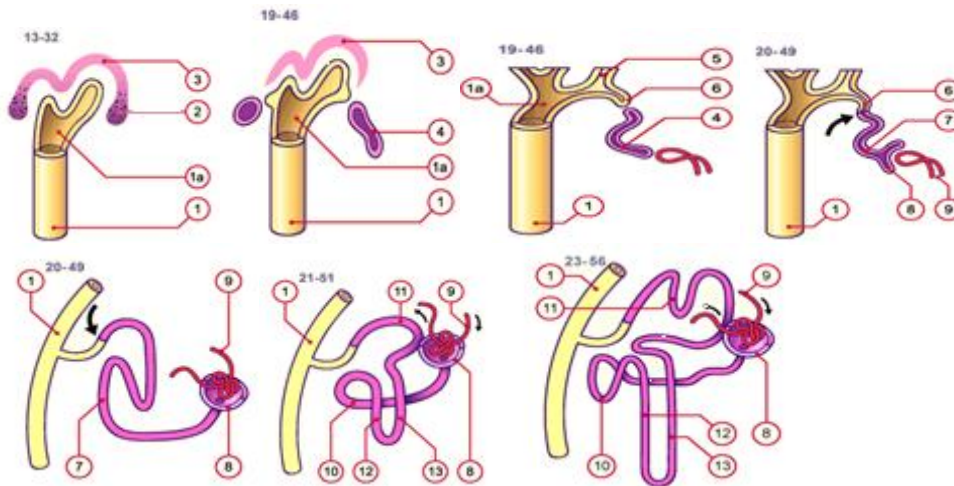
#### 3.1. *Morphologie :*

**Le bourgeon urétéral et la formation de l'appareil excréteur :** L'extrémité céphalique du bourgeon urétéral va produire sous l'effet inducteur du blastème métanéphrogène, une série de divisions dichotomiques. La dilatation initiale forme le bassinnet qui va se subdiviser au cours de la 6e semaine à 4 reprises et donner naissance à 16

branches qui vont se résorber et former 2 à 4 grands calices. Au cours de la 7<sup>e</sup> semaine les 4 générations de subdivisions suivantes vont également se résorber et former à leur tour les petits calices rattachés aux grands calices subsistants. Suivent une série de divisions dichotomiques jusqu'à la 15<sup>e</sup> génération (environ 32<sup>e</sup> semaine) avec une réduction progressive du calibre des canaux qui vont donner naissance à un et jusqu'à trois millions de tubes collecteurs rénaux en périphérie du blastème métanéphrogène. A chaque branche de première génération va correspondre une arborisation complexe qui est à l'origine d'un lobe rénal. Ainsi les grands calices reçoivent les petits calices dans lesquels confluent les canaux papillaires, regroupant les tubes collecteurs de ce système tubulaire complexe.

**Le blastème métanéphrogène et la formation du néphron :** Le processus est complexe, le blastème métanéphrogène recouvre chaque tube collecteur nouvellement formé et se condense pour former des agrégats cellulaires péritubulaires serrés. Sous l'influence de signaux diffusibles en provenance du bourgeon urétéral, les cellules mésenchymateuses subissent une transformation épithéliale et forment des vésicules. Lorsqu'une vésicule s'allonge en un tubule en forme de «S», un capillaire glomérulaire se forme près d'une de ses extrémités. L'épithélium du tubule ,près du glomérule en voie de différenciation, s'amincit puis s'invagine pour former la capsule de Bowman qui entoure le glomérule constituant un corpuscule rénal .Pendant que celui-ci se forme, le tubule allongé se différencie pour donner les éléments constitutants du néphron :le tube contourné proximal, la branche descendante et la branche ascendante de Henle et le tube contourné distal. Au bout de la 10<sup>e</sup> semaine, le métanéphros devient alors fonctionnel, filtrant le plasma des capillaires glomérulaires dans les corpuscules rénaux. Le filtrat glomérulaire (urine primaire) s'écoulera dans les tubes proximaux, intermédiaires et distaux et dans les segments d'unions où il sera concentré et traité pour former l'urine secondaire. Celle-ci sera excrétée en passant par les tubes collecteurs, le bassinet et l'uretère qui s'abouche dans la vessie.

L'urine est déversée dans la cavité amniotique pendant la grossesse. Le rôle des reins foetaux n'est pas le maintien de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme, ni d'épurer le sang de ses déchets, cette fonction est en fait assurée par le placenta.



**Figure7(1)-Evolution du blastème et néphron**

- |  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. tube collecteur   |                             |
| 1a.lumière du tube collecteur                                      |                             |
| 2. Condensation du blastème métanéphrogène en agrégats cellulaires |                             |
| 3. coiffe de tissu métanéphrogène                                  |                             |
| 4. Vésicule rénale   |                             |
| 5. nouvelle bifurcation dichotomique                               |                             |
| 6. Partie jonctionnelle du tube collecteur                         |                             |
| 7. vésicule métanéphrotique transformée en tube métanéphrotique    |                             |
| 8. capsule de Bowman   |                             |
| 9. Artériole   |                             |
|  | 10. Tube contourné proximal |
|  | 11. Tube contourné distal   |
|  | 12. Tube droit proximal     |
|  | 13. Tube droit distal       |

### **3.2. Gènes et produits de gènes impliqués dans la formation de voies urinaires hautes :**

L'interaction entre le bourgeon urétéral (structure épithéliale) et le blastème métanéphrogène (tissu mésenchymateux) est déterminante pour le développement rénal. En effet, ces deux structures exercent des effets inducteurs réciproques.

- **Avant la néphrogénèse :** Les facteurs de transcription Lim-1 (LIM homeobox 1) et Pax-2(paired box) sont déjà détectables dans le mésoblaste intermédiaire, permettraient de spécifier l'identité dorso-ventrale de crête urogénitale.

- **Formations du bourgeon urétéral (BU) :** Sous l'influence de signaux inductifs en provenance du blastème métanéphrogène. Il dépend de facteurs de croissance d'origine mésenchymateuse notamment le GDNF (glial derived neurotrophic factor) dont

le récepteur de type tyrosine kinase (c-ret). Après la pénétration du bourgeon urétéral dans le blastème métanéphrogène, l'expression de c-ret est dépendante du facteur de transcription Emx2 (empty spiracles). Wnt-11(wingless related) et les protéoglycanes ont un effet en aval du GDNF où ils établissent une boucle régulatrice requise pour la croissance régulière de l'urètre. Les facteurs de transcription Wt 1 (produit du gène suppresseur de la tumeur de Wilms) et Eya-1 (eye absent) sont exprimés dans le blastème métanéphrogène, . Des mutations du gène WT 1 sont associées à des malformations uro-génitales graves et à des tumeurs rénales chez l'enfant (WAGR). Outre les facteurs précités, des molécules de la famille des CAM (cell adhesion molecules) et les intégrines 8 et 1 sont également nécessaires au développement du bourgeon urétéral.

**-Formation du blastème métanéphrogène (BM) :** sous l'influence de signaux inducteurs (Wnt 11, BMP 7 (bone morphogenetic protein), FGFs (fibroblast growth factors)) en provenance du bourgeon urétéral. Ces signaux vont différencier le blastème métanéphrogène en deux populations cellulaires distinctes : Les populations de cellules constituant des tubules semblent dériver des cellules en contact avec le bourgeon urétéral, elles expriment Pax2, Syndecan 1 (cell surface proteoglycan) et Wnt 4 ; Les cellules stromales confinées en périphérie expriment le facteur de transcription BF 2(winged helix transcription factor).

**- Prévention de l'apoptose :** TGF-(transforming growth factor), BMP-7, EGF (epidermal growth factor) et FGF-2 et prolifération du mésenchyme : BMP-4 et BMP-7.

**- Conversion du mésenchyme en épithélium :** syndecan, collagène IV et de la laminine avec le facteur WNT4.

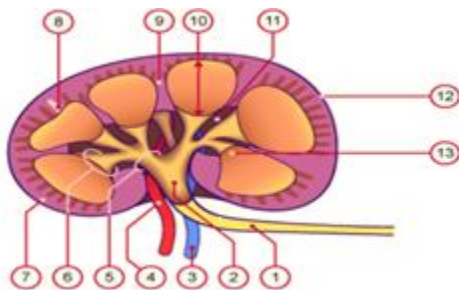
**- Conversion des agrégats de cellules épithéliales en néphrons ou glomérulogénèse :** Wt-1 est exprimé dans le mésenchyme indifférencié et au niveau du pôle glomérulaire des tubules en «S», où il inhibe la transcription de Pax-2. Le facteur nucléaire HNF-1 (hepatocyte nuclear factor) est exprimé partout (tubes contournés, tubes intermédiaires Henle) mais pas dans le glomérule.

**- Gènes et protéines impliqués dans la vascularisation rénale :** le produit de gène LMX1b (LIM homeobox transcription factor 1 beta) codant pour la protéine Lim-box

(Imx 1) ; le gène NPHS1 codant pour une protéine appelée néphrine ; et le PDGF (platelet derived growth factor) A et B.

### 3.3. Architecture rénale :

L'architecture du rein définitif s'établit entre la 5e et la 15e semaine, l'organogénèse du rein déborde donc de la période embryonnaire et empiète largement sur la période fœtale. Le rein est divisé en **une médullaire, interne, et un cortex**, externe. Le tissu cortical contient les néphrons alors que la médullaire ne réunit que les tubes collecteurs et les anses de Henlé ; disposée concentriquement autour du sinus. Chaque calice mineur draine un arbre de tubes collecteurs réuni dans une pyramide rénale ou pyramide de Malpighi qui converge pour constituer la papille rénale. Des irradiations médullaires appelées aussi pyramide de Ferrein partent de la base des pyramides pour s'infiltrer dans la zone corticale. Celle-ci comprend le labyrinthe : région s'étendant entre les irradiations médullaires et les colonnes de Bertin régions situées entre les pyramides rénales. Chaque pyramide rénale avec les irradiations médullaires qui s'en détachent et la zone corticale adjacente forme un lobe rénal. Et chaque strie médullaire et son territoire corticale qui l'entoure forme un lobule.



- 1 uretère
- 2 bassinets
- 3 veine rénale
- 4 artère rénale
- 5 grand calice
- 6 petit calice
- 7 corticale
- 8 irradiation médullaire
- 9 columnae renalis (colonne de Bertin)
- 10 pyramide rénale (pyramide de Malpighi)
- 11 sinus rénal
- 12 capsule rénale
- 13 papille rénale

**Figure 8(1) .Parenchyme rénale**

### 3.4. Migration rénale :

Le métanéphros est formé dans la région sacrée au niveau de la première vertèbre sacrée (S1) et de la bifurcation de l'aorte. La migration rénale se fait entre la 6e et la 9e semaine. Le rein se plaçant finalement au niveau de la 12e côte sous les glandes surrénales, avec une rotation de 90° vers la colonne vertébrale. Cette migration est essentiellement liée à la croissance différentielle des régions lombaires et sacrées, provoquant le déroulement de l'extrémité inférieure du corps chez l'embryon. L'uretère est implanté dans la vessie indépendamment du canal de Wolff et le mésonéphros a disparu. Au cours de leur migration, les reins seront vascularisés par une série d'artères transitoires successives se détachant de l'aorte à des niveaux de plus en plus élevés. Les artères rénales définitives naissent dans la région lombaire, elles sont issues de l'aorte, les artères transitoires dégénéralent quant à elles au fur et à mesure de l'ascension rénale.

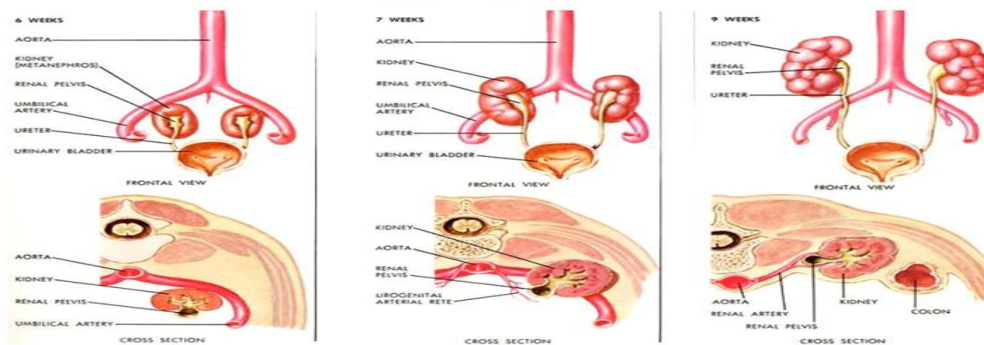


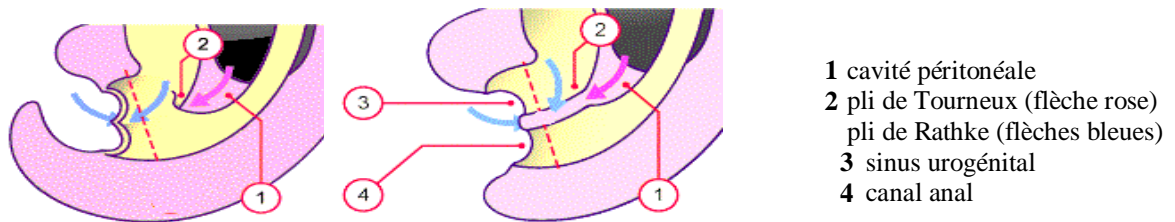
Figure9(3).Ascension et rotation des reins

### 4. Voies urinaires basses :

Sont constituées par la vessie et l'urètre et dérivent de l'entoblaste de l'intestin postérieur. L'embryon comporte une région terminale commune au canal intestinal et au canal urogénital appelée le cloaque dont l'abouchement extérieur est délimité par la membrane cloacale.

Le septum uro-rectal va diviser le cloaque en sinus urogénital (ventral) et en rectum (dorsal) entre la 4e et la 6e semaine. Ce septum serait composé de deux structures

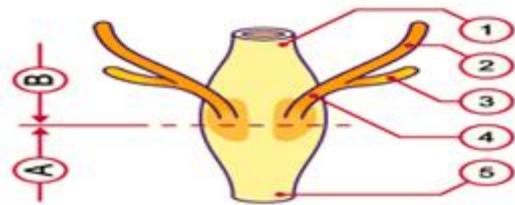
mésoblastiques fusionnant. Un feuillet supérieur appelé pli de Tourneux progressant en direction caudale et une paire de plis latéraux près de la membrane cloacale : les plis de Rathke.



**Fig10(1).-a Evolution du septum uro-rectal b\_Séparation du cloaque et formation du périnée**

#### ***4.1.Développement de la vessie :***

Elle se développe à partir de la partie supérieure du sinus urogénital (SUG) qui est en continuité avec l'allantoïde. Celui-ci va s'oblitérer progressivement pour former un cordon fibreux, l'ouraque, qui deviendra après la naissance le ligament ombilical médian. L'extrémité distale initialement commune (canal excréteur commun) des canaux mésonéphrotiques de Wolff et des bourgeons urétériques s'incorpore dans la paroi postéro-latérale de la partie supérieure du sinus urogénital (future vessie) pendant le cloisonnement du cloaque. Le plan d'ouverture du canal excréteur commun permet de délimiter deux zones : la zone sus-jacente dite zone urinaire et la zone sous-jacente, ou zone génitale. La croissance rapide de la face dorsale du sinus urogénital aboutit à l'incorporation bilatérale dans sa paroi dans la partie distale et commune des uretères et des canaux de Wolff. D'autres mécanismes de croissance complexes seront responsables d'une inversion crânio-caudale des abouchements des uretères et des canaux de Wolff. Les orifices urétéraux semblent progresser en direction crânio-latérale, alors que les orifices Wolffiens semblent se déplacer de manière médio-caudale. Le triangle ainsi formé est appelé le trigone vésical. Les canaux de Wolff formeront les futurs canaux déférents.



- 1 sinus urogénital primitif
- 2 canal de Wolff
- 3 bourgeon urétéral
- 4 canal excréteur commun
- 5 portion pelvienne du sinus urogénital
- A zone génitale
- B zone urinaire

**Figure 11 (1). Développement de la vessie.**

Le trigone vésical sera formé par le rapprochement des orifices urétéraux et du canal de Wolff. Le trigone est donc d'origine mésoblastique, alors que la paroi ventrale de la vessie est d'origine entoblastique. Le tissu mésoblastique du trigone sera ultérieurement colonisé par l'épithélium d'origine entoblastique.

#### **4.2. Formation de l'urètre :**

Il dérive de la partie inférieure du sinus urogénital (SUG). Il s'ouvre dans la cavité amniotique par disparition de la membrane uro-génitale vers 7 semaines. Chez l'homme la partie pelvienne du SUG donne les parties prostatiques et membraneuses de l'urètre, alors que l'urètre pénien dérive de la partie phallique du SUG (lame urétrale). Chez la femme tout l'urètre et une partie du vagin dérivent de la partie pelvienne du SUG, alors que la partie phallique (lame urétrale) forme le vestibule et les petites lèvres.

## B. Anatomie (4, 6, 7)

### 1. Description:

Les deux reins, l'un droit et l'autre gauche, sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale thoraco-lombaire, contre la paroi postérieure de la cavité abdominale.

Chaque rein a la forme d'un grain de haricot dont le hile regarde en dedans. Le rein est plus haut que large et plus large qu'épais.

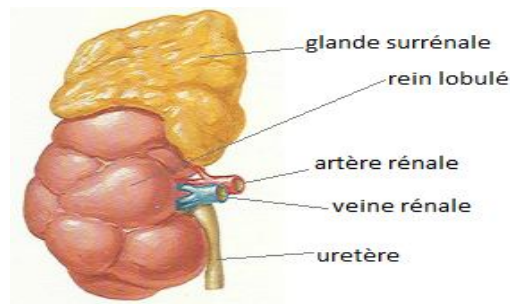


Figure 12. (5) Rein lobulé de l'enfant

Il présente deux **faces**, deux **bords**, deux extrémités ou **pôles**. La face antéro-externe est plus convexe que la face postéro-interne habituellement assez plane. Le pôle supérieur moins large est moins arrondi que le pôle inférieur. Le bord externe du rein, ou bord convexe, dessine une ligne continue. Le bord interne présente en son milieu une échancrure : le hile, délimité par deux lèvres antérieure et postérieure ; la lèvre antérieure est échancrée à son angle supérieur correspondant à l'arrivée des artères, la lèvre postérieure à son angle inférieur correspondant au bassin. Le hile est l'orifice quadrilatère de la cavité interne du rein ou sinus. Le **sinus** du rein est le point de pénétration ou de sortie des vaisseaux et des canaux excréteurs intrarénaux. Le sinus présente deux faces, deux bords et deux extrémités parallèles à ceux du rein, mais surtout il présente de nombreuses saillies, papillaires et interpapillaires, qui lui donnent l'aspect anfractueux.

Il a un aspect polyglobulé chez l'enfant. Cette lobulation, dite foetale, tend à disparaître avec l'âge (lisse chez l'adulte) ; dont les dimensions et le poids varient en fonction de l'âge.

**Tableau I. (8) : Poids et Dimensions du Rein chez l'enfant**

| <b>Age</b>        | <b>Poids/g</b> | <b>Longueur/cm</b> | <b>Largeur/cm</b> | <b>Epaisseur/cm</b> | <b>Surface/cm<sup>2</sup></b> |
|-------------------|----------------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------------------|
| <b>Nouveau né</b> | 11 - 12        | 4,2                | 2,2               | 1,8                 | /                             |
| <b>5 mois</b>     | 22,6 - 23,6    | 5,5                | 3,1               | 1,9                 | /                             |
| <b>1 an</b>       | 36 - 37        | 7,0                | 3,7               | 2,6                 | 19                            |
| <b>5 ans</b>      | 55 - 56        | 7,9                | 4,26              | 2,76                | 32,34                         |
| <b>11 ans</b>     | 82 - 84        | 9,8                | 5,15              | 3,3                 | 41,3                          |
| <b>15 ans</b>     | 150 - 120      | 10,7               | 5,3               | 3,5                 | 48,7                          |

L'axe des reins a une orientation qui leur est imposée par leur situation au contact de la fosse lombo-diaphragmatique sur laquelle ils reposent. Dans un plan frontal, le grand axe de chaque rein est oblique en bas et en dehors, imposé par l'orientation des muscles psoas avec un angle ouvert en bas de 30°. Dans un plan horizontal, les diamètres transversaux se croisent en avant en formant un angle de 90° ouvert en arrière, du fait de la forte convexité du rachis lombaire. Enfin, dans un plan sagittal, les reins sont légèrement inclinés en bas et en avant de 25°, suivant en cela la courbure lombaire.

Le rein droit est plus bas situé que le gauche :

Rein droit : bord inférieur de T11 - bord inf. du processus transverse de L3.

Rein gauche : bord supérieur de T11 - bord sup. du processus transverse de L3.

## **2. La loge rénale : Espaces inter-pariéto-péritonéaux et fascias périrénaux :**

Le rein est étroitement enserré par sa capsule propre, il est, par contre, lâchement entouré de membranes cellulo-fibreuses, cellulo-graisseuses, qui lui constituent une véritable loge isolante : c'est l'espace rétro péritonéal. La graisse péri rénale : Ou capsule adipeuse du rein, est une lame cellulo-graisseuse qui sépare le rein et la glande surrénale, du fascia péri rénal.

**Fascias** : Trois fascias ont été ainsi décrits dorso-ventralement :

- fascia transversalis ou parietalis, aponévrose profonde des muscles
- fascia périrénal avec ses deux feuilletts pré- et rétrorénal
- fascia d'accolement des viscères péritonéaux.

**Les espaces périrénaux entourent le rein, les espaces pararénaux entourent la loge rénale :**

- espace pararénal antérieur pouvant être distingué entre le feuillet antérieur du fascia périrénal et le péritoine pariétal postérieur, ou les viscères accolés ;
- espace périrénal proprement dit à l'intérieur du fascia périrénal ;
- espace pararénal postérieur.

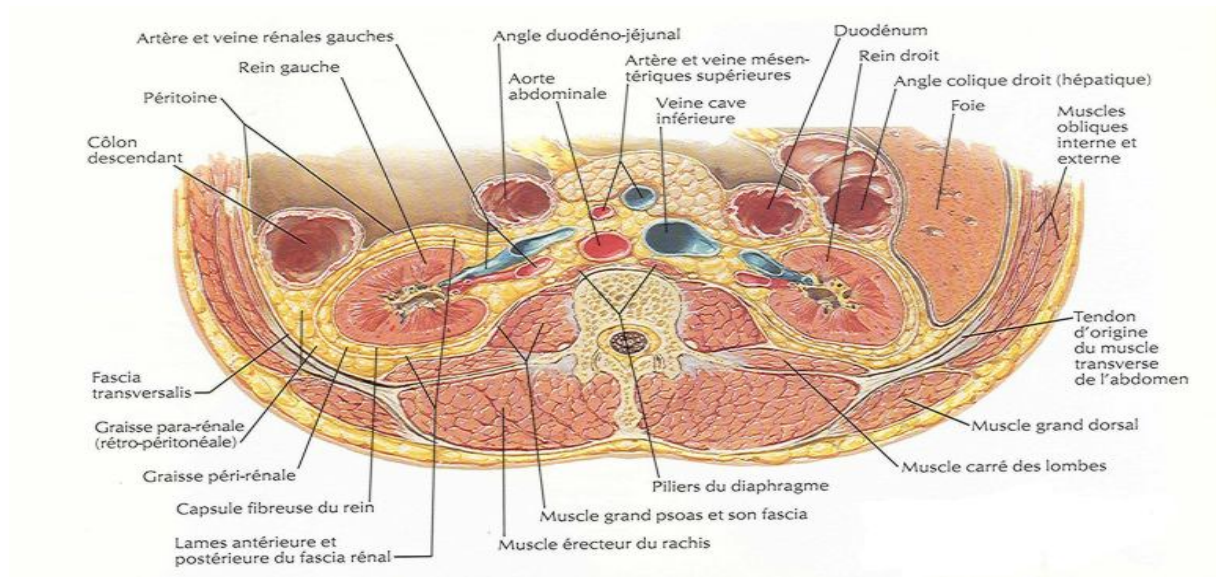
**Sur une coupe horizontale (figure 13) : le fascia visceralis qui entoure le rein prend le nom de fascia péri rénal :**

Au niveau du bord externe du rein, ce fascia perirenal se dédouble pour entourer cet organe, en deux lames : l'une prérénale ; l'autre, postérieure ou rétrorénale.

Le feuillet rétrorénal (dit de Zuckerkandl) est une lame résistante, disséquable, nacrée, interposée entre la face postérieure du rein et les aponévroses des muscles rétrorénaux. Il est individualisable des aponévroses du carré des lombes et du transverse, par contre il adhère intimement à celles du diaphragme et du psoas.

Au bord interne du rein, il se sépare des aponévroses pour se continuer avec la gaine conjonctive des gros vaisseaux, veine cave inférieure, aorte abdominale, et de leurs branches rénales.

Le feuillet prérénal, beaucoup moins net, beaucoup moins résistant, épouse la forme convexe de la face antérieure du rein.

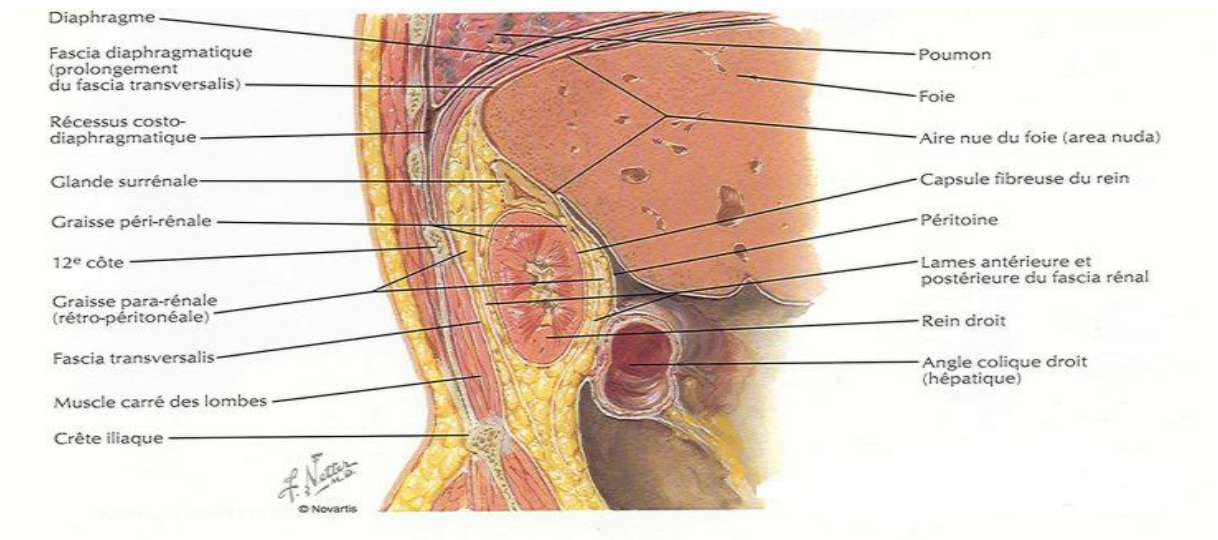


**Figure 13 (5). Coupe transversale à travers la 2<sup>e</sup> vertèbre lombaire montrant la structure horizontale du fascia rénal.**

**Sur une coupe sagittale (figure 14) :**

- en haut, ils se fusionnent, au-dessus de la glande surrénale, en contractant de solides adhérences avec l'aponévrose du diaphragme. Une très mince cloison, le fascia intersurrénalo-rénal, sépare les deux glandes ;
- en bas, à quelques centimètres au-dessous du pôle inférieur du rein, les deux feuillets se fusionnent, constituant un cône à pointe inférieure. Ce cône peut se prolonger dans la fosse iliaque ou au-delà du croisement avec les vaisseaux vers le petit bassin.

Bassinets et uretères sont engainés par un fascia périurétérique propre mais reliés au fascia périrénal.



**Figure 14 (5). Coupe sagittale à travers le rein droit et la région lombaire montrant la structure verticale du fascia rénal.**

**Éléments graisseux : chaque espace limité par les fascias est occupé par de la graisse :**

**-Capsule adipeuse périrénale :** Entre le fascia périrénal et la capsule propre du rein est intégré un tissu conjonctif d'union très lâche, très fragile mais très abondant. Il est occupé progressivement de graisse au cours de l'enfance, mais celle-ci ne serait constante qu'après 10 ans, disposée en couche plus épaisse sur la face postérieure et au niveau du pôle inférieur et du bord convexe du rein, semblant enchatonner le rein. Elle s'infiltre entre le rein et la surrénale, entre les éléments du pédicule rénal, dans le hile, dans le sinus, le long du bassinet et de l'uretère. Le tissu lâche périrénal confère aux pelotons adipeux un aspect jaune clair et une consistance de graisse fluide.

**-Graisse pararénale :** Proportionnelle à l'adiposité de l'individu, elle tend à combler les espaces laissés libres entre la loge rénale et la paroi musculaire postérieure. Elle est plus consistante que la graisse périrénale.

### **Fixité et mobilité du rein**

La fixité du rein tient moins au péritoine pariétal, et les vaisseaux rénaux, qu'à l'enveloppe cellulo-fibreuse ou le fascia périrénal, en particulier le feuillet rétro-rénal : lié au rein par de nombreux tractus, il adhère au fascia diaphragmatique et au fascia du psoas.

Le rein apparaît donc comme suspendu. Mais le rein n'est pas fixe, il présente une relative mobilité dans sa loge ; il subit lors des mouvements respiratoires, des déplacements de 3 à 4 cm : abaissement lors de l'inspiration, ascension lors de l'expiration.

### **3. Rapports :**

Les reins sont situés dans l'abdomen, en arrière de la cavité péritonéale. Ils occupent chacune des deux fosses lombaires, dépressions situées de part et d'autre de la colonne vertébrale thoraco-lombaire. Une fosse lombaire peut être subdivisée en deux régions : diaphragmatique au-dessus de la 12<sup>e</sup> côte ; et fosse lombaire proprement dite au-dessous de celle-ci.

#### ***3.1. Rapports postérieurs du rein : la paroi musculo-aponévrotique postérieure***

La paroi musculaire et aponévrotique postérieure correspond au diaphragme en haut, aux muscles de la paroi postérieure de la cavité abdominale en bas.

Entre les différents éléments osseux, crête iliaque en bas, colonne vertébrale lombaire en dedans, 12<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> côtes en haut, sont tendus des muscles, des ligaments, des aponévroses : Le plan superficiel est formé par les muscles spinaux et le grand dorsal : le bord externe des muscles spinaux forme la limite interne du triangle de Grynfelt, les limites en dehors par le muscle grand dorsal, et en haut par la 12<sup>e</sup> côte. L'aponévrose du transverse constitue le fond de ce triangle. Le muscle transverse de l'abdomen est le plan le plus déclive du triangle de Grynfelt ou le plus dorsal des muscles de l'abdomen. Il est renforcé à sa partie supérieure par le ligament lombocostal, lame fibreuse étendue des apophyses costiformes de L1 et L2 au bord inférieur de la dernière côte.

Le muscle carré des lombes occupe au-devant du précédent avec le muscle psoas en dedans, chaque muscle est engainé par une aponévrose qui lui est propre.

## Vaisseaux et nerfs de la paroi postérieure

Le 12<sup>e</sup> pédicule intercostal apparaît sous l'arcade du carré des lombes. Le nerf grand abdomino-génital, au bord externe du psoas. L'un et l'autre croisent la face antérieure du carré des lombes en passant dans la graisse pararé nale, avant de traverser l'aponévrose du transverse sur la ligne axillaire postérieure.

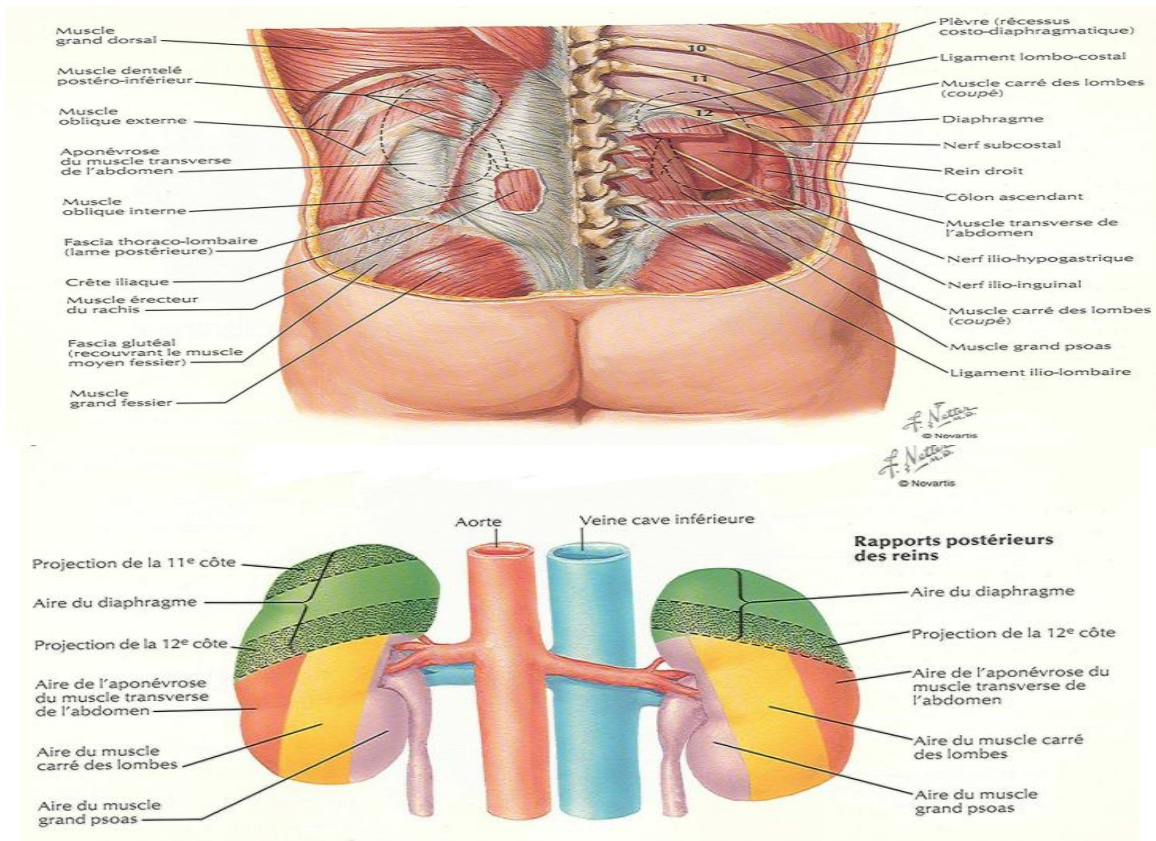
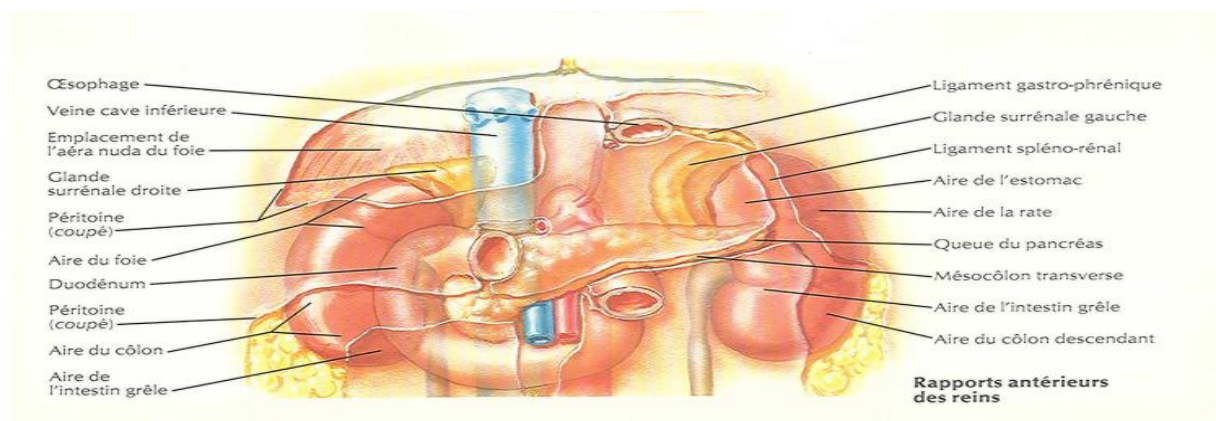
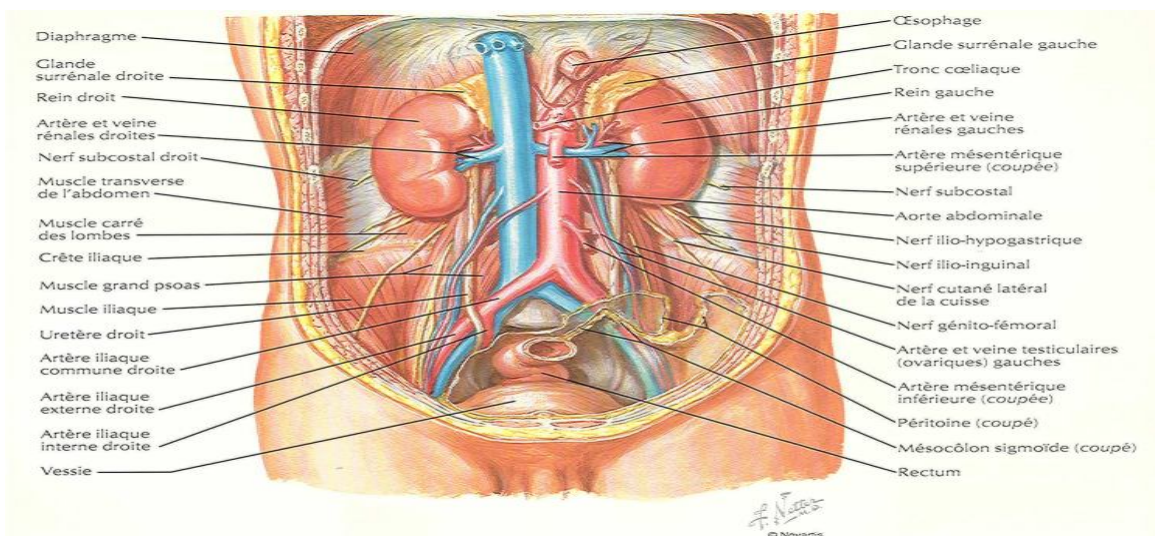


Figure 15. (5) Rappports postérieurs du rein.

### 3.2. Rappports antérieurs :

- o Le rein droit :
  - En haut: face inférieure du foie
  - En bas: la racine du mésocolon transverse et l'angle colique droit
  - En médial: le 2<sup>e</sup> duodénum et son fascia de Treitz
  - Plus en dedans: partie droite du côlon transverse et du mésocôlon transverse.

- Le rein gauche : la partie moyenne est barrée par le mésocolon transverse
  - au-dessus du mésocolon :
    - la queue du pancréas
    - la rate et le pédicule splénique
    - plus en avant : l'estomac, par l'intermédiaire de l'arrière cavité des épiploons.
  - au-dessous du mésocolon
    - angle colique gauche
    - vaisseaux coliques supérieurs gauches
    - les anses grêles jéjunales



**Figure 16. (5) Rapports antérieurs du rein**

### **3.3. Rapports latéraux :**

A ce niveau le péritoine forme la gouttière pariéto-colique par l'intermédiaire de laquelle le rein répond :

A droite: au foie

A gauche: à la rate en haut et au côlon descendant en bas.

### **3.4. Rapports médiaux :** le hile constitue sa partie moyenne.

En haut: glande surrénale dont il est séparé par le feuillet inter-surrénalo-rénal.

En bas, au muscle psoas et segment initial de l'uretère et vaisseaux génitaux.

A la partie moyenne: pédicule rénal (AR, VR, bassinet, ganglions et nerfs)

Le rein droit répond à la VCI, et le rein gauche à l'aorte abdominale.

## **4. Vascularisation :**

### **4.1. artères rénales :**

**Origine :** Les artères rénales, au nombre de deux, une pour chaque rein, naissent des faces latérales de l'aorte, à la hauteur du disque L1 L2, entre l'artère mésentérique supérieure en haut et les artères des gonades en bas. L'origine de l'AR gauche étant légèrement plus haute que celle de la rénale droite.

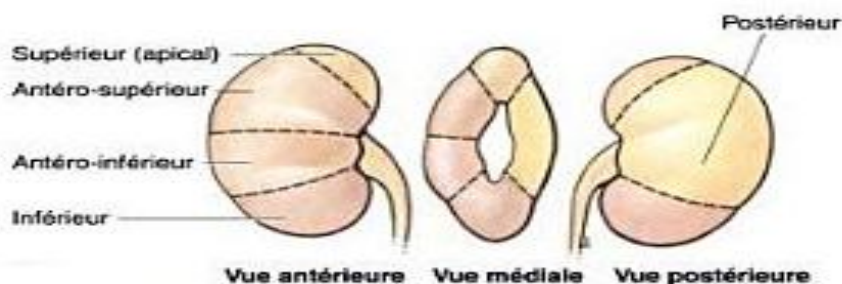
**Trajet :** Chaque artère rénale se dirige, légèrement oblique en arrière et en bas à 45°, vers le hile du rein et puis se divise à environ un centimètre du hile.

**Rapports :** En arrière, chaque artère contourne le pilier du diaphragme correspondant: la face antérieure du psoas repose sur la chaîne sympathique lombaire et est entourée de la graisse périrénale. Les artères rénales sont rétroveineuses; l'artère rénale gauche est située en arrière de la veine rénale gauche. L'artère rénale droite croise la face profonde de la veine cave inférieure, avant de se placer en arrière de la veine rénale droite.

**Collatérales :** L'artère rénale fournit des collatérales : artère surrénale inférieure ; artère urétérale ; artère pyélique ; artéριοles pour graisse périrénale.

**Terminales** : en deux systèmes : l'un très développé, antérieur ou prépyélique, l'autre moins développé, postérieur ou rétropyélique. Les artères rénales ne s'anastomosent pas entre elles. Toutes leurs branches sont indépendantes ; elles ne se suppléent pas. Par contre, il existe un réseau artériel adipeux périrénal fait d'artérioles minuscules mais anastomosées avec les artères diaphragmatiques inférieures, surrénaliennes moyennes et gonadiques. Cette voie anastomotique est trop minime pour permettre une suppléance des artères rénales.

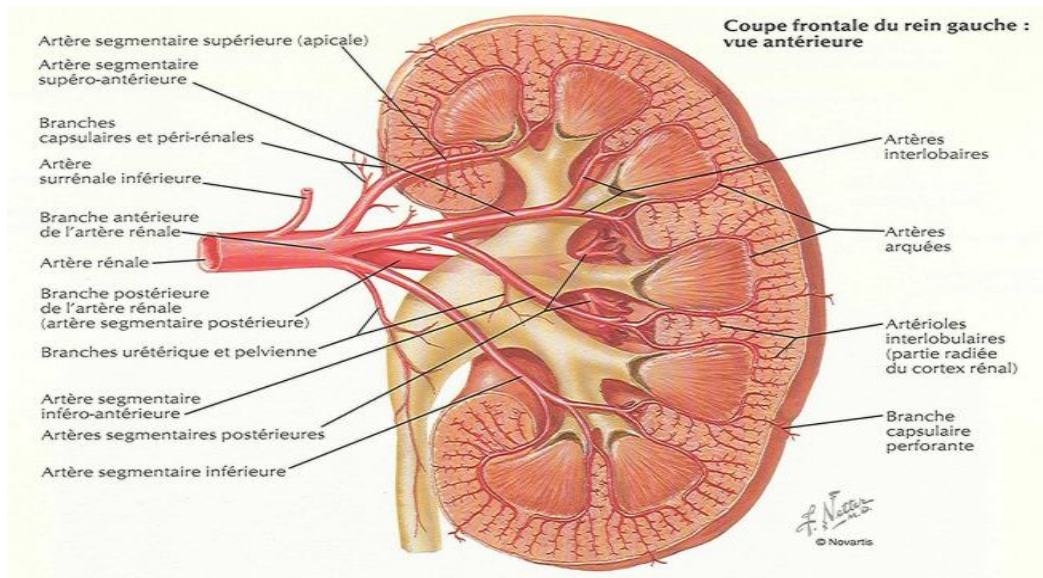
**Distribution dans le parenchyme** : Classiquement, chaque artère rénale se divise en abordant le hile du rein en cinq artères segmentaires ; chaque artère segmentaire est indépendante et constitue une unité résécable chirurgicalement ou segment rénal : Le segment supérieur (apical) est vascularisé par l'artère segmentaire supérieure (apicale) ; les segments antéro-supérieur et antéro-inférieur sont sous la dépendance des artères segmentaires antéro-supérieure et antéro-inférieure et le segment inférieur est tributaire de l'artère segmentaire inférieure ; elles sont originaires de la branche antérieure de l'artère rénale. L'artère segmentaire postérieure prolonge la branche postérieure de l'artère rénale et se distribue au segment postérieur du rein.



**Figure17. (6) Segments rénaux**

Une artère segmentaire fournit une artère lobaire à chaque pyramide ; celle-ci se divise en deux ou trois artères interlobaires qui cheminent entre les pyramides. Au niveau de la jonction cortico-médullaire, à angle droit des artères interlobaires naissent des artères arquées ou arciformes d'où partent des artères interlobulaires qui se résolvent en un réseau capillaire : plexus sous capsulaire (cortex corticis) et les artères perforantes de Hyrtl (la capsule). Des artères interlobulaires naissent aussi des artérioles afférentes des glomérules.

La médullaire quant à elles ; est irriguée par les artères droites qui se détachent soit des artères arciformes soit des interlobulaires.



**Figure 18 (5). Artères intraparenchymateuses**

#### **4.2. Veines rénales :**

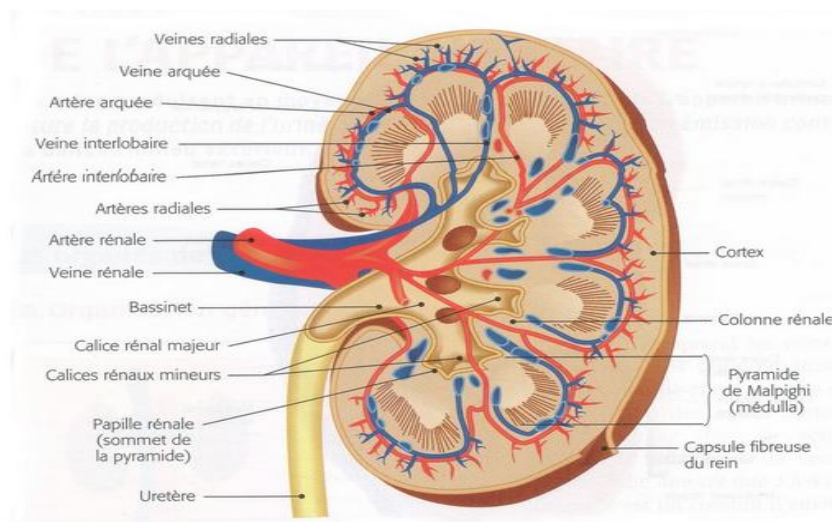
Les veines rénales ramènent le sang des reins à la veine cave inférieure. Elles se situent à la hauteur du disque L1-L2. Les veines sont largement anastomosées entre elles dans le parenchyme et dans le sinus. Elles se disposent en réseau péricaliciel puis péripyélique. Au niveau du hile, il existe deux ou trois troncs antérieurs, il peut exister également quelques branches grêles rétroartérielles ou rétropyéliques.

**La veine rénale droite :** courte : 3 cm, oblique en haut et en dedans. Elle se jette directement dans la veine cave inférieure et reçoit parfois la veine gonadique droite, une veine surrénalienne accessoire, antérieure, une postérieure avec la veine lombaire ascendante, mais elle ne rejoint pas de collatérale. La veine rénale droite a un calibre légèrement plus petit que la gauche.

**La Veine rénale gauche :** Elle est longue de 8 cm en moyenne, passant en avant de l'aorte abdominale, de la colonne vertébrale lombaire et du pilier gauche du diaphragme, en arrière de l'artère mésentérique supérieure (pince aorto-mésentérique). Elle est le plus souvent

légèrement oblique en haut et en dedans. Elle reçoit de nombreuses collatérales : avant de croiser l'aorte, et à peu près au même niveau, la veine surrenalienne sur son bord supérieur et la veine gonadique gauche sur son bord inférieur. Une anastomose avec la veine lombaire ascendante et la deuxième veine lombaire sur sa face postérieure ; c'est la racine interne de la veine hémiazygos inférieure gauche.

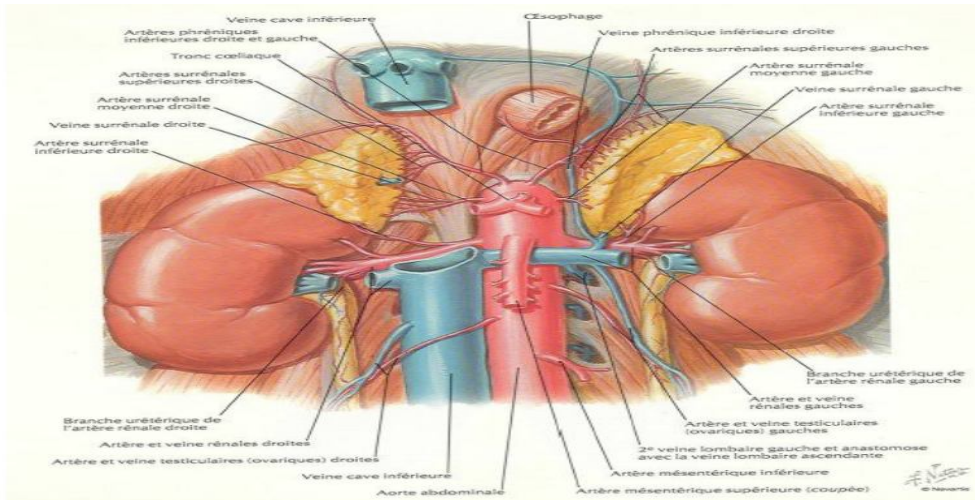
**La distribution dans le parenchyme** : les capillaires de la capsule et du réseau sous-capsulaire se jettent dans les veinules qui forment les étoiles de Verheyen à la surface du rein vers les veines interlobulaires vers les veines arquées vers les veines interlobaires vers les veines pyéliqués dans le sinus rénal.



**Figure 19. (7) Vaisseaux intra parenchymateux**

**Les veines capsulo-adipeuses** : Chaque veine rénale reçoit des veines de la capsule adipeuse du rein disposées en un arc exoréna. Cet arc exoréna rejoint des veines du parenchyme réna et communique avec les veines surrenales, gonadiques et périurétérales.

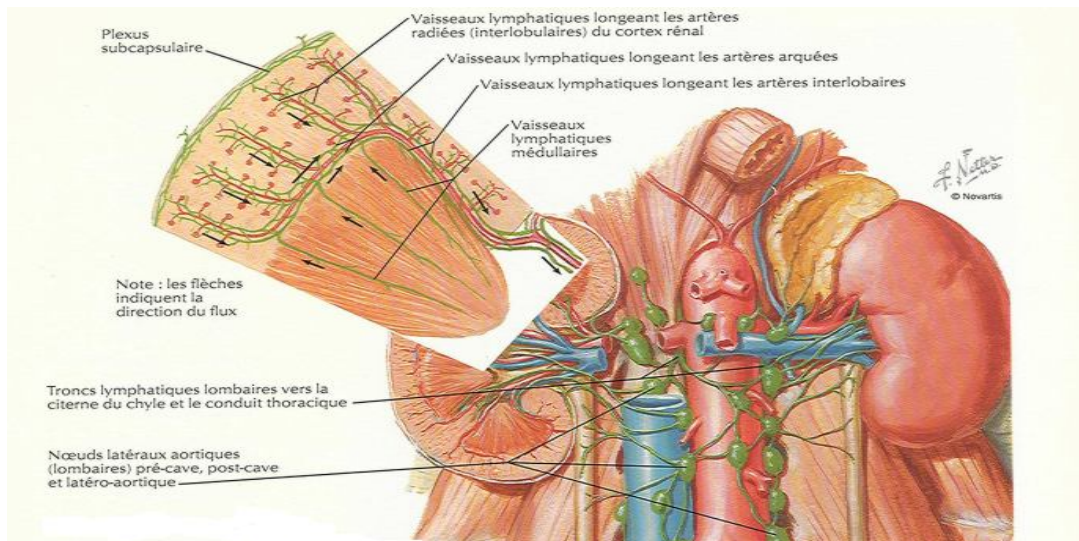
**Anastomoses pariétales** : Les veines rénales sont anastomosées avec le système azygos: veine lombaire ascendante et veines rachidiennes qui constituent donc une voie de dérivation en cas d'obstacle cave inférieur.



**Figure 20. (5) Vascolarisation rénale**

#### **4.3. Lymphatiques :**

Ils émergent du rein au niveau des sillons papillaires, interpapillaires. Ils se regroupent dans le sinus en trois plans, antérieur, moyen et postérieur, par rapport au pédicule rénal. Ils se rendent aux ganglions du pédicule rénal et aux ganglions latéro aortiques compris entre l'origine des artères rénales et celle de la mésentérique inférieure.



**Figure 21. (5) Vaisseaux et nœuds lymphatiques du rein**

#### 4.4.Nerfs :

Ils appartiennent aux systèmes sympathique et parasympathique.

Ils se détachent du plexus coeliaque, du plexus périaortique, du tronc et des ganglions sympathiques lombaires. Après un trajet variable, avec de larges anastomoses, les filets nerveux gagnent soit l'artère rénale en un plan périartériel, suivant ses branches de division dans le hile, soit, accessoirement, la capsule du rein. Ils fourniraient des rameaux intraparenchymateux pour les glomérules et les tubules.

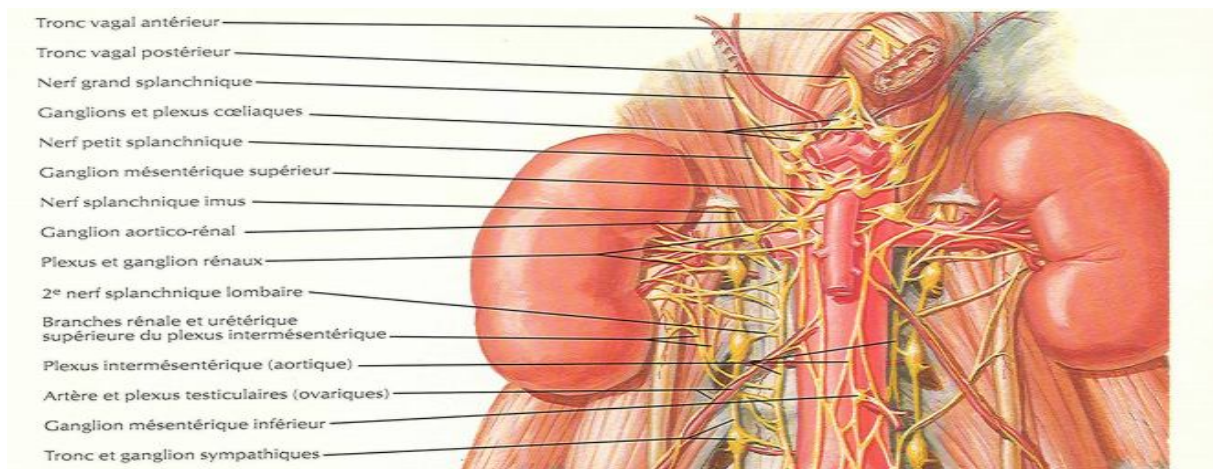


Figure 22. (5) Nerfs du reins

***MATERIELS  
ET METHODES***



### **III. MATERIELS ET METHODES :**

#### **A. Matériels :**

##### **1 .Type d'étude :**

Il s'agit d'une exploitation rétrospective sur les formes syndromiques du néphroblastome, pris en charge durant la période de 7 ans datant du janvier 2008 Jusqu'au décembre 2014, au sein du centre d'hématologie oncologie pédiatrique et service de chirurgie viscérale A de l'hôpital d'enfants de Rabat.

##### **2. Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus dans notre série tous les patients :

- Pris en charge au niveau de l'hôpital d'enfant de Rabat.
- Durant la période de janvier 2008 jusqu'au décembre 2014.
- Présentant des formes syndromiques du néphroblastome.
- Agés de moins de 16 ans.

##### **3. Critères d'exclusion :**

- Les patients qui avaient un âge supérieur à 16 ans.
- Le néphroblastome en général autres que les syndromes.

#### **B .Méthodes :**

Afin de réaliser ce travail nous avons eu recours aux documents suivants :

- Les dossiers médicaux des patients.
- Les comptes rendus opératoires.
- Les comptes rendus anatomopathologiques.
- Le suivi des malades réalisés par les professeurs du service de la Clinique d'Hémato-oncologie Pédiatrique.

## **C. Paramètres étudiés :**

### **1. Données cliniques :**

L'âge au diagnostic, le sexe, le délai avant la consultation, le motif de consultation, les signes fonctionnels, les signes physiques, et la durée d'évolution.

### **2. Données d'imagerie :**

Pour le diagnostic et pour le bilan d'extensions locorégional et général : l'échographie ; la TDM ; radio de poumon...

### **3. Données chirurgicales :**

L'analyse est réalisée à partir de la relecture des comptes-rendus opératoires.

### **4. Données anatomopathologiques :**

A partir des comptes rendus anatomopathologiques.

### **5. Suivi :**

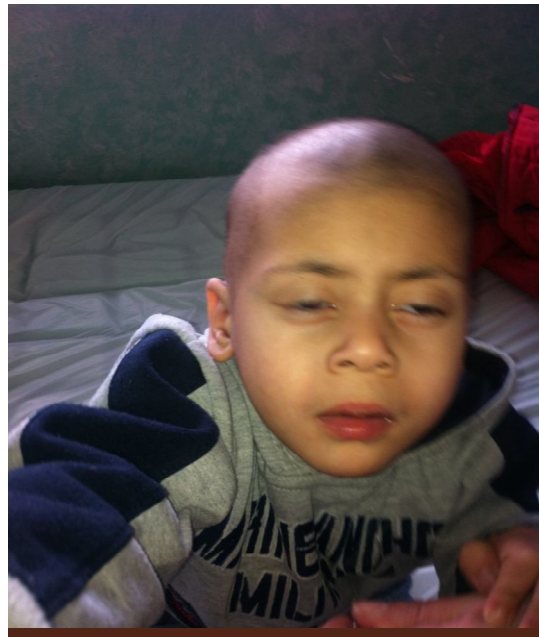
L'analyse a porté sur la médiane de suivi, avec les perdus de vue. Les éventuelles récurrences, le délai de survenue, ainsi qu'un éventuel décès.

# ***RESULTATS***



## IV. RESULTATS :

### OBSERVATION CLINIQUE N° 1



#### 1. Identité :

Il s'agit du nourrisson L. Z., de sexe masculin, âgé de 1 an 9 mois, le cadet d'une fraterie de 2, originaire de Fès, habitant à Temara, dont les parents sont mutualistes des FAR.

#### 2. Motif d'hospitalisation :

Masse abdominale

#### 3. Antécédents :

##### 3.1 Personnels :

##### *-3.1.1.Médicaux :*

- Suivi au service de pédiatrie à l'hôpital militaire pour un retard psychomoteur sur agénésie du corps calleux (IRM cérébral faite le 17/01/12)
- Suivi depuis l'âge de 25 jours pour une anomalie oculaire dont:

L'examen ophtalmologique fait le 12/12/11 à J28 de vie a montré : une mauvaise réaction à la lumière, une aniridie congénitale bilatérale subtotale, un glaucome congénitale avec légère mégalocornée OG > OD, une microsphérophakie bilatérale et un nystagmus.

L'examen électrophysiologique visuelle fait le 17/01/12 à J67 de vie ayant comme résultat: les PEV (potentiels évoqués visuels) flashes ont objectivé un trouble de la conduction rétinocorticale bilatérale en particulier à droite avec inversion d'ondes précoces le tout faisant soulever le diagnostic d'une amblyopie bilatérale profonde voir une malvoyance.

Le fond d'œil fait le 04/05/12 a montré une papille normale.

Ainsi qu'une réfraction par rétinomax faite le 02/11/12 a objectivé :

Œil droit = -4 (-2,25°) Œil gauche = -5 (-1,25°)

- Présente une malformation génito-urinaire à type d'une cryptorchidie bilatérale confirmée par une échographie abdomino-scrotale faite le 12/12/11.

- Notion de constipation chronique rebelle au traitement du à un dolichocôlon congénital diagnostiqué sur un lavement aux hydrosolubles le 15/04/13.

- Il a bénéficié d'un dépistage et d'une surveillance dès la naissance chaque 3 mois par échographie rénale et TDM abdomino-pelvien revenant sans particularités.

**-3.1.2.Chirurgicaux :** jamais opéré.

**-3.2.Familiaux :** Pas de notion de consanguinité des parents

Pas de cas similaire dans la famille

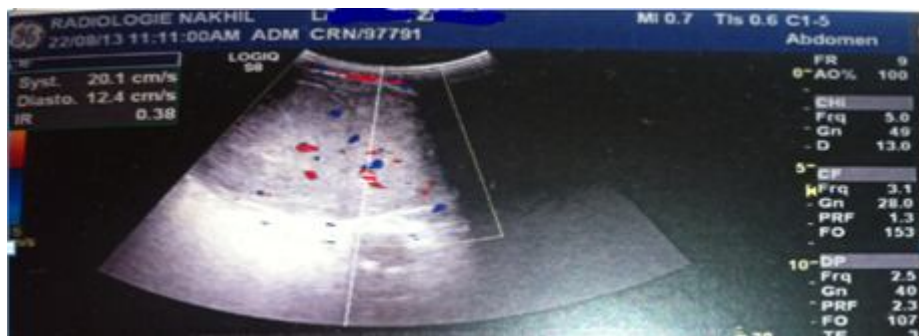
#### **4. Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte au 17/08/13 par la constatation des parents d'une augmentation du volume abdominale avec douleur abdominale et fièvre non chiffrée, sans autres signes associés. Ce qui a motivé une consultation chez un pédiatre en privé, puis fut adresser à l'hôpital militaire pour prise en charge.

Examen à l'admission à l'hôpital militaire trouve une masse abdominale fixe allant de l'hypochondre gauche jusqu'à la fosse iliaque gauche.

Bilan initial réalisé à l'hôpital militaire :

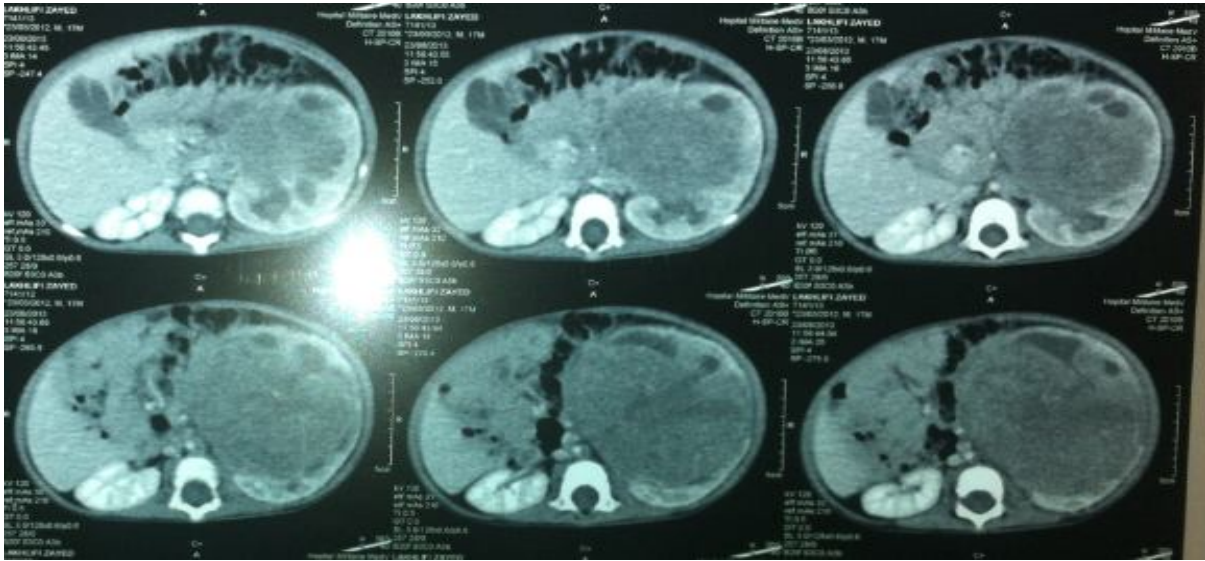
❖ **Echographie abdominale le 22/08/13:**



Une volumineuse masse de densité tissulaire, de siège rétro- péritonéal, pré et latéro-vertébral gauche, hétérogène, réalisant un signe de l'éperon avec le pole supérieur du rein homolatéral, qui est le siège d'une dilatation des cavités calicelles supérieurs. Cette masse mesure 101x84x68.5 mm, elle est hyper vascularisée au doppler.

**Conclusion : Aspect échographique en faveur d'un processus tumoral rétro-péritonéale d'origine plutôt rénale, nécessitant un complément par un scanner pour meilleure caractérisation lésionnelle.**

❖ **TDM abdominale le 23/08/13:**



Un volumineux processus lésionnel tissulaire rénal gauche hypodense hétérogène mesurant 112x80x100 mm. Ce processus refoule le pédicule vasculaire en haut qui reste perméable.

Absence de thrombose cave.

Pas de localisation rénale controlatérale.

Foie, rate, surrénale, pancréas RAS.

Pas d'épanchement péritonéal.

Pas ADP profonde.

**Conclusion : Aspect en faveur d'un néphroblastome gauche.**

❖ **Radiographie thoracique de face le 24/08/13 :**

La transparence parenchymateuse était normale.

Le nourrisson a été mis sous une bithérapie : Céphalosporine 3<sup>ème</sup> génération et gentamycine mais l'évolution a été marquée par l'apparition de 3 épisodes d'hématurie le 3eme jour d'hospitalisation avec augmentation du volume de la masse.

Le nourrisson avait été adressé à l'Hôpital d'Enfants de Rabat pour prise en charge.

## **5.Examen clinique :**

### **5.1 - Examen général :**

Nourrisson conscient, tonique, réactif, eupnéique, apyrétique, les conjonctives normo-colorés.

Poids=9 Kg, taille=72cm ; retard staturo-pondéral à (-3DS), un nystagmus.

### **5.2 - Examen abdominale :**

Un abdomen distendu, avec voussure du flanc gauche étendu de l'hypochondre gauche à la fosse iliaque gauche arrivant jusqu'à l'ombilic. PO=46 cm.

Le plus grand diamètre 48,5 cm.

Une masse abdominale ferme à surface lisse bien limitée à bord interne régulier non crénelé, sans circulation veineuse collatérale.

Absence d'adénopathies périphériques.

Absence d'hépatosplénomégalie.

### **5.3- Examen des organes génitaux externes :**

Une cryptorchidie bilatérale.

### **5.4 – Examen pleuro-pulmonaire :**

Pas de déformation thoracique ;

vibrations vocales bien transmises ;

Murmures vésiculaires bien perçues ;

Pas de matité ni d'hyper sonorité à la percussion.

### **5.5 – Examen cardiovasculaire :**

B1 et b2 sont bien perçues ; la systole et la diastole libres , pas de bruit surajouté, pouls périphériques présents sur tous les territoires vasculaire.

### **5.6 - Examen des aires ganglionnaires:**

Les aires ganglionnaires sont libres

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

## 6. Conclusion clinique :

Nourrisson de 1 an 9mois, ayant comme antécédents un retard psychomoteur sur agénésie du corps calleux ; des anomalies oculaires à type d'une aniridie congénitale bilatérale subtotale, d'un glaucome avec légère mégalocornée OG > OD, d'une microsphérophakie bilatérale, d'un nystagmus et d'une amblyopie bilatérale profonde voir une malvoyance ; une anomalie génito-urinaire à type d'une cryptorchidie bilatérale.

Et qui présente depuis le 17/08/13 une augmentation du volume avec douleur abdominales, fièvre non chiffrée, et hématurie ; sans autres signes associés, dont l'examen clinique objectivait un abdomen distendu, avec une masse abdominale ferme à surface lisse bien limitée, en antérieur allant de l'hypochondre gauche à la fosse iliaque gauche et une cryptorchidie bilatérale. Tout évolue dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général. Un bilan initial comportant Une échographie et un TDM abdominal objective un néphroblastome gauche non métastatique.

Devant l'association :tumeur de Wilms, Aniridie, anomalie Génito-urinaire et Retard mental, on évoque le syndrome de WAGR.

## 7. Examens complémentaires :

### 7.1 -: Echographie abdominale faite le 28/08/13 à l'Hôpital d'Enfants de Rabat :



Un processus lésionnel d'écho structure tissulaire, hétérogène, renfermant des zones kystiques bien limitées, au dépens des deux tiers inférieurs du rein gauche, mesurant 120 x 90 x 95 mm avec extension en intra cavitaire du pole rénal restant luxé vers le haut.

**Conclusion : aspect en faveur d'un nephroblastome gauche**

**7.2. Radiographie thoracique de face faite le 30/08/13 :**

Sans particularité

**7.3. Consultation de génétique médicale :**

Devant l'ensemble des signes, le premier diagnostic que nous évoquons est un syndrome de WAGR. Une hybridation in situ fluorescente a été faite mettant en évidence une micro délétion de la bande 13 du bras court du chromosome 11 « 11p13 ». Le syndrome de WAGR est l'un des syndromes de gènes contigus.

**8. Conclusion :**

Un néphroblastome gauche non métastatique survenant sur syndrome malformatif prédisposant c'est le syndrome de WAGR.

**9. Traitement :**

**9.1 Chimiothérapie pré opératoire :**

Une chimiothérapie préopératoire a été administrée selon le protocole GFA Nephro 2005

Il a reçu 4 cures de chimiothérapie au centre d'héματο-oncologie de l'HER à base de : vincristine (VCR) et actinomycine D (ACT D).

|          |                                    |                         |       |       |       |
|----------|------------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|
| ACT D    | 45 γ/kg                            | ↓                       |       | ↓     |       |
| VCR      | 1,5 mg/m <sup>2</sup> ( 2/3 dose ) | ↓                       | ↓     | ↓     | ↓     |
| Semaines |                                    | ----- ----- ----- ----- |       |       |       |
|          |                                    | S1                      | S2    | S3    | S4    |
| Dates    | Jour /Mois                         | 30/08                   | 06/09 | 13/09 | 20/09 |
|          | Année                              | 2013                    |       |       |       |

❖ **Une échographie de contrôle a été faite le 23/09/13 :**

Présence d'un processus lésionnel rénal gauche occupant la moitié inférieure du rein gauche avec une portion médiane hétérogène avec des foyers de nécrose, mesurant 100 x 68mm.

Rein droit de taille normale, de contours réguliers, sans dilatation pyélo-calicielle, bien différencié.

**Conclusion : à la fin de la chimiothérapie pré-opératoire, l'échographie rénale a montré une réduction du volume tumoral initial.**

❖ **Une radiographie thoracique de face a été faite le 23/09/13 :**

Sans particularités

**9.2. La chirurgie:** Le nourrisson a été opéré le 03/10/13.

Malade sous AG,IV,DD, Hyperlordose par billot basithoracique

**1<sup>er</sup> temps :** laparotomie transversale sus ombilicale gauche

-l'exploration de la loge rénale gauche montre une grosse masse rénale

occupant le flanc gauche prenant tout le rein gauche, encapsulée à consistance mixte, dure et kystique mesurant 12x8cm, sans envahissement des structures voisines , mais infiltrant le pédicule rénal.

Le testicule gauche est accolé au pôle inférieur de la masse.

-Effondrement du fascia de Toldt gauche et décollement du colon.

-Dissection et décollement du testicule gauche après ligature de son pédicule.

-Repérage et dissection du pédicule rénale gauche, et sa ligature section de la veine puis l'artère.

-Dissection de la tumeur sur son bord interne par rapport au colon et au pancréas, plus profond, jusqu'au hile rénal.

-Repérage de l'uretère puis section sur le bord postérieur.

Dissection de la tumeur par rapport à la paroi postérieure, le diaphragme et la rate en haut, complétant la néphrectomie.

**Au total, une nephro-urétérectomie élargie à la graisse péri-rénale, suspicion d'envahissement capsulaire avec résection macroscopiquement totale -Néphroblastome stade II chirurgical. Biopsie d'une adénopathie latéro-aortique.**

**2<sup>ème</sup> temps :** dissection du testicule gauche et de son différent par rapport au péritoine postérieur. Contre incision inguinale gauche et abaissement du testicule à travers le canal inguinal en intrascrotal en extradartos.

**3<sup>ème</sup> temps :** le testicule droit est haut situé avec un pédicule court. dissection du testicule droit et de son différent par rapport au péritoine postérieur. Ligature section du pédicule spermatique. Contre incision inguinale droite et abaissement du testicule à travers le canal inguinal en intrascrotal en extradartos.

Déconnexion épidydimotesticulaire bilatéral.

FPPP sur un drain de redon au niveau de la loge rénale gauche après vérification de l'hémostase.

### 9.3. Examen anatomo-pathologique de la pièce :

Néphroblastome mixte stade II de la SIOP 2001 nécrosé à 75%

### 9.4. Chimiothérapie post opératoire :

Il a bénéficié de 27 séances de chimiothérapie post opératoire toujours selon le protocole GFA néphro 2005 d'un néphroblastome gauche stade II d'histologie intermédiaire.



|       |           | S1     | S2    | S3    | S4    | S5    | S6    | S7    | S8    |
|-------|-----------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dates | Jour/Mois | 21 /10 | 28/10 | O4/11 | 11/11 | 19/11 | 26/11 | 03/12 | 13/12 |
|       | Année     | 2013   |       |       |       |       |       |       |       |

|          |                       |       |       |     |       |       |
|----------|-----------------------|-------|-------|-----|-------|-------|
| ACT D    | 45 $\gamma$ /kg       | ↓     |       | ↓   |       |       |
| VCR      | 1,5 mg/m <sup>2</sup> | ↓     | ↓     | ↓   | ↓     |       |
| ADRIA    | 50 mg/m <sup>2</sup>  | ↓     |       |     |       |       |
| Semaines |                       |       |       |     |       |       |
|          |                       | S11   | S12   | S13 | S14   | S15   |
| Dates    | Jour/Mois             | 03/01 | 10/01 |     | 24/01 | 04/02 |
|          |                       | S17   | S18   | S19 | S20   | S21   |
|          |                       | 21/02 | 28/02 |     | 14/03 | 21/03 |
|          |                       | S23   | S24   | S25 | S26   | S27   |
|          |                       | 03/04 | 10/04 |     | 24/04 | 02/05 |
|          | Année                 | 2014  |       |     |       |       |

## 10. Evolution après traitement :

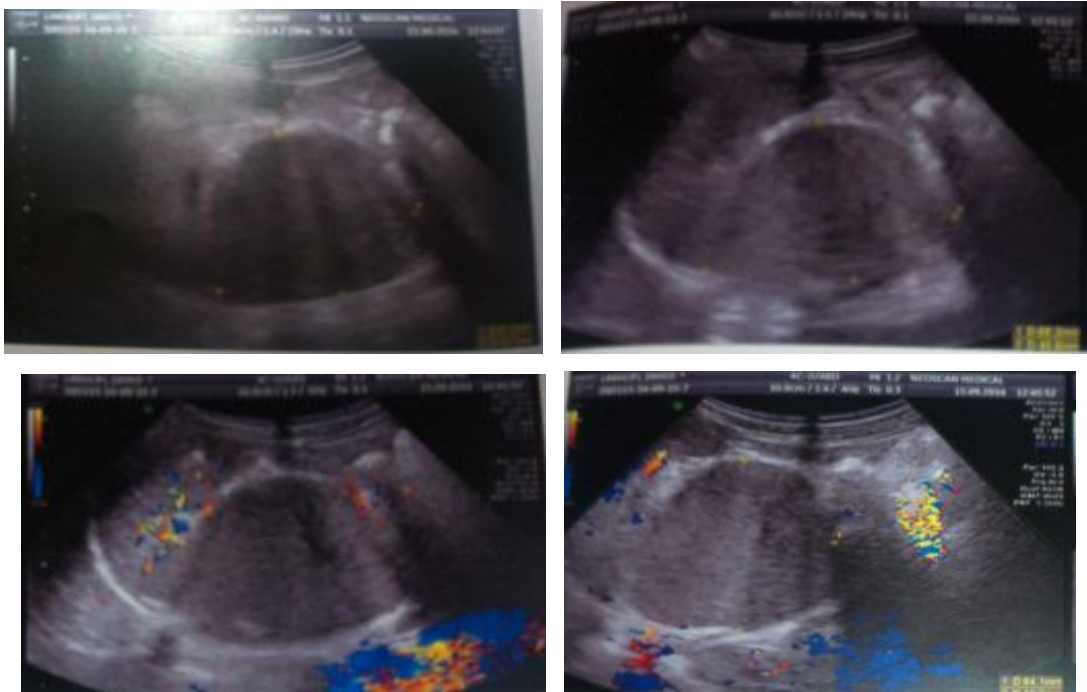
### 10.1.Rendez-vous dans un mois le 17/06/14 :

Stable sur le plan clinique et radiologique.

### 10.2.Rendez-vous dans 3 mois le 15/09/14 :

Cliniquement : stable.

### ❖ Echographie abdominale faite le 15/09/14:



Présence d'un volumineux processus lésionnel au niveau de la loge rénale gauche mesurant 66 x 49mm, bien limité, d'échostructure tissulaire, hétérogène, vascularisé au doppler couleur : récurrence ? Un complément par TDM serait souhaitable.



Rein droit en hypertrophie compensatrice mesurant 80 x 30mm, de contours réguliers, bien différencié, sans dilatations des cavités pyélocalicielles et sans image de lithiase.

❖ **TDM thoraco abdomino-pelvienne faite le 18/09/14:**

1 / A l'étage thoracique :



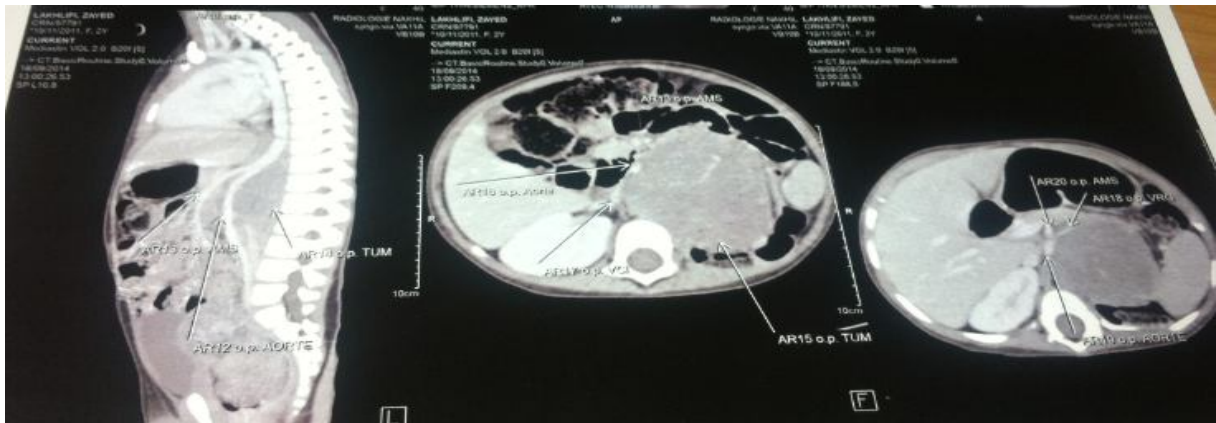
Absence de nodule parenchymateux suspect.

Petits ganglions mesurant 6mm de petit axe de siège axillaire et sus claviculaire bilatéraux.

Comblement tissulaire du médiastin antérieur, en rapport avec le thymus.

Absence d'épanchement pleuro-péricardique.

## 2/ A l'étage abdomino-pelvien :



Présence d'un énorme processus tumoral de densité tissulaire hyper vasculaire, mesurant 63mm de diamètre antéro-postérieur ; 61mm de diamètre transverse et s'étendant sur une hauteur de 70mm.

Siégeant u niveau de la loge rénale gauche, refoulant le pancréas et l'estomac en avant ; l'aorte et la veine cave inférieure en dedans et en avant. Il arrive au contact intime avec les corps vertébraux lombaires sans lyse osseuse évidente.

Foie, pancréas, rate, surrénale droite sans anomalies.

Absence d'adénopathie pelvienne.

**Cet aspect compatible avec une récurrence tumorale.**

❖ Radiographie thoracique de face faite le 15/09/14 :

Sans anomalies

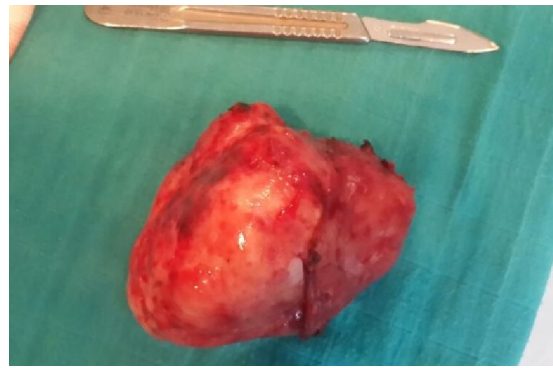
### 11. Traitement de la récurrence :

#### 11.1. Chimiothérapie pré opératoire :

Une chimiothérapie « CDCV », alternant toutes les trois semaines, des cures de Carboplatine et de VP16, et des cures de cyclophosphamide et d'ADR ; débuter le 23/09/14.

#### 11.2. Chirurgie :

L'enfant a été opéré le 07/01/15 .



**Images prises au bloc opératoire du service de CHA de l'HER**

Malade sous AG,IV,DD, sous billot basithoracique

Reprise de l'ancienne incision sus ombilicale gauche. Dissection musculo-aponevrotique et ouverture du péritoine.

L'exploration a trouvé une grosse adénopathie encapsulée faisant 15cm au grand axe située à la bifurcation aortico-iliaque gauche au dépens du mésocolon gauche adhérente au colon transverse à droite et à la queue du pancréas à gauche.

Exérèse de l'adénopathie. Recherche d'autres adénopathies loco-régionales négative. Péritonisation du mésocolon. FPPP

### **11.3. Anatomie pathologique de la pièce:**

**Macroscopie :** Fragment nodulaire pèsent 187g mesurant 10 x 7 x 6cm, encapsulé polylobé

A la coupe aspect blanchâtre fasciculé avec présence de zone nodulaire encéphaloïdes.

**Microscopie :** A l'examen histologique des différents prélèvements réalisés, on note une prolifération tumorale faite d'une triple composante épithéliale sous la formation tubulaire immature, mésenchymateuse faite de faisceaux de cellules musculaires striés et d'une composante blastémateuses faite de nappes de cellules de blastème. Cette prolifération est encapsulée en périphérie. Il n'a pas été vu de tissu ganglionnaire résiduel.

**Conclusion :** Aspect morphologique d'un nodule tumoral néphroblastemateux. Pas vu de tissu ganglionnaire.

### **11.1. Chimiothérapie post opératoire :**

Le patient continue une chimiothérapie post opératoire à base de « CDCV » .

## OBSERVATION CLINIQUE N° 2



### 1. Identité :

Il s'agit de l'enfant R.A., de sexe féminin, âgée 2 ans et 6 mois, deuxième d'une fratrie de 2, originaire et habitante à Tétouan, dont les parents sont ramedistes.

### 2. Motif d'hospitalisation :

Distension abdominale.

### 3. Antécédents :

#### 3.1 Personnels :

##### -3.1.1.Médicaux :

Grossesse bien suivie, mené à terme, accouchement par voie basse, sans incident.

Malformation congénitale de la main droite.

Hémi-hypertrophie droite congénitale

##### -3.1.2.Chirurgicaux : jamais opéré.

### **3.2.Familiaux :** Pas de notion de consanguinité des parents

Pas de cas similaire dans la famille

### **4. Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte à 2 mois par l'augmentation du volume abdominal avec des vomissements compliqués par l'apparition des épisodes d'hématurie évoluant dans un contexte de fièvre et d'amaigrissement non chiffré. Ce qui a motivé la famille à consulter au centre hospitalier régional de Tétouan, le bilan réalisé est le suivant:

#### **❖ Echographie abdominale faite le 29/04/14 :**



Rein droit : Une formation kystique mesurant 24 mm et une formation tissulaire homogène mesurant 29mm.

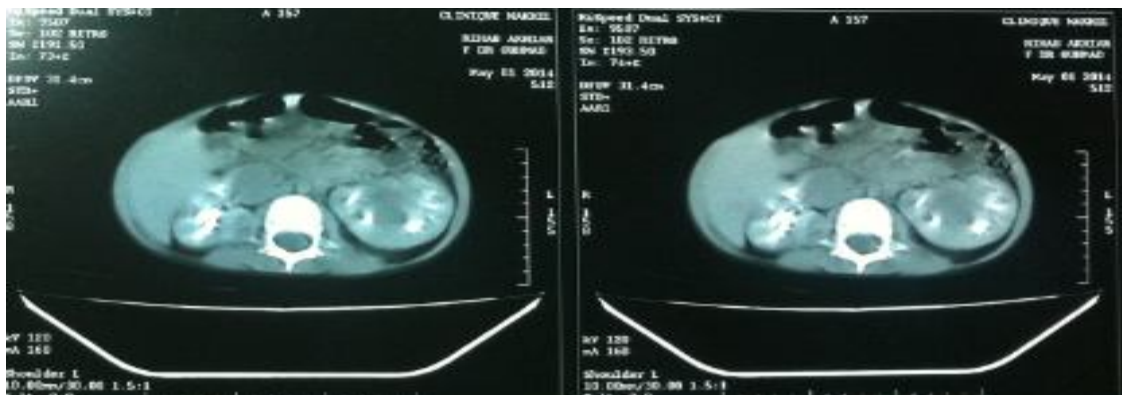
Rein gauche augmenté de taille avec 3 formations tissulaires homogènes mesurant 70mm ; 36mm et 50 mm de grand diamètre.

**Conclusion : processus tumoral rénal bilatéral**

❖ Uroscanner fait le 01/05/14 :



Clichés d' UIV



Rein droit présente un kyste simple de 2 cm et une formation isodense parenchymateuse prenant le produit de contraste, homogène, bien limitée de 2 cm.

Gros rein gauche présentant de multiples formations, denses, parenchymateuses, déformant ses contours, bien limitées, homogènes dont la plus grande mesure 7 cm.

Cavités rénales refoulées et non envahies, libres.

Uretères libres.

Vessie normale.

Pas de lithiase rénale ou de l'arbre urinaire.

**Conclusion : Aspect de multiples formations d'allure bénignes des reins.**

❖ **TDM Thoraco Abdomino Pelvienne faite le 11/06/14 :**



- A l'étage thoracique :

Absence de lésion nodulaire intra parenchymateuse visible.

Foyer alvéolaire basale gauche.

Absence d'adénopathie médiastinale

Absence épanchement pleuro-péricardique

Absence lésion pariétale visible.

- A l'étage abdomino-pelvien :

Rein droit de taille normale siège aussi de lésions tissulaires : au niveau de la lèvre antérieure (24x31mm), lèvre postérieure (17.5x12mm), corticale médio-rénale (11x9mm).présence d'un kyste polaire supérieur bilobé (24x22mm).

Rein gauche augmenté de taille siège de 3 lésions hypo denses tissulaires rehaussées de façon hétérogène après contraste renfermant des zones hypo denses de nécrose. Les plus grandes : polaire supérieure (70x80mm), médio-rénale (50x48mm) et polaire inférieure (40x36mm) ; ils refoulent le bassinnet avec hydronéphrose modérée.

Respect des vaisseaux rénaux des deux côtés.

Absence d'adénopathies profondes ni d'épanchement péritonéal.

Foie, VB, VBIH, VBP, TP, surrénales, rate, pancréas sans anomalies.

**Conclusion : TDM TAP en faveur de processus tissulaires rénaux bilatéraux évoquant un néphroblastome bilatéral sur un fond de néphroblastomatose.**

L'enfant avait été adressé à l'Hôpital d'Enfants de Rabat pour prise en charge.

## **5. Examen clinique :**

### **5.1 - Examen général :**

Consciente, bien orientée dans le temps et l'espace, eupnéique, apyrétique, les conjonctives normo-colorés.

Poids=15Kg Taille =100cm ; une hyper croissance sur la courbe staturo-pondérale à (+3 DS), hémi-hypertrophie droite.

### **5.2 - Examen abdominale :**

Abdomen souple, une masse palpable au niveau de la fosse iliaque gauche mesurant 5cm de grand diamètre et 4 cm de l'ombilic. PO : 54cm

Absence d'adénopathies périphériques.

Absence d'hépatosplénomégalie.

### **5.3 – Examen pleuro-pulmonaire :**

Pas de déformation thoracique ;

vibrations vocales bien transmises ;

Murmures vésiculaires bien perçues ;

Pas de matité ni d'hyper sonorité à la percussion.

#### **5.4 – Examen cardiovasculaire :**

B1 et b2 sont bien perçues ;

La systole et la diastole libres,

Pas de bruit surajouté,

Pouls périphériques présents sur tous les territoires vasculaire.

#### **5.5. Examen ostéo articulaire :**

Déformation de la main et l'avant-bras droits avec raideur du poignet.

#### **5.6. Examen de la face et la cavité buccale :**

Une macrocéphalie et une macroglossie.

#### **5.7. Examen neurologique :**

Sans particularités

#### **5.8 - Examen des aires ganglionnaires:**

Les aires ganglionnaires sont libres

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

### **6. Conclusion clinique :**

Enfant de 2 ans et 6 mois, ayant comme antécédents une malformation congénitale de la main droite, et qui présente il y a 2 mois une augmentation abdominale avec des vomissements compliqués par l'apparition des épisodes d'hématurie, évoluant dans un contexte de fièvre et d'amaigrissement non chiffré. Chez qui l'examen trouve une hyper croissance staturo-pondérale à (+3 DS), associées à des malformations congénitales à type d'une macrocéphalie, d'une macroglossie, d'une héli hypertrophie droite, d'une déformation de la main et l'avant-bras droits avec raideur du poignet.

Avec à l'examen abdominal : une masse palpable au niveau de la fosse iliaque gauche mesurant 5cm de grand diamètre et 4 cm de l'ombilic. PO : 54cm.

Un bilan initial comportant une échographie abdominale, un uroscanner et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne qui objective des processus lésionnels rénaux bilatéraux en faveur d'un néphroblastome bilatéral sur néphroblastomatose.

Devant un néphroblastome bilatéral avec néphroblastomatose sur un terrain à risque on évoque les syndromes de croissance excessive dont les caractéristiques cliniques peuvent être proches :

Un syndrome de beckwith-wiedemann, un syndrome de simpson-golabi-behmel, un syndrome de Sotos, un syndrome de Perlman.

## **7. Examens complémentaires :**

### **7.1. Bilans le 24/06/14 :**

#### **❖ NFS :**

Hb: 8.6 (g/dl) VGM: 27.1 (fl) TCMH: 22.5pg CCMH: 31.7 (g/dl)

GB: 8810(/mm<sup>3</sup>) PNN : 4120 (/mm<sup>3</sup>)

Ly: 2960 (/mm<sup>3</sup>)

Plq: 334000 (/mm<sup>3</sup>)

#### **• Ionogramme :**

Na<sup>+</sup>: 137(mmol / l) K<sup>+</sup> :4,28(mmol / l)

Urée: 0,29(g/l) Créat: 4(mg/l)

Ferritine : 18 (mg/ml)

LDH : 593 (U/L)

Calcémie : 95 (mmol / l)

Bilan hépatique : normal.

#### **• Sérologie hépatite et HIV : négative**

## 7.2. Echographie abdominale le 24/06/14 à l'Hôpital d'Enfants de Rabat :

Rein droit : augmenté de taille (10cm de long), bien différencié, multi nodulaire, sans images de dilatation des cavités excrétrices. Les plus gros nodules siègent au niveau :

- polaire supérieur : majoritairement kystique et mesurant (30x25x30mm)
- médio-rénal (péri-sinusal), tissulaire hétérogène mesurant (32x24x27mm)

Pédicule rénal droit perméable.

Rein gauche : très augmenté de taille (15cm de long) avec multiples masses, les plus grandes siègent au niveau :

- polaire supérieur : tissulaire hétérogène avec micro zones kystiques et mesurant (77x65x66mm).
- médio-rénal : tissulaire hétérogène avec zones kystiques marquées mesurant (51x55x57mm)
- polaire inférieur : tissulaire plus au moins homogène mesurant (40x35x48mm).

Ces masses rénales :

- refoulent le pédicule splénique en avant,
- exercent un effet de masse sur les cavités excrétrices dilatées, par endroit, siège d'écho endoluminal : surinfection, sur le pédicule vasculaire rénal qui reste perméable et sur le grêle.
- arrivent à la région rétro-péritonéale médiane gauche avec présence de ganglions et d'adénomégalies refoulant l'artère et la veine rénale gauches en avant, qui restent perméables.

Par ailleurs : Foie, VB, VBP, VBIH, TP sans anomalies

Rate augmenté de taille (11cm) sans lésion focale.

Absence d'épanchement intra péritonéal.

Conclusion :

**-Adénomégalies rétro péritonéale**

**-reins en néphromégalie multi nodulaire avec masses suspectes de façon bilatérale évoquant en premier : un néphroblastome sur néphroblastomatose.**

**-splénomégalie homogène.**

**7.3. Radiographie thoracique de face faite le 23/06/14 :**



Absence de lésion parenchymateuse d'allure évolutive nettement visible.

Respect de la silhouette cardio-médiastinale.

Présence d'un comblement de cul de sac costo-diaphragmatique gauche.

**Conclusion : présence d'un épanchement pleural gauche liquidien**

**7.4. Radiographie de l'avant-bras droit prenant la main droite faite le 01/07/14:**

Absence de lésions osseuses visibles

Absence de déformation osseuse individualisable

Respect des corticales et des surfaces articulaires

Respect des parties molles

**Conclusion : Sans particularités**

**7.5. Radiographie du rachis dorso lombo sacré faite le 01/07/14 :**

Respect de la hauteur des corps vertébraux et des espaces intervertébraux Respect des pédicules vertébraux

Absence d'altération de la densité osseuse des corps vertébraux

Absence de lésion osseuse visible ou de trait de fracture

**Conclusion : Sans particularités**

## 7.6. Consultation de génétique médicale :

La génétique moléculaire de l'affection concerne la région 11p15. Elle contient un large cluster de gènes impliqués dans la croissance et la prolifération tissulaire et est soumise à empreinte parentale faisant confirmer **le syndrome de Beckwith-wiedeman**.

## 8. Conclusion :

Un néphroblastome bilatéral sur un fond de néphroblastomatose avec adénomégalies rétro péritonéale survenant sur un syndrome malformatif prédisposant « syndrome de Beckwith-wiedman »

## 9. Traitement :

### 9.1 Chimiothérapie pré opératoire :

La chimiothérapie préopératoire sera prolongée afin d'obtenir une réduction tumorale maximale. Elle a bénéficié de plusieurs cycles de 2 mois avec un contrôle à la fin de chaque cycle.

#### 9.1.1. Premier cycle de chimiothérapie de 2 mois :

Ella a reçu des cures à base de : vincristine (VCR) et actinomycine D (ACT D).

Actinomycine D  
(625 µg/j)



Vincristine (0.9 mg)



Semaines

|       | S1    | S2    | S3    | S4    | S5    | S6    | S7    | S8    |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dates | 01/07 | 08/07 | 16/07 | 23/07 | 01/08 | 08/08 | 15/08 | 22/08 |
| Année | 2014  |       |       |       |       |       |       |       |

### ➤ Contrôle après le premier cycle :

#### ❖ Examen clinique :

Une réduction du périmètre ombilicale PO=54cm —» 52 cm

Absence de masse palpable au niveau iliaque gauche

❖ Echographie abdominale faite le 08/09/14 :

Persistance des lésions nodulaires rénales bilatérales :

A droite :

Polaire supérieur : volume tumoral **stationnaire** 31x25 mm

Lèvre supérieur : 14mm

Présence de multiples petites lésions nodulaires hypo échogènes infra-centimétriques.

A gauche :

Grosse masse polaire supérieur échogène hétérogène : volume tumoral **stationnaire** 70x62mm bien limitée.

Médio-rénal : **réduction** du volume tumoral ; petite masse de 32x25 mm

Polaire inférieure : **réduction** du volume tumoral; petite masse de 18x13mm

Absence de dilatations des cavités excrétrices.

Absence d'épanchement péritonéal.

A noter la présence de multiples calcifications médullaires et corticales épaisses.

La décision était de continuer encore 2 mois de chimiothérapie préopératoire.

**9.1.2. Deuxième cycle de chimiothérapie de 2mois :**

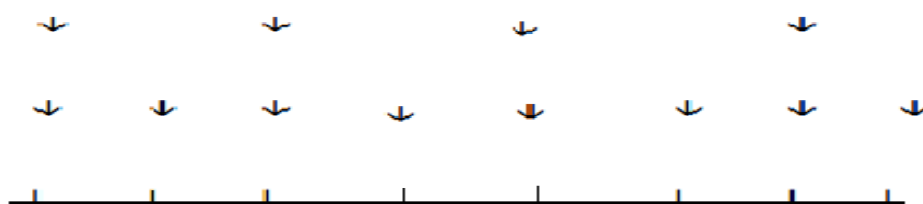
Ella a reçu des cures à base de : vincristine (VCR) et actinomycine D (ACT D).

Actinomycine D

(625 µg/j)

Vincristine (0.9 mg)

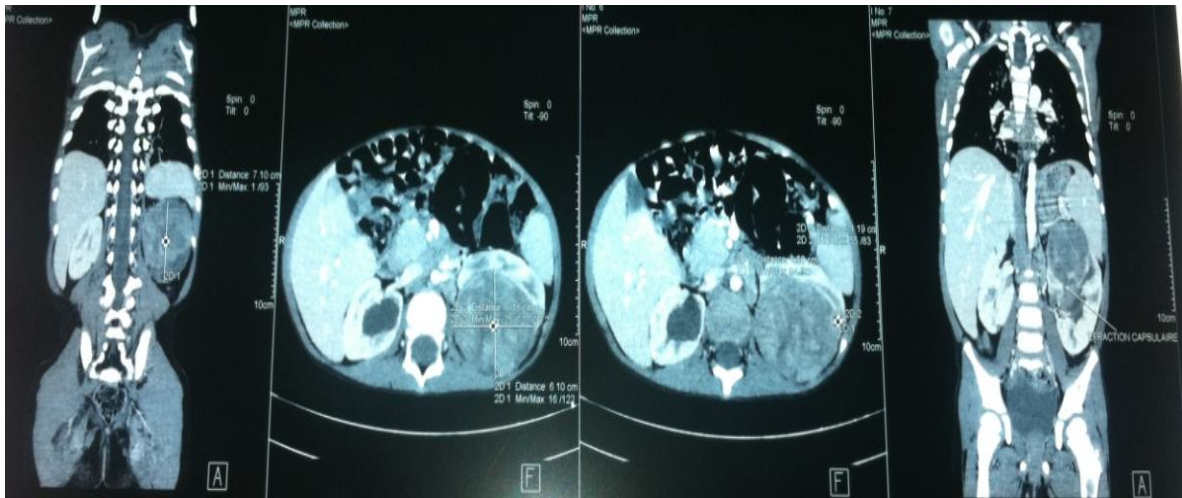
Semaines



|       | S9    | S10   | S11   | S12   | S13   | S14   | S15   | S16   |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dates | 01/09 | 09/09 | 16/09 | 22/09 | 30/09 | 09/10 | 15/10 | 23/10 |
| Année | 2014  |       |       |       |       |       |       |       |

➤ **Contrôle après le deuxième cycle :**

❖ TDM thoraco-abdominale faite le 08/10/14 :



A l'étage thoracique :

Présence d'un épaississement péri broncho vasculaires des bronches au niveau des bases.

Micronodules de type bronchiolaire du segment ventral du lobe supérieur droit et du segment 6 droit donnant un aspect de condensation.

Aspect de verre dépoli du segment dorsal du lobe supérieur droit.

A l'étage abdominal :

Présence de multiples masses rénales bilatérales, bien limitées, grossièrement arrondies, de densité tissulaire hétérogène, renfermant des plages kystiques nécrosées, dont les plus volumineuses siègent et mesurent :

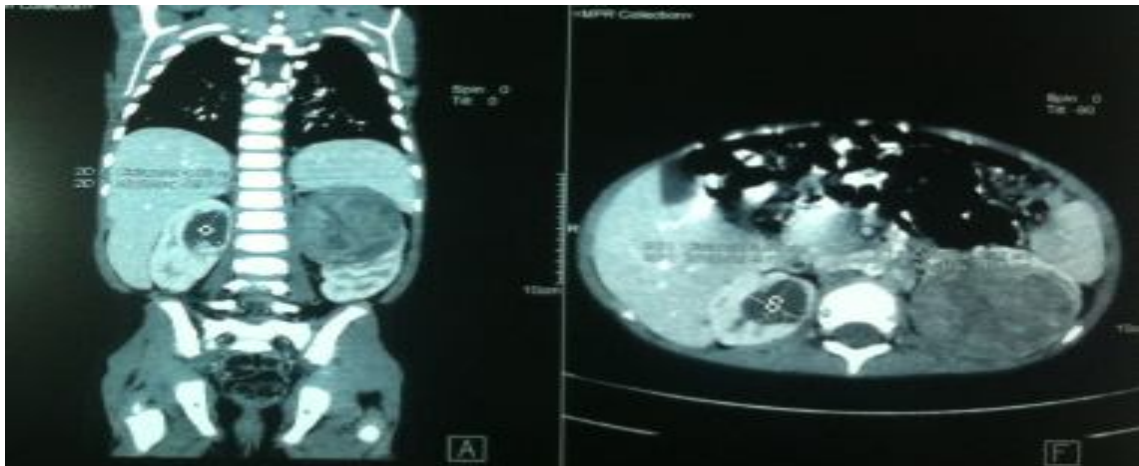
A gauche :

-lobaire supérieure mesurant : 68x58x62mm (vs 70x60mm) à développement exophytique avec un défaut capsulaire polaire inférieure à développement endopyelique mesurant 20x30 mm (vs 40x50mm).

-médio rénale à limite floue mesurant : 16x12x15mm.

-polaire inférieure mesurant : 22x17x21mm.

A droite :



-polaire supérieure de la lèvre postérieure totalement kystique à paroi épaisse et irrégulière mesurant : 29x25x41mm

-médio rénale de la lèvre antérieure mesurant : 13x13mm.

Il s'y associe de multiples nodules et micronodules rénaux corticaux bilatéraux hypodenses homogènes.

Foie augmentée de taille, de contours réguliers homogènes

Rate augmentée de taille et homogène

**Conclusion : Régression partielle de 26% des lésions tumorales du néphroblastome par rapport à la TDM 11/06/14.**

Foyer de broncho alvéolite apicale droite probablement d'origine infectieuse à contrôler après traitement.

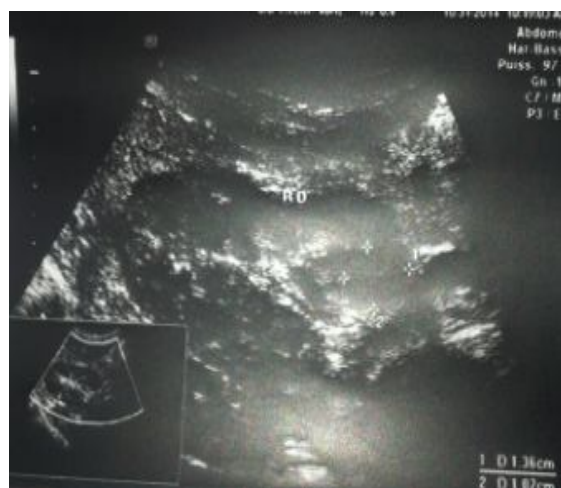
Hépatosplénomégalie homogène

❖ **Echographie abdominale de contrôle faite le 30/10/14 :**

Foie ; rate ; pancréas sans anomalies

Persistance des lésions nodulaires rénales bilatérales :

**Rein droit:** micronodules sous corticaux épais, certains commencent à se calcifier



Celle du pôle supérieure s'est totalement nécrosée mesurant 30x25mm.

Celle du pôle inférieure mesure 13.6x10.7mm, gardant la même écho structure.

**Rein gauche :**



Persistance au niveau du pôle supérieur de la grosse lésion tumorale qui commence à se nécroser mesurant 85x67mm.



Celle de la medio rénale mesure 29x24mm partiellement nécrosée.

Celle du pole inférieur mesure 19x17mm

La décision était de continuer encore 2 mois de chimiothérapie préopératoire.

**9.1.3. Troisième cycle de chimiothérapie de 2 mois :**

Actinomycine D  
(850 µg/j)



Vincristine (1mg)  
Semaines



|       | S17   | S18   | S19   | S20   | S21   | S22   | S23   | S24   |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Dates | 11/11 | 19/11 | 25/11 | 02/12 | 09/12 | 16/12 | 23/12 | 30/12 |
| Année | 2014  |       |       |       |       |       |       |       |

surveillance biologique a été marquée par une neutropénie :

|            |      |      |      |      |
|------------|------|------|------|------|
| GB (/mm3)  | 2020 | 4950 | 4800 | 3650 |
| PNN (/mm3) | 398  | 1282 | 2160 | 1234 |

Au total ; elle a reçu 6 mois de chimiothérapie pré opératoire

## OBSERVATION CLINIQUE N° 3



### 1. Identité :

Il s'agit de l'enfant N.E., de sexe féminin, âgée de 3 ans, la deuxième d'une fratrie de 3, originaire et habitante à Ouazzane ; dont les parents sont non mutualistes.

### 2. Motif d'hospitalisation :

Distension abdominale

### 3. Antécédents :

#### 3.1 Personnels :

##### -3.1.1.Médicaux :

Grossesse bien suivie, mené à terme, accouchement par voie basse, sans incident.

Hospitalisée durant la période néonatale pour méningite

Hémi hypertrophie gauche congénitale

**-3.1.2.Chirurgicaux** : jamais opéré.

### **3.2. Familiaux :**

Pas de notion de consanguinité des parents

Pas de cas similaire dans la famille

### **4. Histoire de la maladie :**

Le début de la symptomatologie remonte à 5 jours par la constatation des parents d'une augmentation du volume abdominal isolée ; tout évolue dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général. Ce qui a motivé une consultation chez un pédiatre en privé, puis fut adressé à l'Hôpital d'Enfants de Rabat pour prise en charge.

### **5. Examen clinique :**

#### **5.1 - Examen général :**

Enfant consciente, bon état général, conjonctives normo colorées, Hémihypertrophie gauche isolée Poids = 19Kg, Taille= 101cm, indice de masse corporelle=18.62 Kg/m<sup>2</sup>

une hypercroissance staturo-pondérale entre (+2,+3 DS)

Température= 37°C, fréquence respiratoire= 20c/min, fréquence cardiaque= 78 bpm

#### **5.2 - Examen abdominale :**

Abdomen souple ; masse au niveau de l'hypochondre droit ferme, fixe par rapport aux 2 plans, mal limitée, périmètre ombilical PO= 57 cm, ombilic non déplissé

Pas d'hépatosplénomégalie.

Pas de contact lombaire.

#### **5.3 – Examen pleuro-pulmonaire :**

Pas de déformation thoracique ;

vibrations vocales bien transmises ;

Murmures vésiculaires bien perçues ;

Pas de matité ni d'hypersonorité à la percussion.

#### **5.4 – Examen cardiovasculaire :**

B1 et b2 sont bien perçues ; la systole et la diastole libres , pas de bruit surajouté, pouls périphériques présents sur tous les territoires vasculaire.

#### **5.5 - Examen des aires ganglionnaires:**

Les aires ganglionnaires sont libres

#### **5.6-Examen articulaire :**

Sans particularité.

#### **5.7-Examen neurologique :**

Sans particularité.

-le reste de l'examen clinique est sans particularité.

### **6. Conclusion clinique :**

Enfant de 3 ans, ayant comme antécédents une hospitalisation durant la période néonatale pour méningite, une Héli Hypertrophie gauche congénitale, et qui présente une augmentation du volume abdominal sans autres signes associées ; tout évolue dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

Chez qui l'examen trouve une hyper croissance staturo-pondérale entre (+2,+3 DS) avec à l'examen abdominale : une masse au niveau de l'hypochondre droit ferme, fixe par rapport aux 2 plans, mal limitée, avec un périmètre ombilicale PO= 57 cm, et un ombilic non déplié.

### **7. Examens complémentaires :**

#### **7.1. Bilans :**

##### **❖ NFS faite le 16/12/11 :**

Hb: 12.7 (g/dl) VGM: 64 (fl) TCMH: 32pg CCMH: 35 (g/dl)

GB: 13800(/mm<sup>3</sup>) PNN: 4140 (/mm<sup>3</sup>) Eos :3000(/mm<sup>3</sup>)

Ly: 2960 (/mm<sup>3</sup>)

Plq: 335000 (/mm<sup>3</sup>)

ASAT : 33(U/L) ALAT : 26(U/L) PAL : 380(U/L) GT : 24(U/L)

LDH : 1370(U/L)

## 7.2. Echographie abdominale faite le 16/12/11 HER :



Foie rate pancréas sans anomalie

-rein droit : processus lésionnel prenant la quasi-totalité du rein (épargnant une portion de la lèvre antérieure du sinus et du pôle inférieur) mesurant 140x100x90mm de contours polylobés réguliers, tissulaire hypoéchogène finement hétérogène avec quelques dilatations des cavités calicelles.

-rein gauche mesure 100x42 mm mal différencié (corticale d'échogénéicité punctiforme avec présence d'un nodule cortical polaire supérieur à développement exorénal de 2cm de diamètre).

Présence d'adénopathies du hile rénal droit. Absence d'épanchement intra péritonéal.

### **Conclusion : néphroblastomatose bilatérale**

## 7.3. TDM abdominale faite le 20/12/11 :

-Volumineuse masse rénal droite mesurant 66x87mm, comportant de multiples nodules hypo denses désorganisant les cavités excrétrices.

Le parenchyme résiduel est le siège aussi d'un nodule hypo dense de 15mm.

Il existe de multiples adénopathies autour du pédicule rénal droit, la plus grosse mesurant 26mm.

-le rein gauche est le siège d'un nodule hypo dense médio rénal à développement exorénal, mesurant 17x20 mm

**Conclusion : aspect évocateur d'un néphroblastome sur néphroblastomatose bilatérale accompagné d'adénopathies autour du pédicule rénal droit.**

## 8. Conclusion :

Un néphroblastome bilatéral sur un fond de néphroblastomatose survenant sur une malformation congénitale à type d'une hémi hypertrophie gauche isolée ( la patiente n' a pas bénéficié d'une consultation de génétique médicale).

## 9. Traitement :

### 9.1. Chimiothérapie pré opératoire :

La chimiothérapie préopératoire sera prolongée afin d'obtenir une réduction tumorale maximale. Elle a bénéficié de plusieurs cycles d' un mois avec un contrôle après la fin de chaque cycle.

#### 9.1.1 Premier cycle d'un mois de chimiothérapie :

Une chimiothérapie préopératoire a été administrée selon le protocole GFA Nephro 2005. Elle a reçu des cures à base de : vincristine (VCR) et actinomycine D (ACT D).



|       | S1       | S2       | S3       | S4       |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| Dates | 16/12/11 | 23/12/11 | 30/12/11 | 06/01/12 |

#### ➤ Contrôle après S4 :

❖ **Echographie abdominale de contrôle faite le 12/01/12 :**



Rein droit : augmenté de taille, siège de deux processus lésionnel, l'un polaire supérieure tissulaire échogène hétérogène bien limitée mesurant 90x70x60mm et l'autre polaire inférieure kystique qui renferme un bourgeon endoluminal et mesure 22x14x18mm.



Rein gauche : mal différencié avec des hyper échogénéités punctiformes éparses, siège d'un nodule kystique polaire supérieur de 12mm.

Absence d'adénopathies profondes et d'épanchement intra péritonéal.

**Conclusion : discrète réduction tumorale du néphroblastomatose bilatérale**

La décision était de continuer encore 1 mois de chimiothérapie préopératoire avec contrôle.

***9.1.2. Deuxième cycle d'un mois de chimiothérapie:***

Ella a reçu des cures à base de : vincristine (VCR) et actinomycine D (ACT D).

ACT D 45  $\gamma$ /kg



VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>



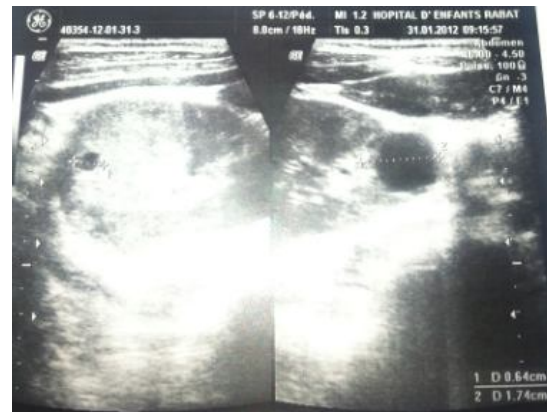
Semaines



|       | S5       | S6       | S7       | S8       |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| Dates | 13/01/12 | 21/01/12 | 27/01/12 | 03/02/12 |

➤ **Contrôle après S8 :**

❖ **Echographie abdominale de contrôle faite le 31/01/12 :**

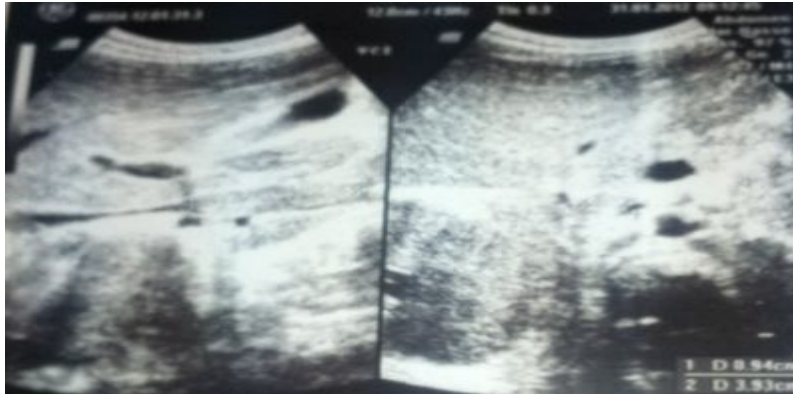


Rein droit : augmenté de taille, siège de trois processus lésionnels :

- Polaire sup tissulaire échogène hétérogène mesurant 76x78x57mm
- médio sinusal nouvellement apparu de nature kystique mesurant 7mm
- polaire inférieur kystique mesurant 17mm.



Rein gauche : mal différencié avec des hyper échogénéités punctiformes éparses, avec persistance d'un nodule kystique polaire supérieur de 11mm.



Veine cave inférieure retro hépatique et la veine rénale droite siègent d'un processus échogène en rapport avec une thrombose veineuse étendu sur 39 mm pour la VCI.

Adénopathie retro cave de 9mm

**Conclusion : discrète diminution des deux processus lésionnels du rein droit avec apparition d'une nouvelle lésion kystique et d'une thrombose de la VCI et la veine rénale. Aspect stationnaire du rein gauche**

❖ **TDM abdominale de contrôle faite le 15/02/12 :**

Volumineuse masse rénal droite de densité tissulaire prenant le contraste mesurant 92x65x56mm avec des formations nodulaires pédiculaires rénales, la plus volumineuse se rehaussant de façon franche et hétérogène par le contraste mesurant 20x15mm.

Un nodule hypo dense polaire inférieur et antérieur de 15mm.

Rein gauche mesure 96x43.5mm, siège d'un nodule médio rénal antérieur à développement exo rénal de 10mm.

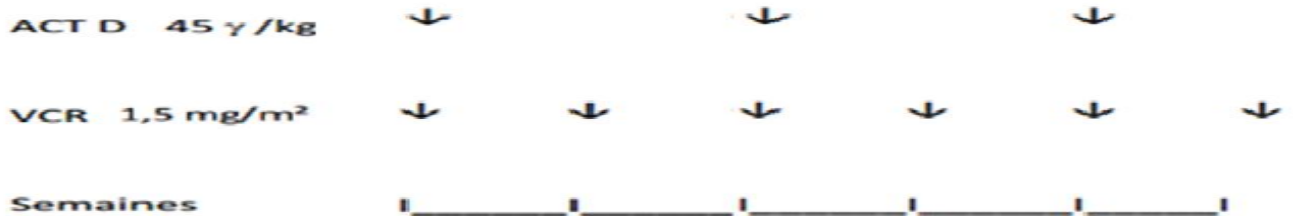
Rate mesure 78x42mm de contours réguliers homogène

**Conclusion : néphroblastome bilatérale sur néphroblastomatose avec réduction du volume du processus tumoral du rein droit et du nodule rénal gauche.**

Malgré la réduction tumorale, il reste des nodules bilatéraux, donc la décision était de continuer encore 1 mois de chimiothérapie préopératoire avec contrôle.

### 9.1.3. Troisième cycle d'un mois de chimiothérapie:

Ella a reçu des cures à base de : vincristine (VCR) et actinomycine D (ACT D).



|       | S9       | S10      | S11      | S12      | S13      | S14      |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Dates | 10/02/12 | 22/02/12 | 29/02/12 | 07/03/12 | 14/03/12 | 21/03/12 |

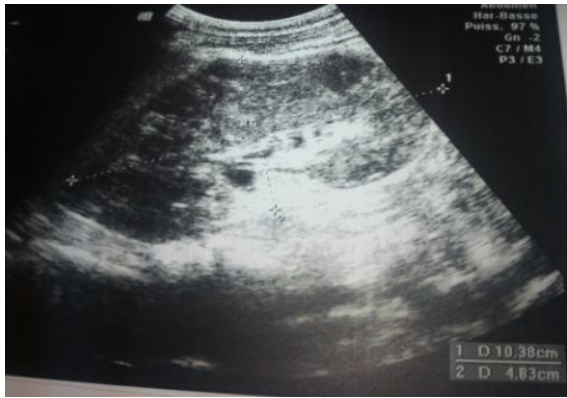
#### ➤ Contrôle après S13 :

#### ❖ Echographie abdominale de contrôle faite le 15/03/12 :



**Rein droit :** augmenté de taille, siège de trois processus lésionnels :

- Polaire supérieur : tissulaire échogène mesurant 81x35x75mm
- médio sinusal : kystique mesurant 6mm
- polaire inférieur : kystique mesurant 19x16mm avec une végétation pariétale nouvellement apparue.



**Rein gauche** : mal différencié avec des hyper échogénéités punctiformes éparses, avec persistance d'un nodule kystique polaire supérieur de 15x6mm.

Veine cave inférieur retro hépatique et la veine rénale droite siègent d'une thrombose veineuse étendue sur 40 mm

Adénopathie retro cave de 9mm

**Conclusion** : aspect échographique stationnaire en dehors de l'apparition d'une composante tissulaire sous forme d'une végétation au niveau de la lésion kystique polaire inférieur du rein droit.

Vu le volume tumorale stationnaire du néphroblastome bilatéral, la décision était de rajouter un dernier mois de chimiothérapie préopératoire contenant une nouvelle cure d'adriamycine selon le protocole suivant.

**9.1.4. Quatrième cycle d'un mois de chimiothérapie:**

Ella a reçu des cures à base de : vincristine (VCR), actinomycine D (ACT D) et adriamycine (ADRIA).

|          |                       |   |   |   |   |
|----------|-----------------------|---|---|---|---|
| ACT D    | 45 $\gamma$ /kg       | ↓ |   | ↓ |   |
| VCR      | 1,5 mg/m <sup>2</sup> | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| ADRIA    | 50 mg/m <sup>2</sup>  | ↓ |   |   | ↓ |
| Semaines |                       |   |   |   |   |

|       | S15      | S16      | S17      | S18      |
|-------|----------|----------|----------|----------|
| Dates | 29/03/12 | 04/04/12 | 23/04/12 | 30/04/12 |

➤ Contrôle après S16 :

❖ Echographie abdominale de contrôle faite le 18/04/12 :



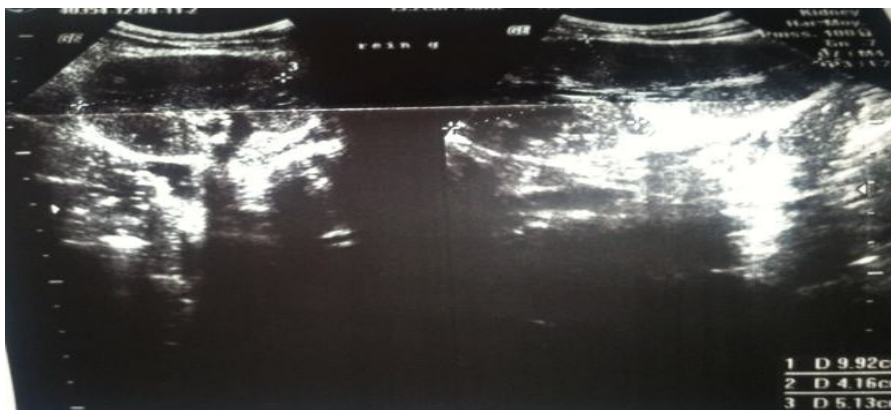
**Rein droit** : siège de trois processus lésionnels :

-Polaire supérieur à double composante kystique et tissulaire mesurant 37.9mm de grand axe

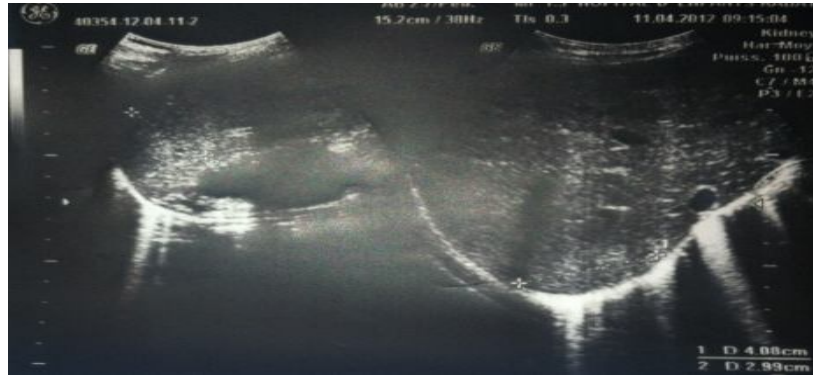
-médio rénal échogène mesurant 46.6mm de grand axe

-polaire inférieur kystique mesurant 16.9x1.mm contenant un bourgeon endoluminal finement cloisonné de 5.6mm.

Plusieurs adénopathies du hile rénal droit infra centimétrique ; la plus volumineuse 6mm.



Rein gauche de contours réguliers discrètement échogène.



Foie de taille normale de contours réguliers, d'écho structure hétérogène, siège de multiples plages hyperéchogènes mal limitées confluentes éparse plus marquées du côté droit.



A noter plusieurs petits foyers alvéolaires sous pleuraux sans participation pleurale avec présence d'un nodule hypoéchogène mesurant 17mm de grand axe lobaire supérieure gauche peuvent être en rapport avec une localisation secondaire.

**Conclusion : -Trois processus rénaux droits**

**-Plages hyperéchogènes hépatiques : post chimio ou tr perfusion**

**-Foyers alvéolaires pulmonaires : probable localisation secondaire**

**❖ TDM abdominale de contrôle faite le 09/05/12 :**

Volumineuse masse rénal droite de densité tissulaire prenant le contraste mesurant 82x55x50mm avec formations nodulaires centimétriques et infra centimétriques pédiculaires rénales droites.

Un nodule hypo dense polaire inférieur et antérieur de 18x20mm.

Rein gauche mesure 100x50mm. Absence de processus lésionnel rénal gauche actuellement décelable.

**Conclusion : par rapport à l'examen du 15/02/12 :**

**Résorption du petit nodule médio rénal antérieur gauche**

**Réduction du volume de l'ordre de 35% du processus lésionnel occupant les deux tiers supérieurs du rein droit.**

### **9.2. Chirurgie le 22/05/12 :**

Compte rendu opératoire du service de chirurgie pédiatrique A opérée par Pr Kisra.

Incision trans sus ombilical bisous costale large

Section musculo aponévrotique et ouverture du péritoine.

1<sup>er</sup> temps : dissection et réclinaison du fascia du Toldt droit avec décollement colique exposant la loge rénale droite.

L'exploration trouve un rein augmenté de taille siège d'une tumeur à composante dure et kystique avec une épaisse capsule blanche non envahie.

Dissection de la tumeur par rapport à ses adhérences postérieurs pariétales de façon aisée.

Dissection en haut par rapport à la loge surrénalienne qui est laissée en place.

En bas repérage et dissection de l'uretère qui est sectionné le plus bas possible.

En dedans dissection facile par rapport au duodénum-pancréas

Au niveau de la région hilaire, ligature section de plusieurs veines tumorales, de gros calibre qui se jettent directement dans la VCI.

Contrôle de la veine rénale qui est de gros calibre complètement thrombosée de trajet court

Exposition de la VCI sus et sous rénale qui est clampée.

Ligature section de la veine rénale droit complétant la néphro-urétérectomie droite élargie à la graisse péri-rénale.

Cavotomie en regard du confluent cavo-rénale droit, la paroi de la VCI à ce niveau est infiltrée et épaissie sans thrombus flottant.

Réparation de la veinotomie par un surjet au vicryl 5/0 et vérification de son étanchéité

2eme temps : Exposition de la loge rénale gauche par dissection et réclinaison du fascia du Toldt gauche.

Le rein est de bon calibre, siège sur sa face externe d'une tumeur plané de 1cm de diamètre.

Tumorectomie cuneiforme passant à 3mm dans le parenchyme sain

Le reste du parenchyme ne présente pas d'anomalies à la palpation

Fermeture de la tranche de section par des points en X hémostatique par du vicryl 2/0

Prélèvement d'ADP à droite latéro-cave à gauche latéro-aortique

Vérification de l'aspect d'hémostase et toilette des deux loges rénales avec drainage par 2 sondes de redon.

F.P.P.P.

NB. L'aspect du foie est remanié verdâtre

Néphroblastome bilatéral stade V

### **9.3. Anatomie-pathologique de la pièce :**

Néphroblastome biphasique stade III de la SIOP 2001 avec thrombose de la veine rénale

Limite pathologique.

Foyers de néphroblastomatose.

### **9.4. Traitement post opératoire :**

#### ***9.4.1. Chimiothérapie post opératoire :***

Elle a bénéficié de 27 séances de chimiothérapie post opératoire toujours selon le protocole GFA néphro 2005 d'un néphroblastome bilatéral sur un fond de néphroblastomatose stade III.



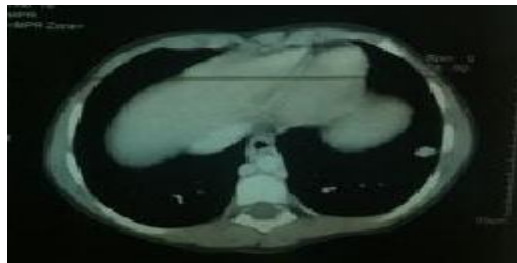
## 10. Evolution après traitement :

Des contrôles cliniques, biologiques et radiologiques ont été faits chaque mois pendant 3 mois puis chaque 3 mois montrant une hépatomégalie hétérogène avec un bilan hépatique augmenté, une néphromégalie gauche compensatrice et une splénomégalie homogène.

-Une biopsie hépatique faite le 17/11/13 : aspect morphologique évocateur d'une **maladie veino-occlusive du foie** avec quelques lésions séquellaires probablement post chimio et radiothérapies. Absence de lésion tumorale.

- la suspicion d'une localisation pulmonaire secondaire par :

❖ TDM abdominale le 23/04/14 :



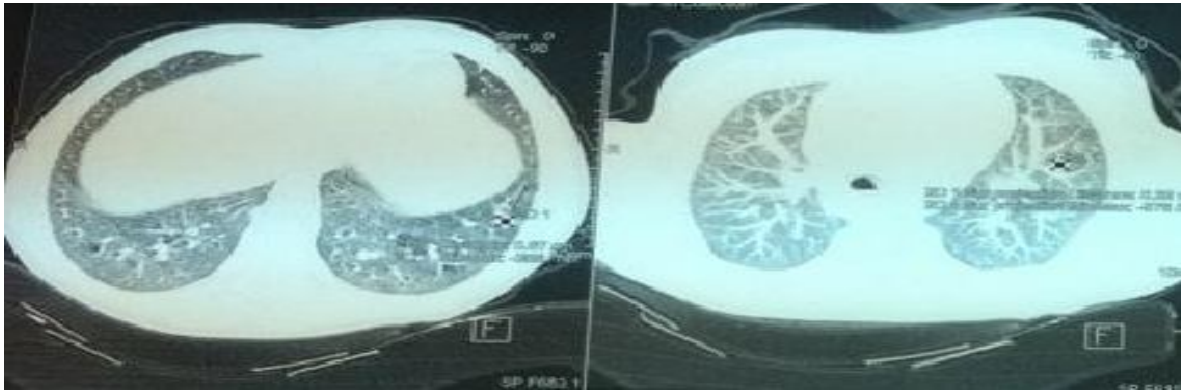
un nodule pulmonaire pleuro latéro-basal gauche à contours lisses d'allure secondaire.

❖ Radiographie thoracique de face le 02/06/14 :



Présence d'opacité micronodulaire bilatérale

❖ TDM thoracique le 03/06/14 :



Nodule du segment ventral du lobe supérieur gauche de 3mm. Nodule latéro basal du lobe inférieur gauche mesurant 7mm. Deux foyers d'emphysème centro lobulaires du segment apical LIG et segment dorsal du LSG.

Absence d'adénopathie médiastinale. Absence d'épanchement pleuro péricardique.

Conclusion : nodule parenchymateux à surveiller. **Une localisation secondaire ne peut pas être écarté vu le contexte clinique.**

**Mais la surveillance radiologique a montré la disparition des signes suspects. La patiente est en rémission complète.**

# ***DISCUSSION***



## V. DISCUSSION

### A. Epidémie :

#### 1. Néphroblastome (9, 10, 11, 12,16)

Quoique peu fréquents (1 % des cancers), les cancers restent la deuxième cause de mortalité chez les enfants de 1 à 15 ans dans les pays développés.

Les tumeurs rénales représentent environ 5 à 8% de l'ensemble des cancers chez l'enfant.

La tumeur de WILMS, ou néphroblastome, est la tumeur rénale la plus fréquente chez l'enfant (90%).

Son incidence varie de 7 à 10 cas/an/millions d'habitants.

Ce nombre de nouveaux cas de néphroblastome est plus faible dans les populations d'Asie comme le Japon, l'Inde ou Singapour mais aussi chez les migrants de même origine ethnique. Il est plus fort en Scandinavie et chez tous les enfants originaires d'Afrique noire, d'Amérique du Nord et du Brésil.

Sa prévalence varie de 3 à 10 cas/an/millions d'habitants (1 cas pour 10 000 naissances).

L'âge de survenue se situe entre 1 et 5 ans avec un maximum de fréquence à 3 ans et demi, les formes du nourrisson de moins d'un an et du grand enfant de plus de 7 ans sont rares, respectivement de 15% et de 2%.

Les formes congénitales à découverte néonatale sont très rares et les découvertes anténatales sont exceptionnelles. L'atteinte de l'adulte peut se voir mais exceptionnelle.

Le sex-ratio masculin/féminin révèle un léger excès chez les filles : 0.89/1.

Les tumeurs unilatérales représentent 93% des cas, parmi lesquelles 89% sont uniques, alors que 11% sont multicentriques.

Les tumeurs bilatérales représentent 4 à 7% des cas.

Une association plus fréquente que ne le voudrait le hasard entre les malformations congénitales et le néphroblastome qui est estimée à 10%, soit isolées, soit sous forme d'un syndrome malformatif (2%).

## **2. Malformations congénitales (12)**

**Certaines anomalies sont plus fréquemment retrouvées associées à un néphroblastome.**

On retrouve :

- L'aniridie (une malformation congénitale caractérisée par l'absence totale ou partielle de l'iris) est présente dans 1,1% des néphroblastomes. Environ 33% des enfants aniridiques développent un néphroblastome.
- Des malformations génito-urinaires, associées à 4,5% des néphroblastomes, qu'il s'agisse de cryptorchidie, d'hypospadias, de duplication rénale, de rein en fer à cheval ou d'ambiguïté sexuelle de degré variable.
- L'hémi-hypertrophie d'un segment corporel ou d'un hémicorps entier, est observée dans 2% des cas de néphroblastome. L'HH est plus souvent associée à une tumeur bilatérale qu'à une tumeur unilatérale. BRESLOW comme d'autres, signale une prépondérance féminine dans cette association. En général, elle est détectable à la naissance mais parfois ne l'est que plus tardivement ; JANIK (103) signale sa reconnaissance après celle de la tumeur.

**Dans notre cas, il s'agit d'une fille âgée de 3ans avec une tumeur bilatérale.**

• D'autres anomalies plus rares ont aussi été signalées comme la microcéphalie, le retard mental, le cartilage mou et mal ourlé de l'oreille, la cataracte congénitale, les nævi pigmentaires ou vasculaires et des anomalies cardiaques septales.

### 3. Formes syndromiques du néphroblastome

Tableau 2 (10). Syndromes poly malformatifs de prédisposition au néphroblastome

| Syndrome                                       | Mode d'hérédité            | Gène          | Chr       | Caractéristiques cliniques   | Tumeurs associées                                     | Fréquence des tumeurs |
|--|----------------------------|---------------|-----------|--|---|-----------------------|
| <i>Syndromes avec croissance excessive</i>     |                            |               |           |  |   |                       |
| Beckwith-Wiedemann                             | Région soumise à empreinte | WT2           | 11p15.5   | Croissance excessive, hémihypertrophie, macroglossie                         | Néphroblastome  | 10 %                  |
| Sotos  | AD                         | NSD1          | 5q35      | Avance staturale, macrocéphalie, retard mental, dysmorphie                   | Téatome sacrococcygien, neuroblastome, leucémie       |                       |
| <i>Syndromes avec retard de croissance</i>     |                            |               |           |  |   |                       |
| Mulibrey                                       | AD                         | TRIM37        | 17q22-q23 | Retard de croissance anté et postnatal, hydrocéphalie, dysmorphie            | Néphroblastome  |                       |
| <i>Syndromes avec anomalies chromosomiques</i> |                            |               |           |  |   |                       |
| Trisomie 8                                     |                            |               | ?         | Retard mental, dysmorphie, anomalies oculaires, malformation osseuses        | Néphroblastome, leucémie                              |                       |
| Trisomie 13                                    |                            |               | ?         | Retard mental, dysmorphie, microphthalmie, fente labiopalatine, polydactylie | Néphroblastome, leucémie, neuroblastome               |                       |
| Trisomie 18                                    |                            |               | ?         | Retard mental, dysmorphie, microcéphalie, microrétrognathie                  | Néphroblastome, hépatoblastome                        |                       |
| Del 2q37                                       | AD                         |               | 2q37      | Dysmorphie, retard mental, anomalies des extrémités                          | Tumeur de Wilms                                       |                       |
| <i>Syndromes avec cassures chromosomiques</i>  |                            |               |           |  |   |                       |
| Simpson-Golabi                                 | RLX                        | GPC3          | Xq26      | Avance staturale, macroglossie, anomalies rénales, dysmorphie,               | Néphroblastome, neuroblastome                         | 10 %                  |
| Fanconi  | AD, RLX                    | 13 gènes FANC | 16q24.3   | Petite taille, microcéphalie, anomalies axe radial, insuffisance médullaire  | Leucémie, néphroblastome, neuroblastome, ostéosarcome |                       |
| Bloom  | AD                         | RECQL3        | 15q26.1   | Retard de croissance,  | Leucémie, lymphome,                                   |                       |
| Silver Russell                                 | ?                          | ?             | ?         | Retard de croissance anté- et postnatal, dysmorphie, asymétrie corporelle    | néphroblastome, craniopharyngiome                     |                       |
| <i>Autres syndromes</i>                        |                            |               |           |  |   |                       |
| WAGR   | AD                         | Délétion      | 11p13     | Aniridie, malformation urogénitale, retard mental                            | Néphroblastome  | > 30 %                |
| Denys-Drash                                    | AD                         | WT1           | 11p13     | Néphropathie, pseudohermaphrodisme masculin                                  | Néphroblastome  | > 90 %                |
| Frasier  | AD                         | WT1           | 11p13     | Insuffisance rénale, dysgénésie gonadique                                    | Gonadoblastome, néphroblastome                        | 10 %                  |

AD : autosomique dominant ; RLX : récessif lié à l'X ; AR : autosomique récessif ; Chr : chromosome.

Nous allons mettre en évidence les données de la littérature à propos de neuf syndromes les plus fréquents : WAGR, SDD, SF, SBW, SGB, Sotos, Bloom, Perlman et Li-fraumeni.

**a. Syndrome de WAGR :(22,23)**

La prévalence du syndrome WAGR varie de 1 à 500 000 jusqu'à un million de personnes.

Breslow et al. rapporte que le diagnostic chez les enfants présentant une aniridie ou autres facteurs, se fait à un âge plutôt que l'âge moyen (médiane: 17-27 mois vs 38 mois), avec une prédominance masculine.

**Dans notre cas, il s'agit d'un garçon âgé de 21 mois.**

Environ 7 sur 1000 cas de tumeur de Wilms peuvent être attribués au syndrome WAGR. Chez les patients atteints du syndrome de WAGR, il y a un risque de développer une tumeur de wilms et qui a été estimée jusqu'à 45% selon l'étude des effets tardifs du groupe NWTs « the National Wilms' Tumor Study » (Breslow et al., 2000).

Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l'illustre le tableau suivant:

**Tableau 3 : Répartition des patients avec syndrome de WAGR selon l'âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur             | référence | Nombre de cas | Age moyen       | Sexe     |         |
|--------------------|-----------|---------------|-----------------|----------|---------|
|                    |           |               |                 | masculin | féminin |
| Bernard et al.     | (22)      | 54            | 19-23 mois      | 31       | 23      |
| Turleau et al.     | (23)      | 40            | 20 mois         | 24       | 16      |
| Antonio et al.     | (24)      | 1             | 19 mois         | 1        |         |
| Raquel et al.      | (27)      | 1             | 18 mois         |          | 1       |
| Han et al.         | (29)      | 33            | 24 mois         | 18       | 15      |
| Joan C. Han et al. | (30)      | 28            | 36 mois - 7 ans | 11       | 17      |
| Kazumoto et al.    | (17)      | 1             | 36 mois         | 1        |         |

On constate que nos données correspondent aux données de la littérature.

**b. Syndrome Denys-drash :(32,33)**

La prévalence est inconnue; au moins 150 cas ont été rapportés dans la littérature scientifique(18).

IL se classe parmi les syndromes néphrotiques congénitaux s’exprimant très précocement dans la vie de l’enfant, le plus souvent avant le 3<sup>e</sup> mois de vie. L’âge au moment de diagnostic varie entre 6 mois – 16 mois avec une légère prédominance masculine.

Le risque de développer un néphroblastome chez les sujets atteints de SDD est de 55%. Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l’illustre le tableau suivant:

**Tableau 4 : Répartition des patients atteints de SDD selon l’âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur                  | référence | Nombre de cas | Age moyen | Sexe     |         |
|-------------------------|-----------|---------------|-----------|----------|---------|
|                         |           |               |           | masculin | féminin |
| L.Y.Adonis-Koffy et al. | (32)      | 1             | 6 mois    | 1        |         |
| C.Jeanpierre et al.     | (34)      | 2             | 12 mois   | 1        | 1       |
| Hum.Genet. et al.       | (35)      | 2             | 16 mois   |          | 2       |
| F.Auber et al.          | (36)      | 4             | 16 mois   | 2        | 2       |
| F.Auber et al.          | (63)      | 15            | 9 mois    | 13       | 2       |

**c. Syndrome de Frasier :(36,38)**

Une maladie rare, environ 50 cas ont été décrits dans la littérature scientifique (18). Un syndrome caractérisé par un pseudohermaphrodisme masculin et une atteinte rénale avec un début souvent plus tardif que dans le syndrome de Denys-Drash (entre 3 ans et 17 ans) et une nette prédominance féminine. Le risque tumoral est de 10%.

Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l’illustre le tableau suivant:

**Tableau 5 : Répartition des patients atteints de SF selon l'âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur          | référence | Nombre de cas | Age médian | sexe     |         |
|-----------------|-----------|---------------|------------|----------|---------|
|                 |           |               |            | masculin | féminin |
| Auber et al.    | (36)      | 1             | 3 ans      | 1        |         |
| Saylan et al.   | (39)      | 1             | 7 ans      |          | 1       |
| Nicholas et al. | (40)      | 1             | 13 ans     |          | 1       |
| Minna et al.    | (41)      | 1             | 16 ans     |          | 1       |
| Joseph et al.   | (42)      | 1             | 17 ans     |          | 1       |

***d. Syndrome de Beckwith-Wiedemann : (43,44,45,46,47)***

La prévalence à la naissance est de 2,3 /100000 (18). La condition peut effectivement être plus commune que cette estimation parce que certaines personnes présentant des symptômes légers ou inhabituels ne sont jamais diagnostiquées.

Il peut s'accompagner (10% des cas) de tumeurs pédiatriques : tumeurs de Wilms (à un âge médian de 3,5 ans), corticosurrénales, rhabdomyosarcomes, neuroblastomes et hépatoblastomes.

Elle touche aussi bien les garçons et les filles excepté les jumeaux monozygotes (prédominance de filles).

Les enfants atteints de SBW ont un risque accru d'une tumeur de Wilms bilatérale et métachrone par rapport à la population générale.

**Dans notre cas, il s'agit d'une fille âgée de 2ans et 6 mois avec une forme bilatérale du néphroblastome sur néphroblastomatose.**

Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l'illustre le tableau suivant:

**Tableau 6: Répartition des patients avec SBW selon l'âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur           | référence | Nombre de cas | Age médian | sexe     |         |
|------------------|-----------|---------------|------------|----------|---------|
|                  |           |               |            | masculin | féminin |
| Elizabeth et al. | (45)      | 8             | 22 mois    | 4        | 4       |
| Alicia et al.    | (46)      | 1             | 3 ans      | 1        |         |

On constate que nos données correspondent aux données de la littérature.

***e. Syndrome de Simpson -Golabi -Behmel :(48,49)***

Il existe 2 types de SSGB : type1 est une forme atténuée dont 120 cas ont été décrit dans la littérature, type2 est une forme plus grave décrit chez 4 cousins maternels dans une seule famille (18). Le risque tumoral est de 10%.

L'âge moyen au diagnostic entre 6 mois-22 mois et une prédominance masculine

Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l'illustre le tableau suivant:

**Tableau 7: Répartition des patients atteints de SGB selon l'âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur         | Référence | Nombre de cas | Age moyen | sexe     |         |
|----------------|-----------|---------------|-----------|----------|---------|
|                |           |               |           | masculin | féminin |
| Rabah et al.   | (48)      | 1             | 7 mois    | 1        |         |
| Gaetano et al. | (49)      | 1             | 16 mois   | 1        |         |

***f. Syndrome de Sotos : (47)***

La prévalence estimée à la naissance est de 0,3/100000 (18).

L'âge moyen au diagnostic entre 2ans – 7ans et pas de prédominance de sexe.

Avec un risque légèrement accru (de 2,2% ou <3%) de développer des tumeurs telles que tumeur de Wilms, tératome sacro coccygien, neuroblastome, gangliome présacrée,

leucémie lymphoblastique aiguë, un cancer du poumon à grandes cellules, carcinome hépatocellulaire, fibrome cardiaque / de l'ovaire, et tumeur des cellules germinales.

Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l'illustre le tableau suivant:

**Tableau 8: Répartition des patients sotos selon l'âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur       | Référence | Nombre de cas | Age médian   | sexe     |         |
|--------------|-----------|---------------|--------------|----------|---------|
|              |           |               |              | masculin | féminin |
| Fabry et al. | (53)      | 2             | 5 ans        | 2        |         |
| Cambiou      | (64)      | 4             | 3ans et demi | 1        | 3       |

***g. Syndrome de Bloom :***

Une affection très rare dans la plupart des populations, et sa fréquence globale est inconnue. Son incidence calculée est de un sur 10 836 000 au Japon, un sur 6 331 000 aux États-Unis, un sur 2 395 000 en Hollande, et est estimée à environ un sur 50 000 dans la population juive ashkénaze du fait d'un effet fondateur. Environ un tiers des personnes atteintes du syndrome de Bloom sont de descendance juive ashkénaze. Au total, 265 cas décrits dans la littérature (18).L'âge moyen au diagnostic entre 3ans – 8ans avec une prédominance masculine

Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l'illustre le tableau suivant:

**Tableau 9: Répartition des patients avec Sd bloom selon l'âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur         | Référence | Nombre de cas | Age médian    | Sexe     |         |
|----------------|-----------|---------------|---------------|----------|---------|
|                |           |               |               | masculin | féminin |
| Berger et al.  | (58)      | 1             | 4 ans         | 1        |         |
| Cairney et al. |           | 3             | 8 ans         | 3        |         |
| German J.      | (65)      | 2             | 5 ans et demi | 2        |         |

### *h. Syndrome de Perlman :*

A ce jour, environ 30 cas ont été publiés dans la littérature (18).

La tumeur est diagnostiquée à un âge plus précoce chez ces personnes (moins de 2 ans) par rapport à des cas sporadiques (3-4 ans), et il y a une fréquence élevée de tumeurs bilatérales (55%). L'examen histologique des reins chez les enfants atteints du syndrome de Perlman montre une néphroblastomatose fréquentes, ce qui est une lésion précurseur de la tumeur de Wilms (résumé par Astuti et al., 2012)(14). Bien que les deux sexes sont concernés, le sex-ratio est 2M: 1F. Il est associé à un risque élevé de tumeur de Wilms, avec une incidence de 64% chez les nourrissons.

Ces résultats sont comparés avec les données de la littérature comme l'illustre le tableau suivant:

**Tableau 10: Répartition des patients atteints de Sd perlmann selon l'âge et le sexe dans les séries publiées.**

| Auteur           | Référence | Nombre de cas | Age médian | sexe     |         |
|------------------|-----------|---------------|------------|----------|---------|
|                  |           |               |            | masculin | féminin |
| Piccione et al . | (66)      | 7             | 18 mois    | 5        | 2       |

### *i. Syndrome de Li-Fraumeni :*

La prévalence exacte de Li-Fraumeni est inconnue. Presque 400 personnes provenant de 64 familles sont atteints. (18).

## **B. Génétique**

### **1. Néphroblastome**

#### **Formes familiales: (9,12)**

Les néphroblastomes familiaux sont très rares (moins de 1% des cas). Des gènes de prédisposition familiale au néphroblastome, FWT1 (17q12-q21) et FWT2 (19q13.4), ont été mis en évidence.

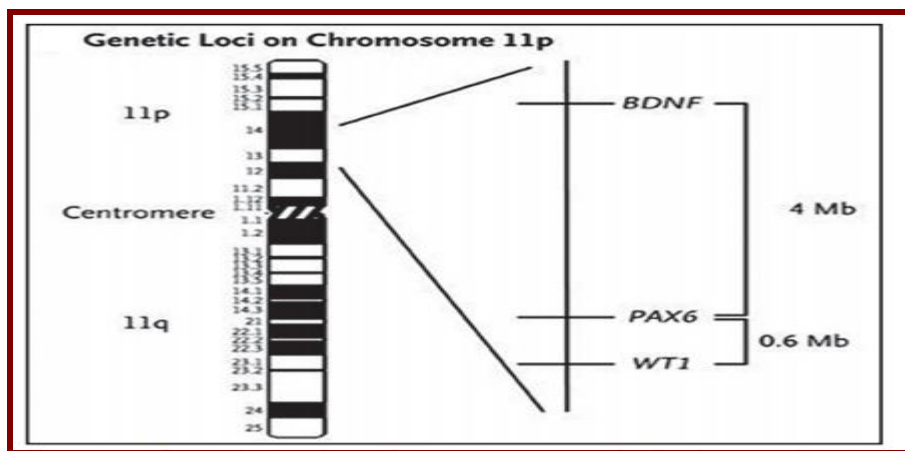
## **Formes sporadiques: (20)**

Les néphroblastomes sont, dans plus de 90% des cas, sporadiques. Les études cytogénétiques ont permis d'identifier plusieurs régions impliquées dans sa genèse (par perte d'allèles), dont essentiellement : 11p13 (gène WT1), 11p15.5 (WT2), 16q22-q23, 1p, 1q, 17p13.

## **2. Formes syndromiques du néphroblastome**

### ***a. Syndrome de WAGR :***

Ce syndrome est souvent sporadique, les formes familiales sont très exceptionnelles.



**Figure 23 (29). Les gènes contenus dans le loci du chromosome 11p chez les patients atteints de syndrome de WAGR dont les délétions résultent d'une haplo-insuffisance des gènes WT1 et PAX6. Le BDNF est situé à environ 4 Mb de la région télomérique du PAX6.**

**•une délétion constitutionnelle de la bande 13 du bras court d'un des chromosomes 11 :11p13 (21, 22, 23,24 ,25)**

La délétion 11p13 emportant les gènes ; PAX6 : gène du développement oculaire (Ton et al., 1991) et WT1 : gène suppresseur de la tumeur (Call et al, 1990; Gessler et al, 1990).

Par conséquent, WAGR est défini comme un syndrome des gènes contigus, le phénotype est attribué à la perte de différents gènes physiquement contigus sur la région chromosomique délétère : la distance entre WT1 et PAX6 est de 600Kb.

Le gène PAX6 code pour un régulateur de transcription impliqué dans le processus de formation du globe oculaire ; caractérisé par la présence d'un domaine paire (PD), capable de se lier à l'ADN par deux motifs hélice-tour-hélice, et par la présence d'un second domaine de liaison à l'ADN, un homéodomaine (HD). (26,27)

Une haplo-insuffisance (perte de fonction d'un seul allèle) de gènes contigus incluant le PAX6 par délétion (dans le syndrome de WAGR) ou par mutation dans les formes isolées est responsable de l'aniridie.

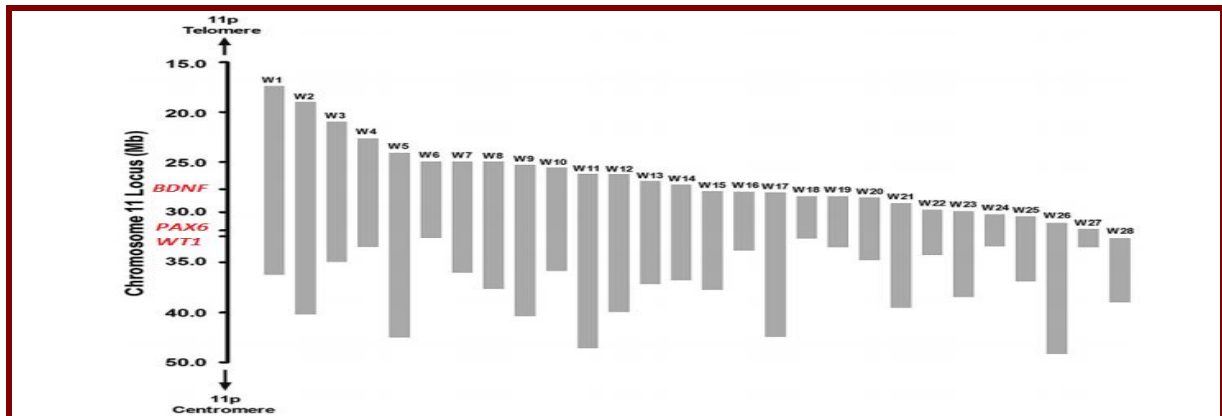
Le gène WT1, en plus d'être un gène suppresseur de la tumeur, il a un profil d'expression spécifique dans la différenciation métanéphrique des cellules souches et fonctionne comme un facteur de transcription essentiel au développement rénal et gonadique normal.

Une délétion hétérozygote est responsable du néphroblastome (ou tumeur de wilms) et des anomalies génito-urinaires. Une haplo-insuffisance peut être la cause dans de très rares cas.

**• Une délétion de la bande 14 du bras court du chromosome 11 :11p14.1 (28,29,30)**

Comportant le gène BDNF (brain derived neurotrophic factor) qui est une protéine homodimérique de 27 kDa situé à 4 Mo du gène PAX6. Une haplo-insuffisance est associée à l'élaboration de l'obésité infantile et réduit la sensibilité à la douleur chez plus de 50% des sujets atteints de syndrome de WAGR, d'où son rôle dans l'homéostasie de l'énergie humaine et de la nociception ( Han et al. , 2008). Après le BDNF est défini comme un important régulateur du développement du système nerveux central et de la plasticité synaptique et un facteur de modulation pour les déficiences les plus graves dans le comportement adaptative et le fonctionnement cognitif, par conséquent sera responsable des troubles cognitifs plus sévères chez les sujet atteints de syndrome de WAGR.

Une étude a été faite dans la littérature à propos de 28 sujets atteints de syndrome WAGR :



**Figure 24. (30) les délétions du chromosome 11p13 chez les sujets atteints de syndrome de WAGR, en utilisant l'hybridation génomique comparative de haute résolution à l'aide des oligonucléotides, qui sont représentées pour chaque sujet par des barres grises. Les délétions hétérozygotes de WT1, PAX6 et BDNF. Cette dernière a été retrouvée dans environ 50% des sujets.**

### **Dans notre cas l'étude cytogénétique montre une micro délétion 11p13**

#### ***b. Syndrome de Denys-Drash : (21, 31, 32, 33, 34, 35,36)***

Le plus souvent sporadique, bien que sa survenue chez deux enfants de la même fratrie ait été rapportée; due à la mutation du gène WT1 situé sur le chromosome 11p13 impliqué dans la morphogenèse des organes génitaux externes et du rein.

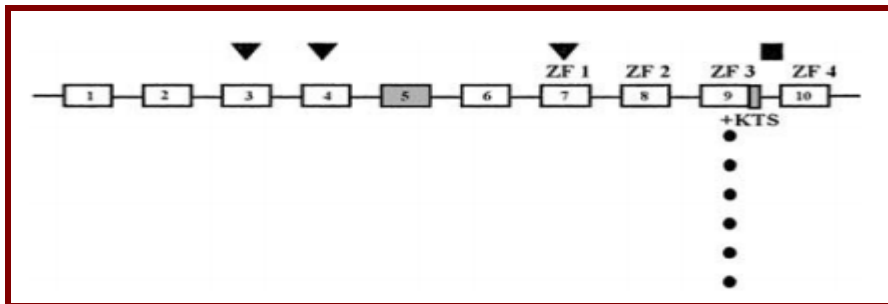
Le SDD est la conséquence de mutations germinales hétérozygotes du gène WT1 (Wilm's tumor gène), essentiellement dans les exons 8 et 9 (Figure 25).

Ce gène possède dix exons, les exons 1 à 6 codent pour une région riche en proline et en glutamine impliquée dans la régulation de la transcription de certains gènes, les quatre derniers exons codant pour quatre domaines en doigt de zinc, caractéristiques de motifs d'une classe de facteurs de transcription fixant l'ADN.

Le gène WT1 est capable de générer quatre acides ribonucléiques messagers (ARNm) différents par épissage alternatif. Un site d'épissage est situé dans l'exon 5 et aboutit à

l'insertion de 17 acides aminés en amont des doigts de zinc. Le deuxième site d'épissage est situé à l'extrémité de l'exon 9 et aboutit à l'insertion de trois acides aminés, lysine, thréonine et sérine (KTS) entre les doigts de zinc 3 et 4. La forme KTS+ représente 80 % des transcrits.

La plupart de ces mutations sont des mutations **faux sens** au niveau de l'exon 9 qui code pour le doigt de zinc 3 et au niveau de l'exon 8 qui code pour le doigt de zinc 2. La plupart de ces mutations affectent des acides aminés impliqués dans la chélation du zinc et dans l'interaction de la protéine WT1 avec l'ADN.



**Figure 25 (36).** Le gène WT1 de 10 exons contenant alternativement 2 régions épissées: l'exon 5 et la fin de 9. Les acides aminés codés par les exons 7 à 10 sont des régions à doigts de zinc (ZF) impliqués dans la liaison à l'ADN.

- les patients avec une insuffisance rénale terminale, une tumeur de Wilms, ou une néphrectomie bilatérale et pseudohermaphrodisme XY.

- ▼ les patients XX atteints de tumeur de Wilms isolée ou XY avec un pseudohermaphrodisme sans insuffisance rénale terminale.

- le syndrome de Frasier: insuffisance rénale terminale et pseudohermaphrodisme XY.

*c. Syndrome de Frasier : (21, 36, 38, 39,40, 42)*

Les mutations responsables du SF sont des mutations hétérozygotes du gène WT1 du chromosome 11p13, qui code pour une protéine en doigt de zinc qui a été mise en cause pour un certain nombre de troubles dans le développement urogénital.

Ces mutations sont situées dans l'intron 9 (Figure 25), site d'épissage alternatif, qui régit l'inclusion ou l'exclusion de plusieurs aminoacides (lysine, thréonine, sérine) dans la protéine.

La présence ou l'absence de ces acides définit 2 isoformes distinctes de cette protéine : KTS+ et KTS- .

Le KTS+ est nécessaire à la fois pour l'expression de la région de détermination du sexe sur la région (SRY) du chromosome Y qui est responsable du développement testiculaire normal et la production de la substance inhibitrice mullerienne (MIS) qui provoque la régression des structures mulleriennes.

Le KTS- lie préférentiellement le SF1 (facteur stéroïdogénique), un facteur essentiel dans le développement hypothalamo-hypophyso-gonadique.

Par conséquent, l'absence ou l'haploinsuffisance de l'isoforme KTS+, facteur de transcription, chez Les patients atteints de SF, empêche l'expression normale de SRY et MIS nécessaire pour le développement testiculaire normale et la régression des structures mulleriennes.

#### ***d. Syndrome de Beckwith-Wiedemann :(21,43,44,46,47)***

La plupart des cas sont sporadiques mais des formes familiales sont observées dans environ 15% des cas, en dominance autosomique, préférentiellement d'origine maternelle.

Les anomalies en cause peuvent être **chromosomiques**, impliquant le chromosome 11p (duplication, délétion, translocation, inversion), **géniques** (altération de structure d'un gène) ou **épigénétiques** (modification fonctionnelle d'un gène sans altération de sa structure). Parmi ces dernières, ce sont surtout les anomalies de la méthylation différentielle de l'ADN qui interviennent. Elles sont mises en jeu lors des phénomènes d'empreinte parentale, la méthylation d'un gène le rendant inactif et la déméthylation le rendant actif.

Ces anomalies sont parfois réparties de façon inégale, en mosaïque au sein des différents tissus, ce qui conditionne alors en partie l'expression phénotypique du syndrome.

La génétique moléculaire de l'affection concerne la région 11p15. Elle contient un large cluster de gènes impliqués dans la croissance et la prolifération tissulaire et est soumise à empreinte parentale.

Ces gènes sont organisés en deux domaines séparés, contrôlés par deux centres d’empreinte distincts (**IC1 et IC2**) qui sont deux régions méthylées différenciellement (**DMR1 et DMR2**).

Le domaine 1, en situation télomérique, contient le gène du facteur de croissance **IGF2**, physiologiquement actif sur l’allèle paternel, et le gène **H19**, actif sur l’allèle maternel et qui réprime l’expression d’IGF2 en cis.

Le domaine 2, centromérique, contient également plusieurs gènes soumis à empreinte. L’un d’eux est **KCNQ1**, actif sur l’allèle maternel ; son intron 10 contient une région méthylée différenciellement (**MDR2**), dont l’allèle paternel n’est pas méthylé, ce qui permet l’expression paternelle du transcrit **KCNQ1OT1 (ou LIT1)** ; sa méthylation maternelle bloque l’expression de **KCNQ1OT1** et active l’expression de **KCNQ1** et **CDKN1**. Ce dernier gène code pour une protéine qui régule négativement la prolifération cellulaire.

Schématiquement, les gènes exprimés sur le chromosome paternel favorisent la prolifération cellulaire, alors que ceux qui s’expriment sur le chromosome maternel la répriment.

Le SWB est donc lié soit à un défaut de contribution des gènes qui s’expriment à l’état physiologique sur l’allèle maternel soit à la surexpression des gènes qui s’expriment à l’état physiologique sur l’allèle paternel.

Ces phénomènes peuvent être secondaires à des anomalies au sein de ces deux domaines :

• **une anomalie de la région 11p15, décelée en cytogénétique (Chez 2 % des SWB) :**

Délétion, inversion ou translocation maternelle avec perte de fonction d’un gène physiologiquement exprimé, ou duplication paternelle du chromosome 11, ou disomie uniparentale paternelle du chromosome 11 en mosaïque par recombinaison postzygotique ;

• **une anomalie détectable par les techniques de biologie moléculaire :**

Isodisomie paternelle de la région 11p15 (responsable de 10 % des SWB), microdélétion du centre d’empreinte IC1 sur l’allèle maternel (entraînant un gain de

méthylation de H19), mutation inactivatrice de CDKN1, responsables selon certains de 10 % des formes sporadiques et de 70 % des formes familiales, mutation de MDR2 responsable d'une hypométhylation maternelle de KCNQ1OT1, également fréquente dans les cas familiaux ;

• **une anomalie épigénétique :**

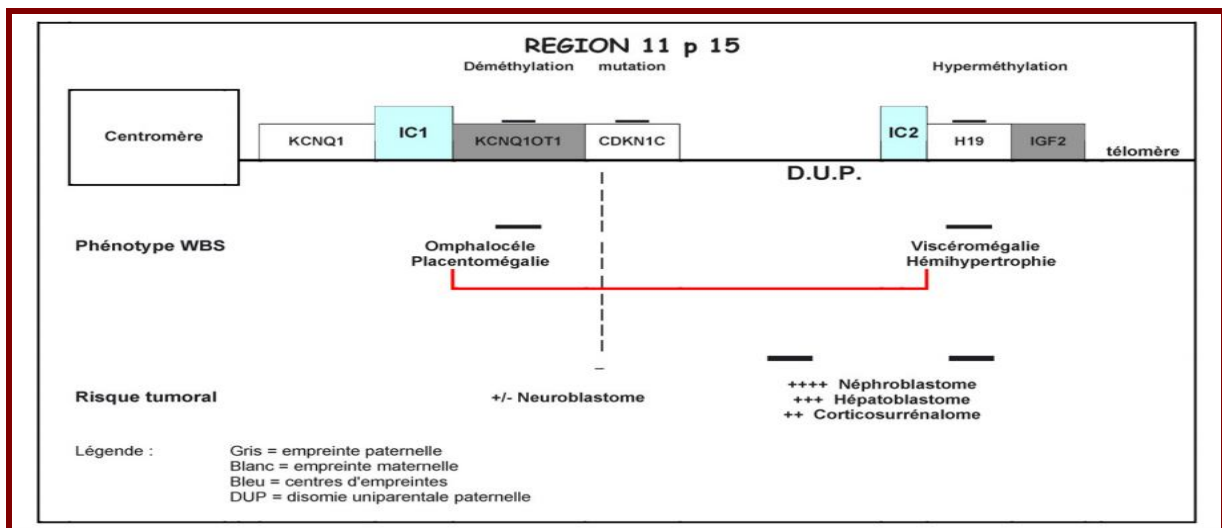
Hyperméthylation et donc perte de fonction du gène H19 maternel lors d'un événement postzygotique ou d'une épimutation (30 % des SWB), déméthylation au niveau de la région MDR2 maternelle, responsable de l'expression bi-allélique de KCNQ1OT1 (60 % des SWB)

**Relations phénotype-génotype :**

L'omphalocèle associée à une macrosomie correspondent le plus souvent à une anomalie de la région centromérique intéressant le gène KCNQ1OT1.

La disomie uniparentale paternelle et/ou l'hyperméthylation de H19 sont fréquemment associées à une hémihypertrophie, des hypoglycémies et une viscéromégalie, la néphromégalie étant constante dans l'hyperméthylation isolée du gène H19.

Ce sont ces deux derniers génotypes qui sont plus particulièrement exposés au risque de développement tumoral.



**Figure 26 (44). SBW : corrélations phénotype-génotype et le risque tumoral**

## **Dans notre cas l'étude cytogénétique montre une délétion 11p15**

### ***e. Syndrome de Simpson -Golabi -Behmel :(14)***

Le syndrome de SGB est de transmission récessive liée à l'X.

**Le type 1** est causé par un gène majeur sur le chromosome Xq26. Ce gène GPC3 (Glypicane Proteoglycanes 3) (51) est exprimé principalement dans les tissus dérivés du mésoderme qui interagit avec IGF2 (insulin-like growth factor 2) (50). Les glypicanes sont des protéoglycanes de sulfate d'héparine. Ils sont également liés à la surface cellulaire via glycosyl-phosphatidyl-inositol pour moduler l'interaction entre les facteurs de croissance et des récepteurs, et jouer un rôle dans le contrôle de la croissance cellulaire et la division cellulaire. Donc ce syndrome résulte dans la plupart des cas à une mutation ou une délétion du gène GPC3 en plus d'une duplication du gène GPC4 (47,48) qui a été récemment identifiée.

**Le type 2** a été associé à une mutation du gène CXORF5 sur le chromosome Xp22 (47).

### ***f. Syndrome de Sotos (47,52)***

La conséquence d'anomalies survenant sur le gène NSD1 (Nuclear receptor-associated Set Domain protein1), situé sur le chromosome 5q35.

Ce gène de 23 exons, code pour une protéine de 2696 acides aminés (histone-méthyl-transférase), qui contient deux domaines (SET et SAC). Ces derniers ont un rôle essentiel dans la transcription des récepteurs nucléaires.

Des mutations tronquantes (mutations sur les deux allèles) ou faux sens (mutations sur un seul allèle) et des délétions (partielles ou totales) survenant sur ce gène, sont responsables de 70 à 90% des cas de syndrome de Sotos (7 à 30% des sujets n'ont pas d'anomalies sur NSD1) (Kurotaki et al., 2002 ; Tatton-Brown et al., 2005 ; Douglas et al., 2004).

La plupart des cas avec syndrome de Sotos surviennent de novo, et de façon sporadique, même si quelques cas familiaux ont été rapportés ; la transmission est alors autosomique-dominante. Aucun cas de mosaïque germinale n'ayant été décrit ; le risque de récurrence si les parents ne sont pas atteints est très faible (<1%).

Le phénotype est le résultat d'haplo-insuffisance du gène, c'est-à-dire que la perte d'un allèle ne permet pas au gène d'assurer pleinement sa fonction. On remarque que les sujets porteurs d'une délétion ont un retard mental plus sévère, souvent sans aucune acquisition de langage et la dysmorphie faciale semble plus marquée ; ils auraient également davantage d'anomalies cardiaques (50%) que les sujets ayant des mutations sur le gène NSD1 (13%).

Cependant, la croissance excessive serait moindre pour les sujets présentant des délétions (+2.2DS) par rapport aux sujets ayant des mutations sur NSD1 (+3.3DS) (Nagai et al., 2003).

De plus, il existe une différence significative dans la fréquence d'apparition des différents types d'anomalies génétiques : le gène NSD1 chez les Japonais présenterait davantage de microdélétions (dans 50 à 70% des cas) alors que celui des Européens aurait plus de mutations (dans 80% des cas) (Tatton-Brown et al., 2005)

#### ***g. Syndrome de Bloom (58,59)***

Le syndrome de Bloom, transmis sur le mode autosomique récessif, résulte d'une mutation homozygote de BLM, locus du syndrome de Bloom, localisé sur le chromosome 15 (15q26.1).

Le gène code pour la protéine BLM de 1417 acides aminés qui appartient à la sous-famille des hélicases RecQ ; qui sont caractérisées par la présence, dans leur région centrale, d'un domaine contenant sept motifs hélicase consensus très bien conservés.

À ce jour, neuf mutations différentes du gène BLM ont été décrites dont quatre conduisent à la formation de protéines tronquées ne possédant plus de domaine hélicase consensus. Une de ces mutations, la mutation BLMash, crée un codon stop prématuré au niveau de l'exon 10 et a été retrouvée à l'état homozygote chez quatre patients non apparentés d'origine juive ashkénaze, ce qui a confirmé un effet fondateur dans cette population.

Même si l'anomalie primaire n'est pas identifiée, il résulte de cette mutation homozygote un défaut de réparation de l'ADN, se traduisant cytogénétiquement par une augmentation du taux d'échange entre chromatides sœurs et du nombre de figures quadriradiales .

#### *h. Syndrome de Perlmann (14)*

Les exons 6 et 9 du gène DIS3L2 du chromosome 2q37.1

#### *i. Syndrome de Li-Fraumeni :*

Le LFS se transmet sur le mode autosomique dominant. Une mutation germinale du gène TP53 est retrouvée dans environ 70% des familles LFS ainsi que dans certaines familles ou cas, évocateurs du syndrome, sans en remplir strictement les critères (60). Une mutation germinale du gène hCHK2 a été également décrite dans de rares familles (61).

### **C. Clinique :**

#### **1. Néphroblastome : (11,12)**

Le tableau le plus typique, retrouvé dans plus de 80% des cas, est représenté par la découverte fortuite par les parents, souvent lors du bain, ou systématique par le médecin d'un **syndrome de masse** (celle-ci est volumineuse asymptomatique à croissance très rapide 3 semaines en moyenne), chez un enfant en bonne santé.

**Dans notre série, la masse abdominale a été le mode de révélation dans les 3 cas.**

Plus rarement, dans 20 à 30% des cas, d'autres signes peuvent être associés ou révélateurs de la tumeur, à savoir :

Des **vomissements et des douleurs abdominales** par compression digestive. **Dans notre série les vomissements sont présents chez deux cas et les douleurs abdominales chez un cas.**

Très rarement, un **syndrome abdominal aigu**, secondaire à une hémorragie intratumorale importante ou à une rupture intrapéritonéale spontanée, ou à la suite d'un traumatisme abdominal, souvent minime. Il peut alors s'y associer une pâleur intense et une hyperthermie.

Une **hématurie** présente dans 20% des cas (dans les suites d'un traumatisme minime plutôt que spontané ; d'une extension tumorale dans des cavités excrétrices), **dans notre série l'hématurie est présente chez deux cas.**

Une **fièvre**, une **altération de l'état général**. **Dans notre série, elles sont présentes chez deux cas.**

Des syndromes paranéoplasiques comme une **hypertension artérielle** dans 25% des cas (secondaire à une sécrétion tumorale de rénine ou une compression de l'artère rénale par la tumeur), une hypercalcémie, une érythrocytose et la maladie de Von Willebrand.

Une **varicocèle** peut être observée en cas d'extension veineuse.

### **Examen clinique :**

L'examen abdominal doit être prudent car la tumeur est fragile. La tumeur est volumineuse, indolore, ferme, lisse, à développement antérieur, dans l'hypochondre. Elle augmente rapidement de volume, de façon évidente, à quelques jours d'intervalles.



**Figure 27 (11) .Masse de l'hypochondre gauche**

Parfois, la pression artérielle est élevée ; on peut retrouver du sang dans les urines, des signes de compression (hernie, varicocèle, œdème des membres inférieurs, circulation veineuse collatérale) et très rarement des malformations du corps que le médecin recherchera (20).

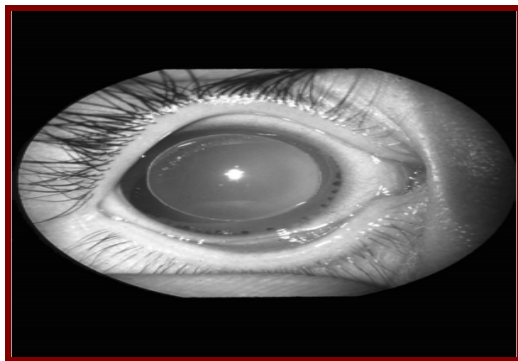
**Dans notre série, l'examen de l'abdomen a objectivé dans les 3 cas une masse lisse, ferme, indolore, à développement antérieur.**

## **2. Formes syndromiques du néphroblastome :**

### ***a. Syndrome de WAGR :(22,23)***

WAGR est un acronyme pour les mots anglais 'Wilms tumor-Aniridia--Genitourinary anomalies-mental Retardation' (tumeur de Wilms, aniridie, anomalies génito-urinaires, retard mental).

La plupart des personnes atteintes de syndrome de WAGR ont une aniridie (l'absence de l'iris) (figure 28.1). Cela peut provoquer une réduction de l'acuité visuelle et une sensibilité accrue à la lumière (photophobie) (figure 28.2). L'aniridie est généralement le premier signe apparent de syndrome de WAGR. D'autres problèmes oculaires peuvent aussi se développer, comme une cataracte, un nystagmus, une hypoplasie de la fovéa, une hypoplasie du nerf optique, un pannus de la cornée, une subluxation de la lentille, un glaucome secondaire dans 50 à 75% des cas (Traboulsi et al., 1998), une amblyopie, un strabisme, un ptosis, un blépharophimosis, des anomalies du segment antérieur, une dysplasie rétinienne, et d'autres anomalies oculaires ont également été rapportées (Kawase et al, 2001;. Schinzel, 2001).



**Figure 28.1 (23) Aniridie**



**Figure 28.2 (23) une fille de 5ans avec WAGR, montrant une photophobie due à l'aniridie, une tumeur de wilms a été diagnostiquée à 18mois.**

Les anomalies des organes génitaux et des voies urinaires (anomalies génito-urinaires) sont plus fréquemment observées chez les garçons que chez les filles. L'anomalie génito-urinaire la plus fréquente chez les garçons touchés est la cryptorchidie (figure 28.3). En plus d'un hypospadias, d'un petit pénis, et / ou d'un scrotum hypoplasique (Schinzel., 2001; Turleau et al, 1984) et d'une ambiguïté sexuelle.

Les filles peuvent avoir des ovaires non fonctionnels et un utérus bicorne (en forme de cœur), ce qui rend difficile de mener une grossesse à terme (Andersen et al, 1978;. MedQuest, 2003; Nicholson et al, 1996;Schinzel, 2001). La menstruation est produite normalement chez plusieurs filles (MedQuest, 2003).



**Figure 28.3(23) Les organes génitaux d'un garçon de 9 ans avec le syndrome de WAGR en raison de la délétion 11p13, montrant une cryptorchidie droite et un petit phallus.**

Une autre caractéristique commune est la déficience intellectuelle (retard mental). Certaines personnes atteintes de syndrome de WAGR ont aussi des problèmes psychiatriques ou comportementaux y compris la dépression, l'anxiété, le trouble de déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH), le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), et le trouble du développement appelé l'autisme qui affecte la communication et l'interaction sociale.

Avec un risque accru (estimé à 45%) de développer une tumeur de Wilms. Ce type de cancer est le plus souvent diagnostiqué à l'âge de l'enfance mais parfois observé chez les adultes.

Le syndrome WAGR peut inclure l'obésité infantile précoce, désigné alors comme le syndrome **WAGRO** ; ce qui nécessite une évaluation des enfants sur les courbes de croissance standard et ainsi soulever à partir du plafonnement de la croissance la suspicion d'une complication médicale sous-jacente, comme une insuffisance rénale ou une tumeur ; et surveiller ses complications (surtout, le syndrome d'apnée du sommeil).

D'autres symptômes ont été diagnostiqués comme la pancréatite et le gonadoblastome.

**Dans notre cas, l'examen clinique révèle un retard psychomoteur sur agénésie du corps calleux ; des anomalies oculaires à type d'une aniridie congénitale bilatérale subtotale, d'un glaucome avec légère mégalocornée OG > OD, d'une microsphérophakie bilatérale, d'un nystagmus et d'une amblyopie bilatérale profonde voir une malvoyance ; une anomalie génito-urinaire à type d'une cryptorchidie bilatérale et une tumeur de wilms.**

**Tableau 11 : Malformations associées au syndrome de WAGR dans les séries publiées:**

| Auteur                                     | Signes cliniques  | Nombre de cas |
|--|---|---------------|
| Bernard et al. (22)<br>(54 cas)            | Oculaire  |               |
|  | cataractes  | 36            |
|  | glaucome  | 24            |
|  | nystagmus   | 22            |
|  | Hypoplasie du nerf optique  | 8             |
|  | hypoplasie de la fovéa/ macula  | 7             |
|  | détachement de la rétine  | 5             |
|  | strabisme   | 4             |
|  | ptosis  | 2             |
|  | pannus cornéen  | 2             |
|  | Appareil génito-urinaire  |               |
|  | Cryptorchidie   | 19            |
|  | Ambiguïté sexuelle  | 4             |
|  | Hypospadias   | 4             |
|  | Hernie inguinale  | 3             |
|  | Ovaires non fonctionnels  | 2             |
|  | Gonadoblastome  | 2             |
|  | Utérus bicorne  | 1             |
|  | Hypoplasie de l'utérus  | 1             |
|  | Duplication urétérale   | 1             |
|  | Comportement  |               |
|  | Déficit de l'attention / hyperactivité  | 12            |
|  | Autisme   | 10            |
|  | Trouble obsessionnel compulsif  | 5             |
|  | Troubles anxieux  | 4             |
|  | Dépression  | 3             |
|  | Trouble du développement  | 3             |
|  | Trouble déficitaire de l'attention  | 1             |
| Trouble de l'intégration sensorielle       | 1   |               |
| Rein                                       |   |               |
| protéinurie                                | 14  |               |
| FSGS                                       | 6   |               |
| Restes néphrogéniques / néphroblastomatose | 2   |               |
| Kystes rénaux                              | 1   |               |
| Agénésie rénale unilatérale                | 1   |               |
| Hypoplasie rénale                          | 1   |               |
| Obésité                                    |   |               |
|  |   | 10            |
| Antonio et al. (24)<br>(1 cas)             | Aniridie, cataracte, hypoplasie de la fovéa bilatérale<br>Cryptorchidie et hypospadias<br>Tumeur de wilms droite<br>Retard mental   | -             |
| Raquel et al. (27)<br>(1 cas)              | Aniridie bilatérale, cataracte, glaucome, fissures palpébrales horizontales, atrophie de la macula et du nerf optique<br>Cryptorchidie<br>Tumeur de wilms<br>Retard mental<br>Obésité | -             |
| Kazumoto et al.<br>(17)<br>(1 cas)         | Aniridie bilatérale<br>Cryptorchidie<br>Tumeur de wilms, FSGS<br>Retard mental  | -             |

***b. Syndrome de Denys-Drash : (32,33, 35,36,37)***

Il associe une sclérose mésangiale diffuse, un pseudohermaphrodisme masculin et une tumeur de Wilms.

Certains enfants présentent une forme incomplète du syndrome, la sclérose mésangiale diffuse étant associée à un pseudohermaphrodisme masculin ou à un néphroblastome.

La tumeur de Wilms peut être la première manifestation de la maladie. La tumeur peut être uni- ou bilatérale et associée, dans certains cas, à des îlots de néphroblastématose.

Les enfants atteints de la sclérose mésangiale diffuse n'ont en règle aucun symptôme à la naissance avec un poids de naissance normal et sans anomalies du placenta.

Néanmoins, la protéinurie peut être présente très tôt ou même apparaître in utero avec une élévation du taux d'alpha-fœto-protéine dans le liquide amniotique. Plus souvent, la protéinurie apparaît au bout de plusieurs mois, isolée, sans hématurie et son débit augmente progressivement pendant la première ou la deuxième année, s'accompagnant d'un syndrome néphrotique. Une hypertension artérielle est fréquente. L'évolution se fait toujours vers l'insuffisance rénale terminale, avec fréquemment une hypertension artérielle sévère. Cette évolution est rapide, en quelques mois, souvent avant l'âge de 4 ans, parfois après. Des formes très sévères de la maladie ont été rapportées avec une évolution en quelques semaines après la naissance vers l'insuffisance rénale terminale.

Le pseudohermaphrodisme masculin (figure 29) est caractérisé par une ambiguïté des organes génitaux externes ou un phénotype féminin, des testicules dysgénésiques ou des stries gonadiques et un caryotype 46XY. À l'inverse, les patientes ayant un caryotype 46XX ont toutes un phénotype féminin et des ovaires normaux.



**Figure 29 (32).Organes génitaux montrant l'ambiguïté sexuelle.**

**c. *Syndrome de Frasier* : (36,38,39,41,42)**

Caractérisé par un pseudohermaphrodisme masculin et une atteinte rénale avec un début souvent plus tardif que dans le syndrome de Denys-Drash.

Les patients ont un phénotype féminin, des stries gonadiques, un caryotype XY, et ils développent souvent un gonadoblastome. L'atteinte rénale consiste en un syndrome néphrotique avec des lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF) évoluant vers l'insuffisance rénale terminale (IRT) durant l'adolescence ou chez l'adulte jeune avec un risque faible de néphroblastome.

Chez les sujets XX il n'y a pas d'anomalies génitales et ces patientes se présentent donc comme atteinte d'un syndrome néphrotique idiopathique cortico-résistant isolées.

Le diagnostic est parfois porté à l'occasion de l'exploration d'une aménorrhée primaire.

**d. *Syndrome de Beckwith-Wiedemann* : (43,44,45,46,47)**

Le SBW associe une croissance excessive avec macrosomie et macroglossie, des anomalies de la paroi abdominale (le plus souvent une hernie ombilicale, plus rarement une omphalocèle ou une hernie de la ligne blanche) (figure 30) et une tendance aux hypoglycémies.

D'autres signes peuvent compléter le tableau :

- anomalies des oreilles (62 %), le plus souvent incisures du lobule ou plicature de l'hélix (figure 31);
- une viscéromégalie (56 %) intéressant le foie, la rate, les reins, le pancréas ;
- un hémangiome flammeus frontal (48 %) ;
- une hémihypertrophie (41 %)



**Figure30. (44) Phénotype du SBW. Macroglossie caractéristique et omphalocèle traitées par traction.**



**Figure 31. (44) Phénotype du SBW. Incisure du lobe de l'oreille**

En période anténatale, la présentation phénotypique est comparable, et la découverte à l'échographie de gros reins hyperéchogènes, d'une placentomégalie avec hydramnios et d'une omphalocèle sont évocateurs du syndrome.

Des anomalies génito-urinaires variées ont également été décrites, ainsi que des atteintes cardiaques, dont des myocardiopathies corrélées à un pronostic plus sévère de l'affection.

L'association – à première vue paradoxale compte tenu de l'hyperinsulinisme habituellement observé – d'un diabète néonatal a également été décrite.

Le diagnostic clinique reposait sur l'association d'au moins trois symptômes, dont deux parmi les trois cardinaux précédemment cités (macrosomie, omphalocèle, macroglossie), mais méconnaissait les formes atypiques et ces critères s'avèrent désormais insuffisants. La constatation à la naissance d'un placenta très volumineux, pesant plus d'un kilo, avec

vaisseaux ectasiques et formations pseudomolaires, est fréquemment associée à un SBW et peut en constituer le seul signe d'appel (dysplasie mésoenchymateuse).

Histologiquement, les fœtus examinés en postmortem présentent de façon constante une cytomégalie surrénalienne. Sont également notées une hyperplasie des îlots de Langerhans et du tissu interstitiel testiculaire et, au niveau du placenta, des signes de dysplasie mésoenchymateuse (villosités hydropiques, hypervascularisées et chorangiose).

**Dans notre cas, l'examen clinique révèle une croissance excessive avec une macrosomie, une macrocéphalie, une macroglossie, une hémihypertrophie droite et une malformation de la main droite avec raideur du poignet.**

*e. Syndrome de Simpson -Golabi -Behmel :( 14,47,48,49)*

Le diagnostic post-natale du SGBS est caractérisé par un retard de développement, une macrosomie, une macrocéphalie, un faciès grossier avec des yeux proéminents, un hypertélorisme, un nez court avec une racine large, une macroglossie avec épaissement de la lèvre inférieure de la bouche (figure 32), une malocclusion dentaire, une fente palatine, des plis sur la face postérieure du lobule de l'oreille (figure 33) et un cou court (figure 34).



**Figure 32(48). Les traits du visage, y compris le front velu, fissures palpébrales transversales, racine du nez large, et oreilles basses.**



**Figure 33 (48):**Plis longitudinaux et transversaux sur la face postérieure du lobule de l'oreille.



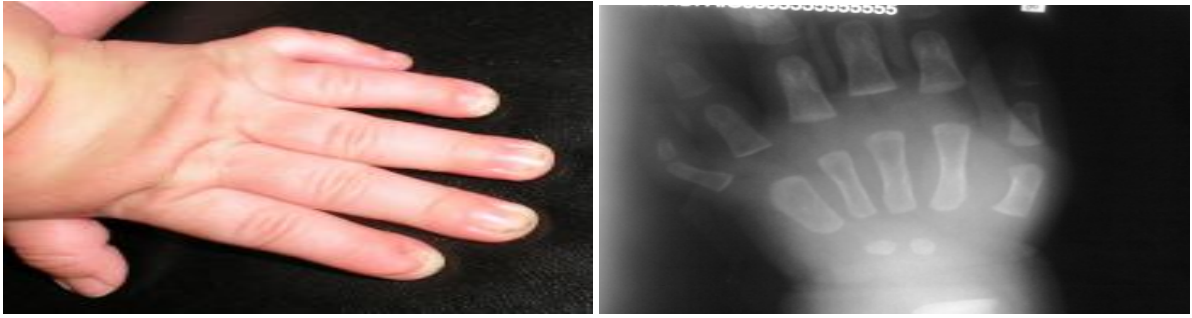
**Figure34 (48):** cou court et oreilles basses

Des mamelons surnuméraires (figure 35), des malformations cardiaques congénitales (Transposition des gros vaisseaux, communication inter-ventriculaire, tétralogie de Fallot), une hépatomégalie, un diastasis, une hernie diaphragmatique, des malformations costales, rénales et du squelette, une cryptorchidie et un hypospadias.



**Figure 35(48):**mamelons surnuméraires bilatérales

Une polydactylie, une hypoplasie de l'index et de son ongle, une syndactylie du 5ème-6ème doigts (figure 36),



**Figure36 (48): une polydactylie post-axiale, une clinodactylie, une syndactylie partielle des 5e et 6e doigts, une faible insertion du pouce et une dysplasie de l'ongle de l'index.**

Avec un risque accru de décès néonatal et de tumeurs embryonnaires intra-abdominaux tels que tumeur de Wilms, neuroblastome, médulloblastome, et tumeurs du système nerveux central.

Le diagnostic pré natal se fait par une macrosomie, un hydramnios, une élévation de l'alpha-foeto-protéine dans le sérum maternel, un hygroma kystique, un anasarque, une hyperclarté nucale, une artère ombilicale unique en plus des anomalies suscitées.

**f. Syndrome de Sotos :( 47,52,53,54,55,56,57)**

- **Prénatales :** La grossesse se déroule le plus souvent normalement (Cole & Hughes;1964).Cependant, on note plusieurs cas de toxémie gravidique chez la mère, de fausses couches et d'enfants mort-nés ayant le syndrome de Sotos ont été relevés (Hook & Reynolds ; 1968).

La macrosomie est le critère le plus significatif des paramètres prénataux. De plus, un hydramnios et une pauvreté des mouvements du bébé sont également souvent retrouvés.

- **L'avance staturo-pondérale :** Le nouveau-né se caractérise essentiellement par une taille et un périmètre crânien supérieur à 2DS, le poids n'étant pas obligatoirement supérieur à la moyenne soit +1DS (OMIM).

De plus, il est rare que ces enfants restent gigantesques à l'âge adulte. En effet, l'âge osseux étant très souvent avancé, la soudure des épiphyses sur la diaphyse se fait plus rapidement (au moment de la puberté), la croissance est donc ralentie. A l'âge adulte, on

estime la taille moyenne chez les hommes à 1m84 au lieu de 1m73 attendue et celle des femmes à 1m72 contre 1m66 attendue.

Enfin, l'enfant Sotos a la particularité d'avoir de longs membres (souvent supérieurs à 2DS). En effet, la plupart naissent avec de grandes mains et de grands pieds et la longueur de leurs jambes et de leurs bras est disproportionnée par rapport à leur taille qui est déjà importante. Cette caractéristique demeure le plus souvent à l'âge adulte. Il faut souligner également que l'on note souvent la présence de syndactylie et des ongles généralement fins et cassants.

L'âge osseux avancé (Cole & Hughes ; 1991, Tatton-Brown et al.,2005), il est alors considéré comme un critère majeur de diagnostic. Il est décrit le plus souvent comme dysharmonique. En effet, les radiographies du membre supérieur montrent que les phalanges sont à un stade de croissance osseuse plus avancée (25 à 45 % supérieur à la moyenne) par rapport à celui des métacarpes (âge osseux avancé de 12 % au-dessus la moyenne).

- **Les caractéristiques cranio faciales** observées sont davantage évidentes entre l'âge d'un an et l'âge de six ans. (V. Cormier-Daire & G. Baujat ; 2007). Ce sont des critères cliniques majeurs dans le diagnostic du syndrome de Sotos.

**la macrocéphalie** avec un périmètre crânien supérieur à 2DS dans la totalité des cas. En plus d'une forme allongée dans 80% des cas, dolichocéphalie (Cole & Hughes ; 1994). En outre, on peut voir chez certains sujets, une craniosténose, qui se caractérise par une fermeture prématurée des sutures lambdoïdes, sagittales et coronales et une absence de relief de la base antérieure du crâne (Opitz ; 1998). Enfin, on observe très souvent une calvitie fronto-temporale chez ces enfants, la ligne d'implantation des cheveux étant très reculée, accentuant alors la proéminence des bosses frontales.

**La face :**Le visage est rond pendant l'enfance et s'allonge à l'adolescence avec une disproportion du menton qui devient pointu (caractéristique faciale la plus prononcée à l'âge adulte). La mandibule devient aussi plus proéminente. Le contour du visage peut faire penser à une forme de poire inversée avec hypertélorisme, un palais ogival

(Leventopoulos ; 2009). La présence d'une érythrose malaire et péri orale, des narines antéversées ainsi que des oreilles grandes et larges.

### **-Complications :**

\* Troubles métaboliques : l'hyper bilirubinémie, ceci peut conduire à l'apparition d'un ictère qui est retrouvé chez 70% des nourrissons ; des taux plasmatiques élevés pour l'hormone de croissance (Growth Hormone ou GH), l'effet de l'Insulin-like Growth Factor (IGF-1) sur l'avancée staturale.

\*Difficultés alimentaires et gastro-intestinales : dû pour la plupart à leur hypotonie congénitale empêchant une succion. De plus, on constate un ralentissement du transit intestinal se traduisant par la raréfaction des selles. Par la suite, une majorité d'entre eux développeraient un gros appétit et certains présenteraient même un surpoids pendant l'enfance.

\*ORL : Les problèmes respiratoires sont fréquents chez les nouveau-nés atteints du syndrome de Sotos dûs le plus souvent à l'hypotonie congénitale. De plus, ils sont environ 72% à faire des otites moyennes aiguës à répétition, celles-ci pouvant être expliquées par la modification de la forme du squelette crânien. Enfin, ces enfants sont sujets aux rhinopharyngites, plus que les autres enfants.

- **Malformations cardiaques** 8 à 24 %: une persistance de la communication inter-auriculaire et/ou inter-ventriculaire, une persistance du canal artériel. (Cole & Hughes ; 1994, Tatton-Brown & Rahman ;2004,Leventopoulos et al., 2009)

**Malformations urogénitales** 5 à 39%: une cryptorchidie, un hypospadias, un rein bifide et/ou kystique, une hypoplasie rénale ou encore une absence de rein, un reflux vésico-urétéral.( Rio et al., 2003,Nagai et al., 2003,Leventopoulos et al., 2009)

**Malformations orthopédiques** 80%:les luxations congénitales de hanches,les pieds plats et genoux valgum ou varum ,scoliose 30 à 43%, une hyper-mobilité des articulations le plus souvent au niveau des genoux et des chevilles.Généralement ses caractéristiques s'expliquent par l'hypotonie congénitale et par l'hyper laxité ligamentaire retrouvées chez la plupart (Tatton-brown et al., 2005,Cole & Hughes ; 1994, Opitz et al., 1998).

En effet, ces sujets auraient 2 à 6.7% plus de risque de développer des tumeurs malignes comme tm wilms,neuroblastome, leucémie aiguë lymphoblastique , tératome sacro coccygien que la population générale (Hersh et al., 1992 ; Cohen et al., 1999).

Profil neurocognitif et comportemental : Le retard mental, le retard de langage, les troubles psycho-comportementaux, les troubles du sommeil, l'autisme, les délires et les hallucinations

***g. Syndrome de Bloom : (58)***

L'enfant présente habituellement à la naissance une hypotrophie harmonieuse secondaire à un retard de croissance intra-utérin. Le déficit staturo- pondéral persiste jusqu'à l'âge adulte, avec retard de la maturation osseuse.

Les anomalies cranio-faciales font évoquer le diagnostic. Le crâne est plutôt petit et d'aspect dolichocéphale. La face est également petite, étroite, aux traits anguleux, avec hypoplasie du malaire, nez plutôt fin, parfois assez proéminent, oreilles larges, et menton légèrement en retrait. Les incisives latérales supérieures peuvent manquer. La voix est souvent aigue.

Mais le fait essentiel est la présence d'un érythème téangiectasique de la face, qui se développe en ailes de papillon; il conduit souvent à une perte des cils, et s'exacerbe après exposition solaire. Cet érythème, qui peut être très précoce, apparaît en fait à un âge variable entre les premiers mois et 2 ans; il tend à s'atténuer après la puberté. On observe également assez souvent des taches \*café au lait \*. Des anomalies squelettiques ont été décrites, ainsi que des anomalies urogénitales (sténose urétrale ou méatique, cryptorchidie, testicules anormalement petits). Les difficultés scolaires sont fréquentes et le jugement reste enfantin et optimiste. Cependant, pour les individus qui atteignent l'âge adulte, la petite taille reste un handicap sérieux.

Le déficit immunitaire accompagnant ce syndrome est variable touchant aussi bien l'immunité humorale (diminution des IgG et des IgM, IgA normale à la différence du syndrome ataxie-télangiectasie) que l'immunité cellulaire. Les réponses prolifératives

lymphocytaires en présence de mitogènes sont diminuées et il existe un défaut de la fonction NK (Natural Killer).

#### ***h. Syndrome de perlmann : (14)***

Le syndrome de Perlman est principalement caractérisé par un polyhydramnios, une macrosomie néonatale, des tumeurs rénales bilatérales (harmatomes avec ou sans néphroblastomatose), une hypertrophie des îlots de Langerhans et une dysmorphie faciale.

La dysmorphie faciale est caractéristique (figure) et comprend une macrocéphalie, un front proéminent, des yeux enfoncés, un hypertélorisme, des cheveux dressés sur la partie antérieure du cuir chevelu, une racine du nez déprimée, un aspect hypotonique avec bouche ouverte, une lèvre supérieure proéminente, un palais ogival et une légère micrognathie.



**Figure37 (81) montrant la dysmorphie faciale**

D'autres signes ont été décrits chez certains patients et peuvent être dus au syndrome : une agénésie du corps calleux, des hémangiomes des plexus choroïdes, une dextroposition du cœur, une interruption de l'arc aortique, une hernie diaphragmatique, une splanchnomégalie incluant une néphromégalie, une hépatomégalie, une cardiomégalie, une hyperplasie thymique, une fibrose hépatique avec shunt porto-portal, une hypoplasie musculaire abdominale, une atrésie iliaque distale et une cryptorchidie. L'hyperinsulinisme est un fait majeur du syndrome et constitue une cause évitable de décès.

*i. Syndrome de Li-Fraumeni : (81)*

❖ **Syndrome de Li-Fraumeni classique :**

Une personne atteinte de sarcome avant l'âge de 45 ans et

Un parent au premier degré présentant un cancer avant l'âge de 45 ans et

Un parent au premier ou second degré présentant soit un cancer avant l'âge de 45 ans, soit un sarcome à tout âge.

❖ **Syndrome de Li-Fraumeni like :** Deux définitions existent :

• la première définition :

Une personne atteinte de sarcome, de tumeur du cerveau ou des surrénales avant l'âge de 45 ans et

Un parent au premier ou second degré présentant un cancer (sarcome, sein, cerveau, surrénale ou leucémie) et

Un parent au premier ou second degré présentant un cancer de n'importe quel type avant 60 ans.

• l'autre définition :

Deux parents au premier ou second degré présentant un cancer des tissus mous, des seins, des os, de la peau, du colon, du pancréas, des surrénales, du cerveau et du sang (leucémie) à n'importe quel âge.

Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers de sein du sujet jeune, les leucémies/lymphomes, les tumeurs cérébrales et corticosurrénales ; néanmoins tous les types de tumeurs peuvent se voir.

## **D. Radiologie (11,12, 20)**

### **1. Diagnostic positif :**

#### ***1.1.L'échographie abdominale:***

L'exploration d'une masse abdominale de l'enfant doit toujours débiter par une échographie abdominale. Elle est réalisée à la phase diagnostique et au cours de la surveillance. Elle met en évidence :

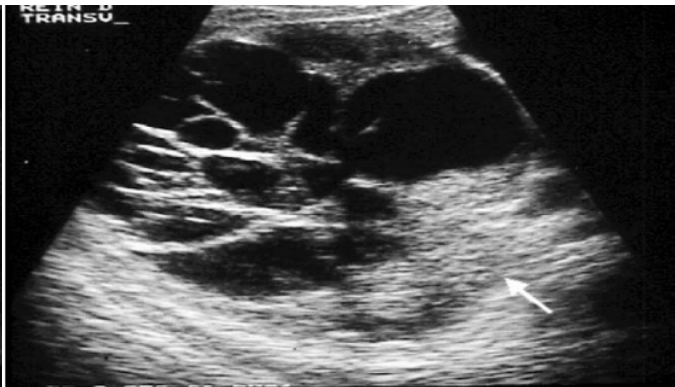
Une masse qui, dans la plupart des cas, est volumineuse, de diamètre supérieur à 8 cm, bien limitée.

La structure est en général échogène, plus ou moins hétérogène avec assez fréquemment des plages transsonores, correspondant aux zones nécrotiques ou kystiques (figure 38).

La masse peut apparaître parfois à dominante kystique, encapsulée avec des cloisons d'épaisseur variable (Figure 39).

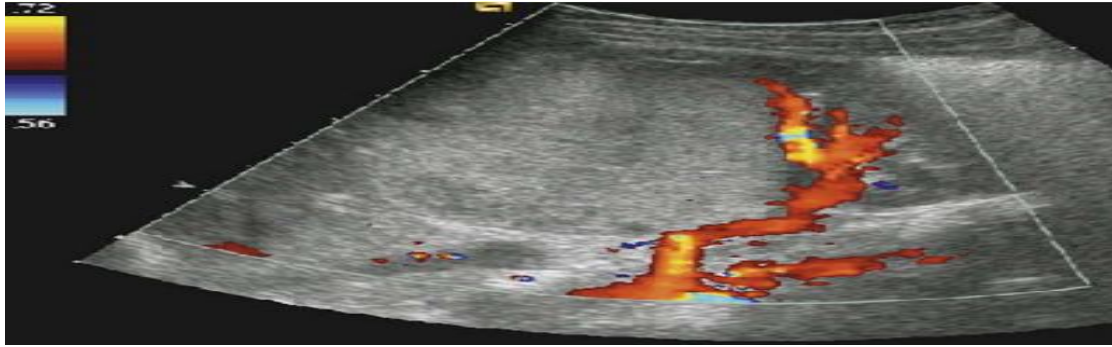


**Figure 38(11). Néphroblastome droit, aspect échographique : volumineuse tumeur bien limitée, échogène, hétérogène avec de petites zones anéchogènes, kystiques ou nécrotiques.**



**Figure 39(11). Néphroblastome droit, aspect échographique : volumineuse tumeur bien limitée, très hétérogène, d'aspect kystique cloisonné dominant, avec zone tissulaire (flèche).**

Cette tumeur présente, en doppler, une vascularisation variable, sans caractéristique. Le pédicule artériel rénal est en général refoulé par la tumeur (Figure 40).



**Figure 40(11). Néphroblastome: vascularisation artérielle rénale refoulée par la tumeur**

L'origine de cette tumeur est le rein, le parenchyme rénal sain étant refoulé à la périphérie, moulé sur la masse. Le rein peut être invisible, la masse étant trop volumineuse. Parfois, au contraire, le rein paraît normal et la tumeur semble posée sur sa corticale en cas de néphroblastome à développement exorénal. Il faut montrer dans ces cas la continuité entre la tumeur et le parenchyme rénal.

Il existe d'autres formes moins caractéristiques : tumeurs de petite taille ou tumeur à développement intra rénal prédominant.

L'évaluation du volume de la tumeur et sa localisation est essentielle pour le traitement et le pronostic ; il faut donc mesurer, suivant les trois plus grands diamètres, la masse principale et en cas de localisations multiples, chaque nodule séparément.

La présentation en imagerie de la néphroblastomatose n'est pas univoque. Les formes diffuses se traduisent, en échographie, par deux gros reins dont l'architecture est désorganisée par la présence de nodules plutôt hypoéchogènes.

**L'échographie a été réalisée chez tous les patients dans notre série, elle a permis la mise en évidence du diagnostic, avec une localisation unilatérale gauche chez un cas et une localisation bilatérale sur néphroblastomatose chez deux cas.**

**Tableau 12. La localisation tumorale des formes syndromiques dans les séries publiées :**

| Syndromes | Auteur                | Nombre de cas | Localisation tumorale rénale |        |            |
|-----------|-----------------------|---------------|------------------------------|--------|------------|
|           |                       |               | droit                        | gauche | bilatérale |
| WAGR      | Antonio et al (24)    | 1             | 1                            |        |            |
| SDD       | Adonis et al (32)     | 1             |                              |        | 1          |
|           | Genet et al. (35)     | 2             |                              |        | 2          |
|           | F. Auber et al. (36)  | 8             | 4                            | 2      | 2          |
|           | F. Auber et al. (63)  | 15            | 4                            | 6      | 5          |
| SF        | S.Barboux et al.(38)  | 3             |                              |        | 3          |
|           | K. Saylam(39)         | 1             |                              |        | 1          |
| SBW       | Elizabeth et al. (45) | 8             | 4                            | 2      | 2          |
| SGB       | Rabah et al. (48)     | 1             | 1                            |        |            |
| Sotos     | v Fabry (53)          | 2             | 1                            | 1      |            |
| Bloom     | C Berger (58)         | 1             |                              | 1      |            |
| Total     |                       | 43            | 15                           | 12     | 16         |

### ***1.2. La radiographie de l'abdomen sans préparation : ASP***

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

Elle montre parfois des calcifications.

L'apport du cliché simple de l'abdomen est minime, celui-ci n'est en pratique plus réalisé.

**L'ASP n'est pratiqué dans aucun cas dans notre série**

### **1.3. La tomодensitométrie abdominale :TDM**

Il permet une évaluation volumétrique plus reproductible qu'en échographie et servira, ainsi, de base à la surveillance du volume tumoral.

Les caractéristiques de la masse :

- Sans injection intraveineuse de produit de contraste :

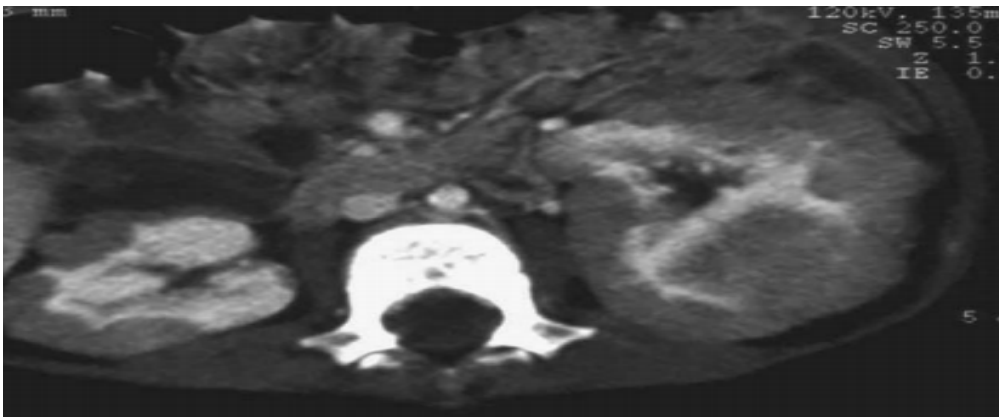
La masse apparaît solide et hétérogène, le plus souvent hypodense par rapport au parenchyme sain avoisinant. Elle peut être parfois hyperdense (hémorragie). Des calcifications et des îlots graisseux intratumoraux sont parfois visibles.

- Après injection :

Un rehaussement moins intense que celui du tissu sain est noté. L'hétérogénéité se renforce avec des plages solides et kystiques. La masse est bien limitée par une capsule dense. L'existence d'un épanchement sanguin intracapsulaire ou périrénal est facilement reconnue.

La recherche des malformations type « rein en fer à cheval » .

En TDM, les lésions de la néphroblastomatose apparaissent de type solide hypo dense, ne se rehaussant que très faiblement par le produit de contraste. La localisation sous capsulaire est très évocatrice du diagnostic ; elle peut réaliser une espèce de croûte sous-corticale de plusieurs millimètres d'épaisseur, entourant le parenchyme rénal normal



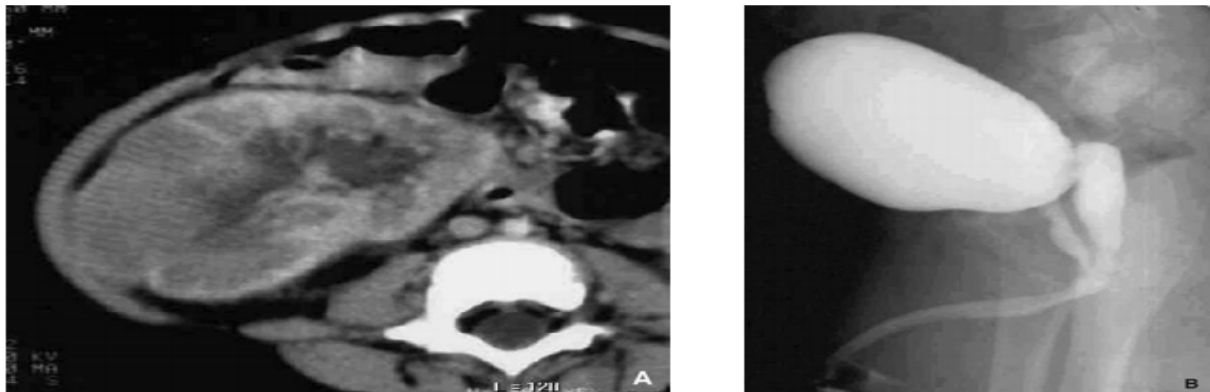
**Figure 41 (11) Syndrome de Beckwith-Wiedemann : en tomодensitométrie, plusieurs nodules tumoraux à gauche, et « croûte » hypodense bilatérale d'une néphroblastomatose.**

Dans notre série, la TDM abdominale a été pratiquée dans les 3 cas, elle est indiquée devant: une forme bilatérale et devant un doute diagnostique.

#### ***1.4. L'urographie intraveineuse (UIV) :***

L'UIV, auparavant examen de référence, n'a plus de place actuellement dans le diagnostic de tumeur rénale.

On peut réaliser, toutefois, un cliché d'UIV post-TDM qui montre alors un syndrome tumoral radiologique (figure42) : étirement et désorganisation du système collecteur par la masse, cavités difficilement identifiables, contours du rein difficiles à apprécier.



**Figure 42(11) Néphroblastome droit en tomodensitométrie (A), associé à un hypospadias, une ectopie testiculaire et une glomérulopathie, constituant le syndrome de Drash. Le cliché mictionnel de cystographie montre un utricule prostatique de grande taille associé à l'hypospadias (B).**

L'UIV est pratiqué dans un cas dans notre série en faveur d'un aspect de multiples formations d'allure bénignes des reins.

#### ***1.5.L' Imagerie par Résonance Magnétique : IRM abdominale***

L'IRM est indiquée surtout en cas de masse volumineuse.

Elle permet de rattacher la masse à son origine rénale et d'étudier ses rapports avec les axes vasculaires.

En pondération T1 : la masse donne un signal plus faible que le parenchyme rénal avec perte de visibilité des pyramides.

En pondération T2 : le signal devient intense, plus difficile à dissocier du parenchyme sain.

La néphroblastomatose en IRM, il s'agit de lésions en hypo signal en T1 et en T2. Les formes multifocales ne peuvent être distinguées d'une authentique tumeur de Wilms bilatérale.

### **IRM n'est pratiqué chez aucun de nos patients**

#### **2. Bilan d'extension :**

Le néphroblastome – lorsqu'on l'identifie – est rarement associé à des métastases. Les métastases – lorsqu'elles existent – sont pulmonaires (90 %), au niveau du foie (15 %), abdominales (5,5 %), ganglionnaires (4 %), osseuses (3 %) ou cérébrales. (20)

On peut observer une association de ces différentes localisations de métastases.

Les examens qui vont permettre de déceler ces métastases seront décrits selon la localisation :

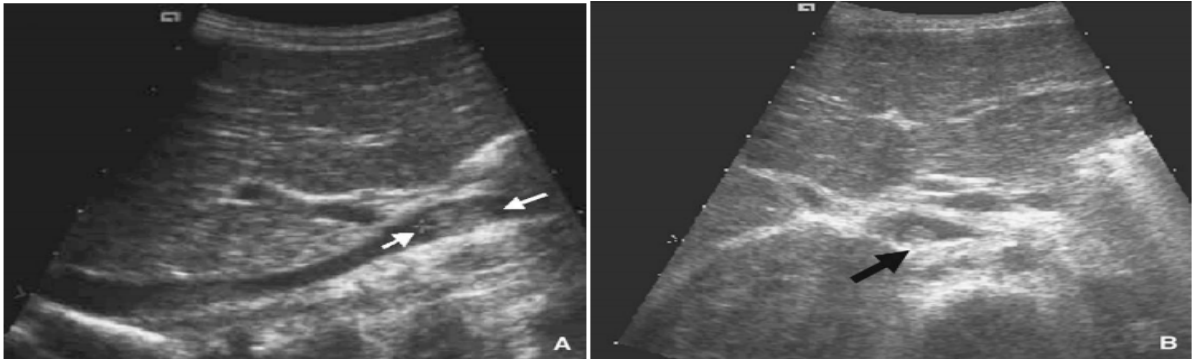
##### ***2.1. Bilan locorégional :***

###### ***a. Echographie abdominale:***

La découverte échographique de cette masse rénale doit conduire à réaliser un bilan d'extension locorégionale :

-rechercher des signes de fissuration ou de rupture (épanchement péri tumoral ou intrapéritonéal abondant).

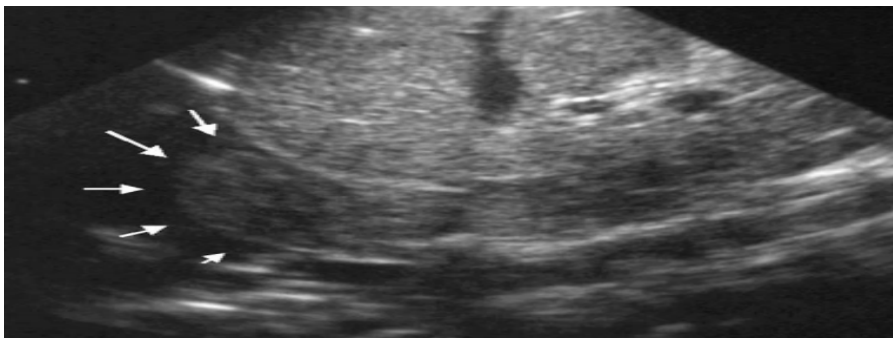
-recherche d'une extension dans la veine rénale et la veine cave inférieure par le doppler en recherchant des thromboses vasculaires (Figure 43,44), parfois prolapsus dans les cavités excrétrices ;



**Figure 43.(11) Néphroblastome : thrombus cave (flèches) dans le bilan initial**

**A. Coupe sagittale.**

**B. Coupe transversale.**



**Figure 44 (11). Thrombus cave étendu à l'oreillette droite dans un néphroblastome (flèches).**

-recherche d'anomalies sur le rein controlatéral : nodules tumoraux ou anomalies corticales ;

-recherche d'adénomégalies rétropéritonéales ;

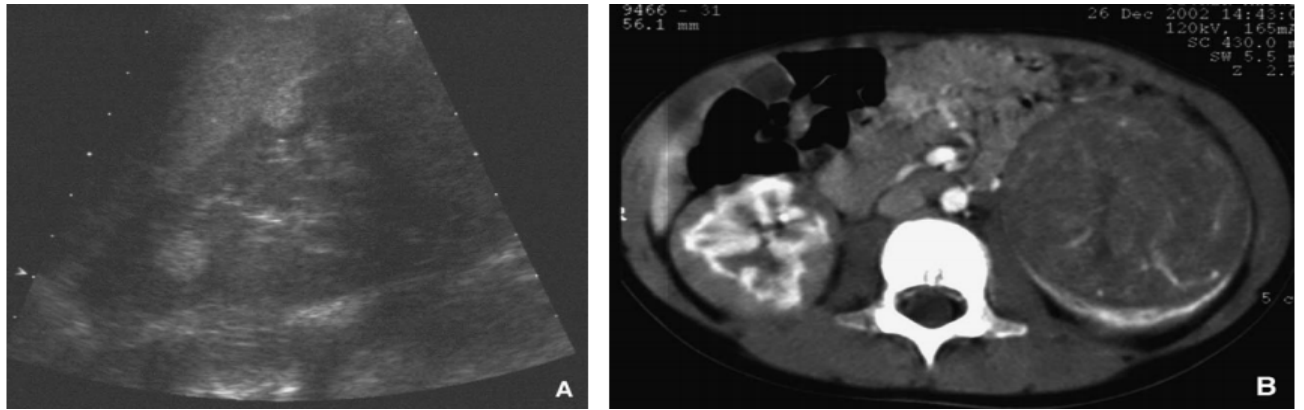
-recherche de métastases hépatiques.

**Dans notre série, elle a mis en évidence une extension dans la veine rénale et la veine cave inférieure chez un cas, d'adénomégalies rétropéritonéales chez un autre cas.**

**b.TDM abdominale :**

Un examen TDM est essentiel pour l'évaluation initiale de l'ensemble de l'abdomen.

La TDM permet, avec plus de précision que l'échographie, de rechercher l'extension vers les voies excrétrices, l'atteinte ganglionnaire, franchissement capsulaire avec envahissement de la graisse périrénale, et surtout atteinte du rein controlatéral. (Figure 45)



**Figure 45 .(11) Découverte d'un néphroblastome gauche chez un enfant présentant une hémihypertrophie.A. Le rein droit présente des nodules hyperéchogènes sous-corticaux.**

**B. En tomodensitométrie, tumeur du rein gauche et « croûte » hypodense sous-capsulaire après injection, caractéristique de néphroblastomatose.**

Enfin, la TDM doit permettre actuellement d'établir une cartographie vasculaire suffisante en bilan préopératoire, à la demande du chirurgien.

### **c.IRM abdominale :**

Cette technique permet également de répondre aux objectifs du bilan abdominal en particulier de l'atteinte de la veine cave.

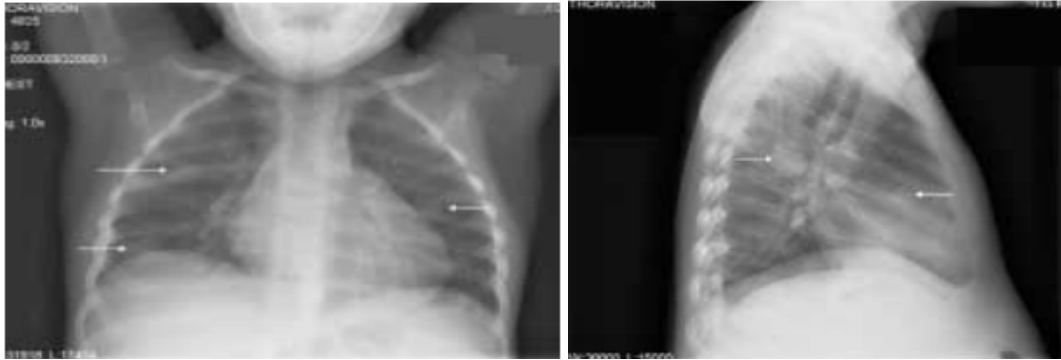
### ***2.1. Bilan général :***

#### **a.Radiographie pulmonaire :**

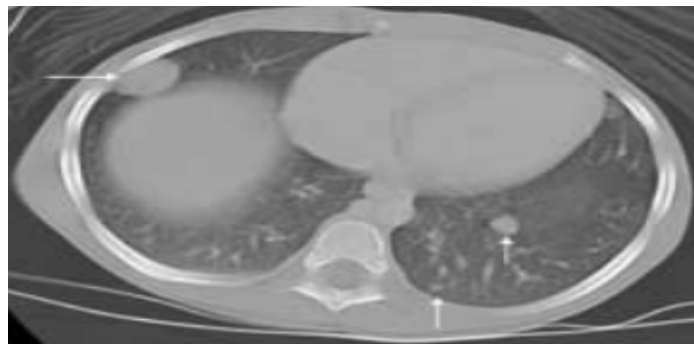
La radiographie du thorax de face et de profil est systématiquement faite à la recherche des métastases pulmonaires.(figure50)

Seules les images trouvées à cet examen définissent les métastases.

En cas de métastases visibles à la radiographie, un scanner thoracique est nécessaire pour localiser et mesurer avec précision les lésions. (figure 47)



**Figure 46. (11) Radiographies thoraciques de face et de profil montrant des nodules pulmonaires (flèches blanches).**



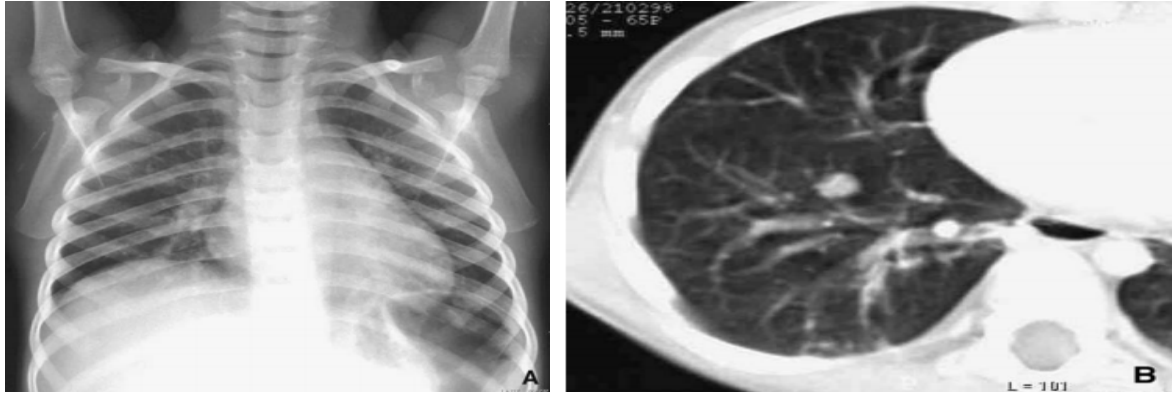
**Figure 47.(11) Scanner thoracique. Confirmation des images nodulaires métastatiques dans les deux poumons (flèches).**

**La radiographie thoracique a été réalisée chez tous les enfants dans notre série**

**b.TDM thoracique :**

L'étude pulmonaire à la recherche de métastases est essentielle, la TDM permettant de mettre en évidence des nodules invisibles sur la radiographie simple (Figure 48). Ces nodules peuvent parfois s'excaver.

Actuellement, dans les protocoles thérapeutiques, la mise en évidence par TDM de métastases pulmonaires non visibles sur le cliché thoracique simple lors du bilan initial ne sont prises en compte que dans les stades 1 ; dans les autres stades, elles ne modifient pas les protocoles thérapeutiques.



**Figure 48.(11). Néphroblastome : la radiographie thoracique (A) lors du bilan initial ne montre pas de métastase pulmonaire, alors que plusieurs nodules sont visualisés en tomodensitométrie (B).**

**Chez un cas, la TDM thoracique permet la suspicion d'une localisation secondaire**

**c.scintigraphie osseuse :**

La réalisation d'une scintigraphie osseuse n'est pas systématique vu que Les métastases osseuses sont très rares (0.8% des cas au moment du diagnostic).

Elle n'est indiquée que devant des signes cliniques évocateurs, une forme atypique pouvant évoquer une histologie défavorable tel que le sarcome à cellules claires ou la tumeur rhabdoïde.

**d.TDM / IRM cérébrale :**

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

**e.Angiographie :**

Elle est devenue rarement indispensable au diagnostic depuis l'avènement des techniques d'imagerie médicale.

Elle a un intérêt dans les tumeurs de Wilms sur rein en « fer à cheval » ; les formes bilatérales, si une néphrectomie partielle est envisagée ; ou sur rein unique ; et chaque fois que le chirurgien en a la nécessité en préopératoire.

## **E. Biologie (20)**

Il n'y a pas de signe biologique spécifique du néphroblastome.

On évalue :

La fonction rénale.

La coagulation pour le syndrome Willebrand acquis au cours du néphroblastome.

L'hypercalcémie suspecte une tumeur rhodoïde.

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

## **F. Anatomie pathologique (11,12,20,62)**

### **1. Néphroblastome :**

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

#### ***1.1. Macroscopie :***

##### ***a. Pièce de néphrectomie :***

Le développement de la tumeur est très rapide. Elle est en règle très volumineuse, faisant environ 8 à 10 cm, au moment de la découverte.

Siège sur le pôle supérieur, inférieur ou multifocal.

Elle est habituellement solide, ferme, et bien limitée, déforme le rein.

A la coupe : encéphaloïde gris jaunâtre avec des zones centrales de nécrose et d'hémorragie d'allure pseudo-kystique ou des contingents réellement kystiques.

Des calcifications sont découvertes dans 15% des spécimens anatomiques.

Cette tumeur est fragile, et peut saigner et se rompre dans le rétropéritoine voire dans la cavité péritonéale.



**Figure 49(78). Néphroblastome, aspect macroscopique**

**b. Biopsie percutanée : A l'aiguille fine écho-guidée ou scanoguidée (83)**

→Les indications de la biopsie sont très discutées en raison essentiellement de la morbidité potentielle du geste.

Selon l'étude qui a été menée par l'United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG), le diagnostic préopératoire exact des tumeurs rénales pédiatriques n'est pas toujours possible et dans seulement 85% des cas que la biopsie percutanée pose un diagnostic préopératoire exact avec un risque faible de complications et de rechutes locales (84).

Selon SIOP 2001, la biopsie percutanée n'est pas nécessaire avant de débiter une chimiothérapie préopératoire; celle-ci ne sera réalisée qu'en cas d'atypies, résumées ci-dessous:

\* présentation clinique inhabituelle :

- enfant de plus de 6 ans,
- infection urinaire concomitante,
- septicémie,
- inflammation du psoas.

\*caractéristiques inhabituelles en imagerie (après réalisation du scanner) :

- calcifications (volumineuses),
- volumineuses adénopathies,
- parenchyme rénal sain non visible,
- masse de développement extra rénal,
- sites métastatiques inhabituels (non pulmonaires).

→ La principale contre-indication à la réalisation de la biopsie percutanée est la suspicion de rupture ou d'hémorragie tumorale, les deux autres étant plutôt des non indications à la biopsie, avec indication à une chirurgie première : masse survenant chez un enfant de moins de 6 mois, (forte probabilité de néphrome mésoblastique) et une masse totalement kystique, sans portion tissulaire (forte probabilité de NB kystique partiellement différencié ou de néphrome kystique, et surtout forte probabilité de non réponse à la chimiothérapie).

### ***1.2. Microscopie :***

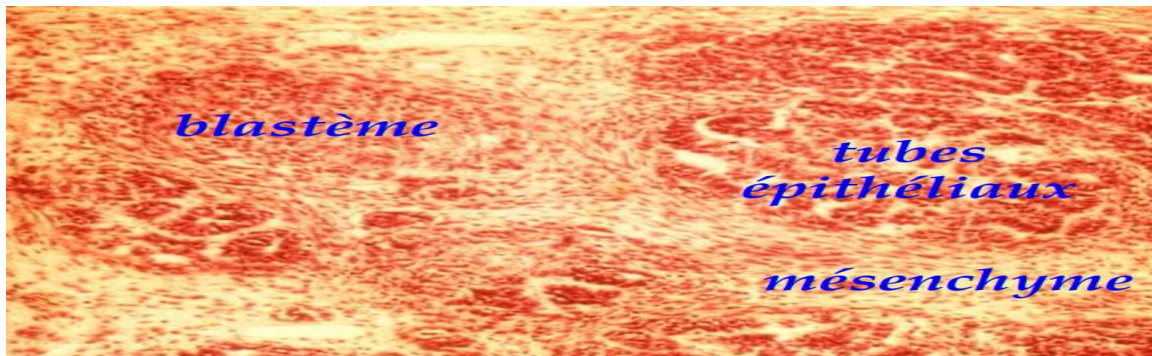
L'aspect microscopique du néphroblastome est très polymorphe

Dans cette tumeur, reproduisant la néphrogenèse, les 3 composantes du métanéphros en différenciation peuvent être observées :

- Blastème indifférencié
- Structures épithéliales (tubes et ébauches de glomérules) et
- Contingent mésenchymateux (tissu conjonctif, dérivés mésodermiques divers)

Le degré de malignité du néphroblastome est variable en fonction du type histologique :

- le néphroblastome à prédominance blastémeuse serait de stade d'extension plus élevé au diagnostic.
- le néphroblastome à prédominance épithéliale serait moins agressif (plus de 80% sont découverts au stade I et seulement 5,7% aux stades III et IV).



**Figure 50 (78). Néphroblastome : Tumeur triphasique du blastème métanéphrotique**

### ***1.3. Extension :***

Le néphroblastome franchit souvent la capsule rénale, mais reste bien limité dans la plupart des cas par une pseudocapsule.

Il refoule les structures de voisinage, en particulier les structures artérielles, sans les englober.

Il peut envahir la veine rénale puis la veine cave inférieure et réaliser ainsi un thrombus néoplasique qui peut s'étendre jusqu'aux cavités cardiaques droites.

Une atteinte ganglionnaire locorégionale est possible.

Les métastases à distance sont essentiellement pulmonaires, beaucoup plus rarement hépatiques, osseuses, ou cérébrales.

L'atteinte rénale bilatérale existe dans 5 à 13% des cas. Dans 2/3 des cas, ces tumeurs surviennent de façon synchrone, et dans 1/3 des cas de façon différée dans le temps.

En fonction de l'extension, la classification comporte 5 stades. Cette classification est établie sur le plan local lors de l'intervention chirurgicale, après chimiothérapie, et sur le plan général, au moment du bilan initial.

### ***1.4. Classification histologique du néphroblastome SIOP 2001 :***

La classification histologique complète la classification opératoire et permet de définir le traitement qui va suivre la chirurgie. la chimiothérapie première ne gêne pas l'examen histologique.

On retrouve trois groupes de formes histologiques différentes :

À bas, intermédiaire ou haut risque. Selon ces formes histologiques, l'attitude thérapeutique sera différente. Plus le risque est important, plus l'arsenal thérapeutique utilisé le sera aussi.

**Tableau 13 : Classification SIOP 2001 des tumeurs rénales de l'enfant (62)**

| <b>Pour les cas pré-traités</b>  | <b>Pour les cas de néphrectomie primaire</b>  |
|--|---|
| <p><b>I. Tumeurs de faible risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrome mésoblastique</li> <li>- Néphroblastome différencié Partiellement kystique</li> <li>- Néphroblastome complètement nécrotique</li> </ul> <p><b>II. Tumeurs de risque intermédiaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroblastome de type épithélial</li> <li>- Néphroblastome de type stromal</li> <li>- Néphroblastome de type mixe</li> <li>- Néphroblastome de type régressive</li> <li>- Néphroblastome avec anaplasie focale</li> </ul> <p><b>III. Tumeurs de haut risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroblastome de type blastemateux</li> <li>- Néphroblastome avec anaplasie diffuse</li> <li>- Sarcome rénal à cellules claires</li> <li>- Tumeur rhabdoïde du rein</li> </ul> | <p><b>I. Tumeurs de faible risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphrome mésoblastique</li> <li>- Néphroblastome différencié Partiellement kystique</li> </ul> <p><b>II. Tumeurs de risque intermédiaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroblastome non-anaplasique avec ses variantes</li> <li>- Néphroblastome avec anaplasie focale</li> </ul> <p><b>III. Tumeurs de haut risque</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Néphroblastome avec anaplasie diffuse</li> <li>- Sarcome rénal à cellules claires</li> <li>- Tumeur rhabdoïde du rein</li> </ul> |

**1.5. Classification par stade: Critères selon SIOP 2001 et NWTS :**

Elle est déterminée après l'intervention chirurgicale en fonction des comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique. Elle est définie par des critères dans l'esprit de la classification TNM et adaptée de façon très proche au néphroblastome dans les deux grands groupes coopérateurs que sont la SIOP et le NWTSG.

**Tableau 14: Classification clinico-pathologique selon les critères SIOP et NWTS (62) :**

| stade           | NWTS (avant chimiothérapie)  | SIOP (après chimiothérapie)   |
|-----------------|--|---|
| I<br>(25 %)     | <p>a)- la tumeur est limitée au rein et réséquée complètement.</p> <p>b)- La tumeur n'a pas été rompue avant ou pendant le retrait.</p> <p>c)- Les vaisseaux du sinus rénal ne sont pas impliqués au-delà de 2mm.</p> <p>d)- pas de résidu tumoral apparent au-delà des marges de l'excision.</p>  | <p>a)-la tumeur est limitée au rein ou entourée d'une pseudocapsule fibreuse si elle se développe en dehors des contours normaux du rein. La capsule rénale ou pseudocapsule peut être infiltrée par la tumeur mais celle-ci n'atteint pas la surface extérieure et réséquée complètement.</p> <p>b)- la tumeur peut faire une protrusion dans le système du bassinet et « plonger » dans l'uretère mais n'infiltré pas leurs parois.</p> <p>c)- les vaisseaux ou les tissus mous du sinus rénal ne sont pas atteints.</p> <p>d)- les vaisseaux intra-rénaux peuvent être atteints.</p>   |
| II<br>(45 %)    | <p>a)-La tumeur s'étend en dehors du rein mais est complètement réséquée.</p> <p>b)- pas de résidu tumoral apparent au-delà des marges de l'excision.</p> <p>c)-Le thrombus tumoral présent dans les vaisseaux en dehors du rein est considéré stade II si le thrombus est enlevé en bloc avec la tumeur.</p>  | <p>a)-La tumeur s'étend en dehors du rein ou pénètre la capsule rénale et/ou la pseudocapsule fibreuse dans la graisse péri rénale mais est complètement réséquée (marges de résection indemne).</p> <p>b)-La tumeur infiltre le sinus rénal et/ou envahi les vaisseaux sanguins ou lymphatiques en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée.</p> <p>c)-La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.</p>  |
| III<br>(20 %)   | <p>a)-Atteinte des ganglions lymphatiques du hile rénal, des chaînes périaortiques, ou au-delà.</p> <p>b)-Contamination péritonéale diffuse par la tumeur.</p> <p>c)- Les implants tumoraux sont retrouvés sur la surface du péritoine.</p> <p>d)- Tumeur dépasse les marges chirurgicales macro ou microscopique.</p> <p>e)- Tumeur n'est pas complètement résecable en raison de l'infiltration locale des structures vitales.</p> | <p>a)-Excision incomplète de la tumeur qui s'étend au-delà des marges de résection (tumeur macroscopique ou histologique résiduelle post- opératoire).</p> <p>b) Tout ganglion lymphatique abdominal tumoral.</p> <p>c) Rupture tumorale en pré ou per opératoire (sans tenir compte des autres critères de stadification).</p> <p>d) La tumeur a pénétré la surface péritonéale.</p> <p>e)-Thrombus tumoraux présents au niveau de la marge de résection des vaisseaux ou de l'uretère, réséqués ou retirés par petits fragments par le chirurgien.</p> <p>f)- La tumeur a été biopsie chirurgicalement avant la chimiothérapie préopératoire ou la chirurgie.</p> |
| IV<br>(10 %)    | Métastases hémato-gènes ou métastases ganglionnaires à distance.   | Métastases hémato-gènes (poumon, foie, os, cerveau ...) ou métastases ganglionnaires en dehors de la région abdomino-pelvienne.   |
| V<br>(5 à 10 %) | Tumeur rénale bilatérale au moment du diagnostic initial.  | Tumeur rénale bilatérale au diagnostic.   |

**Tableau 15. la distribution des stades selon les formes syndromiques du néphroblastome dans les séries publiées dans la littérature :**

| Syndromes | Auteur                  | Nombre de cas | Stade I | Stade II | Stade III | Stade IV |
|-----------|-------------------------|---------------|---------|----------|-----------|----------|
| WAGR      | Antonio Pinna et al(24) | 1             |         | 1        |           |          |
|           | Bernard et al (22)      | 31            | 15      | 10       | 5         | 1        |
| SDD<br>SF | F. Auber et al. (36)    | 8             | 5       | 2        | 1         |          |
|           | F. Auber et al. (63)    | 15            | 10      | 3        | 2         |          |
| SBW       | Elizabeth et al. (45)   | 8             | 6       | 2        |           |          |
| SGB       | Rabah et al. (48)       | 1             | 1       |          |           |          |
| Sotos     | Owens et al. (52)       | 31            | 7       | 12       | 12        |          |
|           | v Fabry (53)            | 2             | 2       |          |           |          |
| Bloom     | C Berger (58)           | 1             |         | 1        |           |          |
| Total     |                         | 98            | 46      | 31       | 20        | 1        |

## **2. Les restes néphrogéniques : (80,11)**

Les modèles actuels de développement de la tumeur de Wilms proposent qu'une mutation génétique prédispose aux restes néphrogéniques, foyers bénigne de cellules de rein embryonnaire qui persistent anormalement dans la vie postnatale.

Les restes néphrogéniques se trouvent dans environ 1% des nouveau-nés et les reins habituellement régressent ou se différencient par la petite enfance [Beckwith et al 1990]. Quelques restes néphrogéniques persistent dans l'enfance. Ces restes sont considérés comme des précurseurs de tumeurs de Wilms [Gyls-Morin et al 1993]; ils qui subissent des mutations supplémentaires et se transforment en une tumeur de Wilms [Dome & Coppes 2002].

Sont classés comme intra-lobaires ou péri-lobaires:

- Les restes intra-lobaires sont habituellement solitaires et distribués de façon aléatoire dans le rein, mais ils ont tendance à être situés au centre du lobe rénale. Ils sont associés à deux syndromes liés à la mutation de WT1: WAGR (tumeur de Wilms-aniridie-génitales anomalies-retard) syndrome (voir Aniridie) et le syndrome de Denys-Drash (DDS) [Breslow et al 2006].

• Les restes Péri-lobaires (corticale et colonne de Bertin) ont tendance à se trouver à la périphérie du rein et sont souvent multiples. Ils sont associés au syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS), hémihypertrophie et syndrome de Perlmann [Breslow et al 2006].

**Tableau 16. Association des restes néphrogéniques aux syndromes de prédisposition à la tumeur de Wilms et aux anomalies congénitales. (80)**

| syndromes                  | + RNIL<br>- RNPL | - RNIL<br>+ RNPL | + RNIL<br>+ RNPL | - RNIL<br>- RNPL |
|----------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                            | SDD              | 59%              | 0%               | 4%               |
| WAGR                       | 73%              | 4%               | 4%               | 18%              |
| SBW                        | 18%              | 35%              | 27%              | 20%              |
| Anomalies génito-urinaires | 43%              | 9%               | 5%               | 44%              |

Lorsque ces restes néphrogéniques sont multiples ou diffus, le terme de néphroblastomatose est utilisé. Ces lésions sont considérées comme des précurseurs des néphroblastomes, sont retrouvés dans 30 à 40 % des reins porteurs d'une tumeur de Wilms et surtout dans 99 % des formes bilatérales de Wilms et se rencontrent également dans les syndromes prédisposant au néphroblastome comme le SBW, HH, et le syndrome de Perlmann. [Perlman et al 2006]

La symptomatologie est variable selon l'étendue des lésions. La néphroblastomatose diffuse réalise habituellement une néphromégalie bilatérale découverte in utero ou avant l'âge de 4 mois. La forme multifocale se traduit par des reins bosselés.

Ailleurs, c'est dans le bilan d'une tumeur rénale que l'existence de foyers de néphroblastomatose peut être découverte ou bien dans le bilan d'un syndrome prédisposant.

**Dans notre série, et chez les malades opérés, l'étude anatomopathologique était en faveur d'un néphroblastome mixte stade II SIOP 2001 nécrosé à 75% chez un cas et un néphroblastome bilatérale sur un fond de néphroblastomatose biphasique stade III SIOP 2001 chez un autre cas.**

## **G. Diagnostic différentiel :**

### **1. Néphroblastome (78,79)**

Dans la majorité des cas, le diagnostic de néphroblastome est aisé lorsqu'il existe une concordance entre l'âge, la présentation clinique, l'imagerie, et la négativité des catécholamines urinaires. Il faut savoir éliminer :

✓ Devant une masse liquidienne :

- Une malformation kystique
- Une hydronéphrose (échographie)

✓ Devant une masse pleine rétropéritonéale :

- Un abcès du rein (syndrome infectieux).
- Une localisation rénale d'un lymphome ou sarcome
- Pyélonéphrite xanthogranulomateuse est une inflammation bénigne chronique du rein, qui peut se présenter par une fièvre et une anémie.
- Syndrome de jonction pyélo-urétérale.
- Une tumeur rétropéritonéale extrarénale ; en particulier --le neuroblastome (masse pierreuse, fixée en profondeur, catécholamines urinaires positives)

-Un hépatoblastome, un tératome (AFP,  $\beta$  HCG)...

✓ Les autres tumeurs du rein de l'enfant :

- Tumeurs bénignes :

-Néphrome mésoblastique congénital (tumeur de Bolande du nouveau-né et du nourrisson avant l'âge de 6 mois ; 2% des tumeurs rénales ; de bon pronostic après une chirurgie réussie)

-Kyste multiloculaire du rein

- -Adénome embryonnaire

- Tumeurs malignes :

- Tumeurs non Wilms: Alors que 90% des tumeurs rénales de l'enfance sont Wilms :

- \* Tumeur rhabdoïde et

- \* le carcinome à cellules claires peuvent également se produire. Le pronostic pour ces deux derniers est pire que celle de Wilms, mais la chirurgie est essentiellement la même. Le diagnostic doit être confirmé par biopsie « trucut » pour assurer la chimiothérapie appropriée selon les schémas utilisés.

- \*Tumeur neuroépithéliale du rein

- Adénocarcinome à cellules claires ou tumeur de Grawitz

## **2. Formes syndromiques du néphroblastome**

### ***a. Syndrome de WAGR : (23)***

Le diagnostic différentiel inclut principalement d'autres troubles en plus de l'aniridie sporadique puisqu'elle est la caractéristique qui suggère le diagnostic de syndrome de WAGR.

Si pas d'anomalies chromosomiques, le diagnostic le plus probable chez un enfant avec aniridie sporadique isolée est une mutation de novo PAX6, autosomique dominante (observation personnelle).

Si des anomalies neurologiques sont présentes avec absence de cataracte, on devrait considérer le syndrome de Gillespie, un trouble autosomique récessive caractérisée par une aniridie, un retard mental, et une ataxie cérébelleuse (Gillespie, 1965). À ce jour, aucune anomalie du gène PAX6 n'a été identifiée dans ce syndrome (Glaser et al., 1994b).

Aniridie peut aussi être associée à une dysgénésie du segment antérieur dans la anomalie de Peters, avec microcornée et lentilles subluxée, ainsi que d'autres multiples syndromes malformatifs rares (Traboulsi et al., 1998).

À l'exception de l'absence d'une aniridie et d'un retard mental, il y a un chevauchement clinique entre les syndromes de Denys-Drash et de Frasier (causées par des mutations inWT1)

et le syndrome de WAGR. Ces trois syndromes partagent les trois caractéristiques cardinales : anomalie des organes génitaux externes, la néphropathie, et la tumeur de Wilms, même si les caractéristiques génito-urinaires sont généralement plus accentuées dans les syndromes de Denys-Drash et Frasier .Ainsi les enfants suspectés de ces syndromes devraient avoir un examen ophtalmologique précis pour évaluer l'aniridie.

***b. SDD-Sd de Frasier : (39)***

Les deux syndromes ont des similitudes et ont été confondus pendant une longue période. Ils associent une tumeur de wilms et un pseudohermaphrodisme masculin dont le gène responsable WT1.

Mais la néphropathie dans le syndrome de denys- drash se définit par une sclérose mésangiale diffuse et se manifeste pendant les premières années de vie alors que dans le syndrome de Frasier, elle se définit par une hyalinose segmentaire et focale avec un début souvent plus tardif.

***c. SBW-SGB-Sotos-Perlmann : (80)***

Il existe plusieurs syndromes de croissance excessive dont les caractéristiques cliniques peuvent être proches :

Le syndrome de Marfan, le syndrome de Beckwith-Wiedemann, le syndrome de Marshall, le syndrome de Simpson-Golabi-Behmel, le syndrome de l'X fragile, le syndrome de Perlman mais aussi la neurofibromatose I et les PTEN mutations.

Cependant, c'est le syndrome de Weaver qui a le plus de caractéristiques communes avec le syndrome de Sotos, du fait d'anomalies survenant sur le même gène.

***d. Sd de Bloom (80) :*** Il pose le diagnostic différentiel avec :

-Syndrome de Cockayne (est une pathologie héréditaire rare caractérisée par un retard de croissance, une photosensibilité, un vieillissement ainsi qu'un décès prématuré. La survenue de ces symptômes durant la seconde année de vie est annoncée par une éruption érythémateuse et squameuse des zones cutanées exposées au soleil qui peuvent régresser avec, comme séquelles, une hyperpigmentation ou des cicatrices. Le premier symptôme

neurologique est un retard de développement du système psychomoteur. La plupart des patients porteurs des formes sévères de cette pathologie décèdent vers l'âge de 6 ou 7 ans.)

- Télangiectasie essentielle disséminée
- Lucite polymorphe (Après une exposition solaire)
- Rubeosis Diabeticorum (dû au diabète)

***e. Sd de Li-Fraumeni (80) :***

- Mutation du gène Hsnf5 /INI1
- Inactivation biallélique du gène MSH2 (Leucémie, lymphome, glioblastome)
- Mutations biallélique du gène BRCA2 (leucémie aigue, glioblastome, astrocytome, médulloblastome, anémie de Fanconi)

**H. Prise en charge thérapeutique du néphroblastome :**

**1. Moyens thérapeutiques :**

Le traitement du néphroblastome est actuellement multidisciplinaire.

Il est fondé sur l'association de :

- chimiothérapie préopératoire
- suivie d'une chirurgie de la tumeur primitive et éventuellement des métastases
- puis d'une chimiothérapie éventuellement associée à une radiothérapie locorégionale

***1.1. Chimiothérapie :(20, 21, 62, 83)***

Le néphroblastome est une tumeur particulièrement chimio sensible. C'est la raison pour laquelle la chimiothérapie est utilisée de première intention dans la stratégie de la SIOP afin de diminuer :

- Le volume tumoral (pouvant atteindre la moitié) facilitant ainsi l'exérèse,
- le stade local de la tumeur,

- et le risque de rupture préopératoire
- la chimiothérapie permet enfin la destruction des métastases (micro métastases ou avérées) et des cellules résiduelles post-opératoires.

**a. Principes généraux :**

Le taux de globules blancs doit être supérieur à 1000/mm<sup>3</sup> et le taux de plaquettes supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup> pour démarrer l'actinomycine D ou la doxorubicine ou une cure de carboplatine/étoposide ou cyclophosphamide/doxorubicine.

**b. Médicaments actifs :**

➤ **L'actinomycine D (Cosmegen® ou Lyovac®)** : a été le premier utilisé avec succès. Puisque le NWTS 4 a montré clairement qu'une seule dose d'actinomycine D de 45 µg/kg est aussi efficace que 75 µg/kg divisé en 5 doses, il est décidé que dans le SIOP 2001 l'actinomycine D sera administrée en 1 seule fois., sans ajouter de toxicité hépatique (19). A rythme de 2 à 3 semaines. Aucune dose unitaire ne devra excéder 2000 µg.

➤ **La vincristine (Oncovin®)** est employée à la dose hebdomadaire de 1,5 mg/m<sup>2</sup> en séries de 2, 4 ou 8 injections selon la phase de protocole. Risque de neurotoxicité et constipation. Aucune dose unique ne devra excéder 2 mg.

Ces deux médicaments sont usuellement donnés en intraveineux direct sans utilisation d'une perfusion prolongée. Il est extrêmement important de prendre garde à un bon passage intraveineux pour éviter toute extravasation qui pourrait apparaître pendant l'injection entraînant des douleurs importantes et une nécrose cutanée.

➤ **La doxorubicine (Adriamycine ou Adriblastine®)** a amélioré la survie sans récurrence des stades II à IV. Sa toxicité cardiaque préoccupante, cumulative et à retardement, accrue par l'irradiation médiastinale, conduit à réserver son emploi aux formes les plus graves. La dose usuelle est de 50mg /m<sup>2</sup> toutes les 3 ou 4 semaines. La dose cumulative totale pour le protocole n'excédera pas 300 mg/m<sup>2</sup>.

Dans le but de minimiser la cardiotoxicité, il est généralement reconnu que la doxorubicine doit être donnée en intraveineux prolongé. Il est recommandé dans le protocole

que les doses de doxorubicine soient données aussi lentement que possible sur une période de 4 à 6 heures. Une surveillance régulière par échographie cardiaque sera pratiquée. L'accès veineux central est obligatoire pour la doxorubicine.

➤ **L'ifosfamide (Holoxan®)** A la dose de 3 g/m<sup>2</sup> deux jours de suite, l'Holoxan® a démontré son activité dans le traitement des néphroblastomes à haut risque. Sa toxicité est vésicale avant tout, prévenue efficacement par l'uromitexan (Mesna®), mais aussi rénale et habituellement réversible.

➤ **Le cyclophosphamide (Endoxan®)**, analogue plus anciennement connu de l'ifosfamide a –en association avec le VP 16- une activité dans les situations de rechutes très proche de celle de l' Holoxan®. Sa dose est de 450mg/m<sup>2</sup> (3 jours consécutifs) sur 6 semaines. Avec risque d'une toxicité gonadique.

➤ **L'étoposide ou VP16 (Vépéside®) ou son analogue hydrosoluble**

**(Etopophos®)** est administré à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup> (3 jours de suite), au prix d'une toxicité surtout muqueuse et hématologique. En association avec les dérivés du platine, particulièrement le carboplatine, il est très actif sur les rechutes.

➤ **Le carboplatine (Paraplatine®)**, est un analogue du cisplatine beaucoup moins toxique pour le rein et l'oreille. Son action en association à l'étoposide est très impressionnante. Sa dose est de 200mg/m<sup>2</sup> (3 jours consécutifs) sur 6 semaines.

**c. Modification des doses et effets secondaires:**

**c.1. Ajustement des doses : De 6 mois à 12 mois (poids < 12 kg) :**

L'ajustement des doses est prévu selon le poids de l'enfant. On donnera 66% de la dose.

Les doses seront prescrites par kilogramme.

Vincristine : 30 microgrammes/kg

Actinomycine : 30 microgrammes/kg

Doxorubicine : 1 milligramme/kg

### c.2. Irradiation :

En cas d'irradiation droite touchant l'aire hépatique ou dans le cas d'une irradiation thoracique, les doses d'actinomycine D doivent être réduites pour tous les patients à 2/3 des doses recommandées durant cette irradiation et durant la première cure qui suit cette irradiation.

### c.3. Toxicité hématologique :

- La toxicité hématologique, le taux d'hémoglobine, le taux de globules blancs et de plaquettes doivent être pratiqués avant chaque cure de chimiothérapie.

- La neutropénie : le taux de globules blancs doit être au-dessus de 1000/mm<sup>3</sup> pour commencer une cure d'actinomycine D ou de doxorubicine. La vincristine, quant à elle donnée seule, peut être continuée quelle que soit la numération si le patient va bien cliniquement.

- La thrombocytopenie : le taux de plaquettes doit être supérieur à 100000/mm<sup>3</sup> pour démarrer une cure de chimiothérapie.

- L'anémie seule doit être traitée par transfusion si le taux d'hémoglobine est en dessous de 7 g/l ou si non toléré.

Si une cure de chimiothérapie entraîne un taux de globules blancs inférieur à 1500/mm<sup>3</sup> et/ou un taux de neutrophiles en dessous de 1000/mm<sup>3</sup> associé à une mucite et une fièvre ou un taux de plaquettes inférieur à 50000 avec une hépatomégalie et des hémorragies, les doses de la cure suivante doivent être diminuées de 2/3 et si à ces doses la cure est bien tolérée des doses totales seront reprises pour la cure suivante.

### c.4. Toxicité gastro-intestinale :

- Des vomissements peuvent apparaître quelques heures après l'injection d'actinomycine D ou de doxorubicine et doivent être traités symptomatiquement et nécessitent extrêmement rarement des modifications de dose.

- La diarrhée avec ou sans vomissement peut apparaître après irradiation de l'abdomen chez les jeunes enfants. Ceci nécessite quelque fois de suspendre l'irradiation 1 ou 2 jours. Des anti-spasmodiques, des antiseptiques et une réhydratation peuvent être nécessaires.

- La constipation est commune avec la vincristine, ceci nécessite donc de surveiller que les selles soient régulières. Le médicament doit être arrêté s'il existe un iléus paralytique et recommencé à 50% de la dose.

#### c.5. Complications hépatiques :

Des complications hépatiques peuvent apparaître au moment de l'irradiation d'une aire rénale droite prenant une partie du foie ou lors d'une irradiation de l'ensemble de l'abdomen associée avec des cures d'actinomycine D ou de doxorubicine. Parfois ces complications hépatiques peuvent être liées à la seule injection d'actinomycine D.

Les patients avec des signes de dysfonctionnement hépatique doivent être surveillés prudemment. S'il existe des signes réels de maladie veino-occlusive, l'actinomycine D doit être suspendue jusqu'à ce que les principales anomalies soient retournées à la normale.

La dose à ce moment-là est réduite de 1/3 pour la cure suivante. Si des symptômes réapparaissent sur les cures suivantes, l'actinomycine D peut être de façon permanente retirée. La vincristine peut aussi augmenter des perturbations hépatiques.

#### c.6. Contamination ou infection par les virus zona varicelle et herpès :

Les patients qui développent une varicelle ou un herpès doivent recevoir de l'aciclovir et la chimiothérapie ne doit pas être recommencée avant 1 semaine après la résolution complète de l'éruption. Il est recommandé de reculer toutes les cures d'actinomycine D et de doxorubicine en cas de contamination chez les patients non immunisés 3 semaines après une exposition connue.

#### c.7. Toxicité cardiaque :

Une toxicité cardiaque reste toujours possible et c'est pour cela que les échographies cardiaques seront pratiquées de façon régulière à tous les paliers de 100 mg/m<sup>2</sup>.

### c.8. Toxicité neurologique :

Une faiblesse musculaire et hypo réflexie sont les principaux effets de la vincristine. Des douleurs de la joue et de la mâchoire peuvent apparaître en cas de paralysie nerveuse périphérique, une ou deux injections de vincristine peuvent être retirées et les prochaines doses diminuées de 1/3.

### c.9. Intolérance majeure :

On peut être amené à arrêter la chimiothérapie pré-opératoire si les complications suivantes apparaissent :

- Profonde thrombocytopénie avec ou sans hémorragie associée à une maladie veino-occlusive: douleurs abdominales avec diarrhée, ascite, œdème, prise de poids, augmentation du foie, oligurie, fièvre et ictère,
- Apparition d'un érythème cutané avec desquamation et prurit,
- Existence d'une complication neurologique sévère comme une paresthésie intolérable abdominale ou des paralysies ou des convulsions ou coma ou amaurose.

### ***1.2. Traitement chirurgical :***

Le traitement d'une tumeur rénale de l'enfant comporte, dans tous les cas, une étape chirurgicale.

L'exérèse de la tumeur primitive est toujours nécessaire à sa cure radicale, et l'exérèse d'éventuelles métastases l'est parfois, en fonction de leur réponse à la chimiothérapie.

### **a. Traitement chirurgical de la tumeur primitive dans les formes syndromiques du néphroblastome:**

#### **a.1. Choix de la technique de néphrectomie : (45)**

Le néphroblastome localisé est une tumeur éminemment curable, dont le taux de survie globale est supérieur à 90%.

La place des techniques conservatrices chez l'enfant est beaucoup plus discutée, en dehors des indications impératives dans un contexte de prédisposition génétique et de tumeur bilatérale ou de rein unique.

Le choix d'une chirurgie partielle lors d'une prédisposition constitutionnelle : formes familiales (1%), formes syndromiques (2%, parmi lesquelles les syndromes de WAGR, Denys-Drash, Wiedeman-Beckwith...), formes associées à des malformations génito-urinaires (5%) est basé sur trois raisons principales :

-La première : Ces néphroblastomes bénéficient d'une stratégie de dépistage, qui permet de localiser la tumeur à une taille plus petite que les tumeurs de wilms sporadiques. En supposant que les petites tumeurs n'atteignent pas les structures hilaires et vasculaires.

-La deuxième : Ces tumeurs s'accompagnent d'un risque accru de récurrence controlatérale métachrone surtout par la présence de restes néphrogéniques.

-La troisième : Certains de ces enfants présentent des anomalies rénales bénignes classés comme des kystes médullaires, diverticules caliciels, hydronéphrose, et lithiase rénale qui peuvent conduire à des complications rénales plus tard grâce à des infections répétées, la néphropathie liée au reflux persistant, ou éponge médullaire rénale. La présence d'anomalies rénales bénignes ne fait pas obstacle à la possibilité d'une tumeur maligne rénale dans le rein ipsi-latéral ou controlatéral .Donc ces syndromes portent un risque intrinsèque d'insuffisance rénale précoce.

D'où la nécessité de préserver le parenchyme rénal autant que possible.

*a.1.1. La chirurgie partielle est la technique de référence des formes syndromiques du néphroblastome : (85,86,87,88,89)*

• **Anesthésie et monitoring :**

La néphrectomie pour néphroblastome demeure une intervention majeure qui se fait au contact des gros vaisseaux abdominaux avec un risque potentiel d'hémorragie brutale. Il est donc indispensable de disposer de voies veineuses de grand calibre permettant un remplissage rapide et de pouvoir surveiller de manière continue la pression veineuse centrale et la pression artérielle.

L'anesthésie doit respecter le même degré d'exigence que la chirurgie.

• **Voies d'abord :**

En fonction des habitudes de l'équipe chirurgicale et de l'importance du geste peut être réalisé : une lombotomie ; une voie antérieure extra-péritonéale ; une voie sous-costale ; une voie médiane ; un abord laparoscopique.

La lombotomie qui permet un abord extrapéritonéal et une exposition rapide et facile du pédicule rénal. Dans les cas de tumeurs plus volumineuses s'approchant du sinus rénal, généralement synonyme de NP complexe et de clampage de longue durée, une voie antérieure est pratiquée permettant le cas échéant un refroidissement par perfusion.

Si la laparoscopie tend à devenir le standard pour les NE, elle reste réservée aux centres experts pour la NP en raison du haut niveau de difficulté. Elle peut être proposée pour les tumeurs exophytiques de moins de 4 cm mais expose à plus de complications.

• **Différentes techniques de la néphrectomie partielle :**

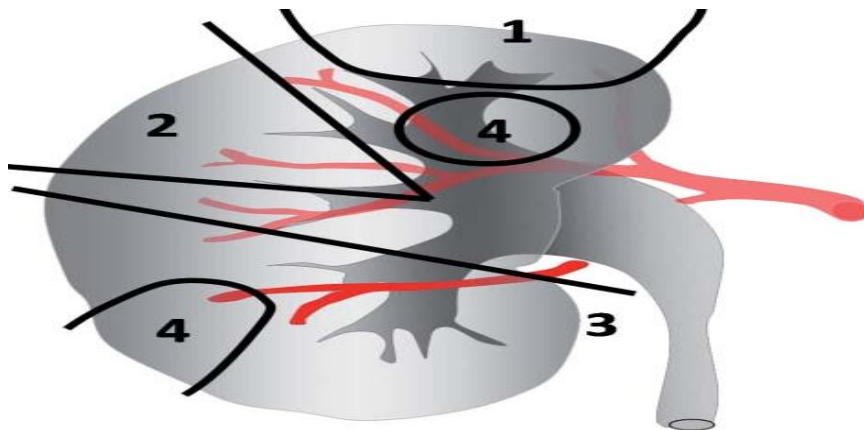


Figure 51 (85) Schémas classiques de résection du parenchyme rénal

1. Néphrectomie polaire ; 2. Résection cunéiforme ; 3. Héminéphrectomie ; 4. Tumorectomie.

- La néphrectomie polaire: Ablation d'un segment du parenchyme rénal au sein duquel se trouve la tumeur. Marges de sécurité les plus importantes.

- Résection cunéiforme: NP atypique emportant la tumeur avec marges de sécurité de 5-10mm. — »Tumeur périphérique corticale.

- Énucléation: Ablation de la tumeur entourée de sa pseudo capsule. Simple résection économique du parenchyme rénal mais non carcinologique (risque de franchissement capsulaire.)

• **Principes de base : La NP repose sur des principes simples :**

-**Exérèse complète en marges saines** : en fonction de la localisation et de la taille de la tumeur, on réséquera plus ou moins de parenchyme et la reconstruction sera plus ou moins complexe. La section du parenchyme se fera préférentiellement au bistouri froid, aux ciseaux ou au dissecteur vasculaire pour une analyse de la marge chirurgicale sans artefact de coagulation. L'épaisseur de la marge de sécurité a longtemps fait débat, mais actuellement, il est reconnu que seule compte la positivité de cette dernière. L'examen extemporané n'est utile qu'en cas de doute macroscopique.

-**Fermeture de la voie excrétrice** : elle sera soignée, éventuellement protégée par une sonde double J ou une néphrostomie. En cas de tumeur hilare, une reconstruction pyélique peut être nécessaire.

-**Hémostase soignée** : sur les artères et les sinus veineux visibles, sur la tranche de section. Dans certains cas complexes, une reconstruction des artères de gros calibre est nécessaire puisque la vascularisation artérielle intrarénale est terminale et son non-rétablissement exposerait à une perte néphronique significative.

• **Clampage :**

Classiquement la NP se fait avec un clampage pédiculaire, ou tout du moins de l'artère rénale, pour obtenir un champ opératoire exsangue, optimiser l'exérèse de la tumeur grâce à une meilleure visualisation des structures et diminuer les pertes sanguines. Il expose au risque de blessure du pédicule et surtout à l'ischémie chaude, responsable de l'altération de la fonction rénale, mais réversible si elle ne dépasse pas 30 minutes. Pour diminuer cet effet, l'hypothermie est utilisée, qu'elle soit de contact, permettant une ischémie tiède jusqu'à 60

minutes ou par perfusion de liquide de conservation à basse température à travers l'artère rénale autorisant une ischémie froide prolongée de plusieurs heures.

L'utilisaltion autant que possible (tumeurs polaires ou du bord externe) du clampage parenchymateux à l'aide d'un clamp aortique ou d'un clamp gastrique afin d'éviter la dissection du hile et ses blessures et l'ischémie chaude induite par un clampage pédiculaire.

• **Complications de le chirurgie partielle :**

La NP est une chirurgie délicate aux complications sérieuses si elle est mal réalisée, pouvant aboutir à la perte de ce qu'on voulait préserver. Il est clair que le taux de complications est directement lié à l'expérience du chirurgien et à la sélection des patients. La standardisation des techniques a permis de les réduire de manière significative.

Le taux de complications dans la littérature est de l'ordre de 10 à 15%, s'agissant presque exclusivement de complications hémorragiques ou urinaires.

L'hémorragie peropératoire traduit une hémostase parenchymateuse insuffisante qu'il faudra optimiser, par mise en place de points hémostatiques, de biocolle ou en situation extrême par totalisation de la néphrectomie. En postopératoire, une hémorragie importante conduit à une angiographie pour embolisation sélective et/ou à une réintervention qui aboutira le plus souvent à une néphrectomie d'hémostase.

La fuite urinaire traduit le plus souvent un défaut de fermeture de la voie excrétrice et sera traitée de manière endoscopique par montée de sonde urétérale.

• **les limites de la nephrectomie partielle:**

Une néphrectomie totale peut cependant être nécessaire dans un syndrome de prédisposition ou formes bilatérales ou sur rein unique : la chirurgie conservatrice ne se justifie en effet que si elle laisse au moins l'équivalent d'un tiers du volume du parenchyme normal des deux reins ou les deux tiers d'un rein unique ou restant afin d'assurer une fonction rénale correcte.

Une néphrectomie partielle peut être carcinologiquement réussie dans un néphroblastome unilatéral. Il doit être tenu en compte que les tumeurs de bas stade

ont actuellement un excellent pronostic (90-100%) et prendre le risque de rechute par rapport au faible potentiel de la néphropathie d'hyperperfusion dans le rein restant pourrait ne pas être justifiée.

La néphrectomie partielle dans le néphroblastome unilatéral peut être appliquée quand il y a une localisation extrêmement favorable de petites tumeurs et éventuellement quand les patients ont des troubles urologiques ou néphrologiques controlatéraux ou des syndromes de prédisposition à d'autres tumeurs malignes du rein.

La SIOP 2001 suggère **les contre-indications** suivantes pour la néphrectomie partielle dans le néphroblastome : une rupture tumorale préopératoire ou une biopsie, une tumeur rénale infiltrant les structures extrarénales, des métastases intra-abdominales ou des ganglions lymphatiques visibles sur l'imagerie préopératoire, un thrombus dans la veine rénale ou dans la veine cave, une tumeur impliquant plus d'un tiers du rein ( au moins 50% du tissu rénal devrait être épargné après résection de la tumeur avec une marge de tissu sains pour donner une protection valable contre l'hypo-perfusion), une tumeur multifocale, un emplacement central, l'implication des calices, une hématurie et peu d'expérience dans la néphrectomie partielle.

a.1.2. La chirurgie totale : Néphro-urétérectomie totale élargie :  
(90,91,92)

▪ **Voie d'abord :**

Doit être abdominale transpéritonéale, et non lombaire, le plus souvent laparotomie transversale sus ombilicale permettant une mobilisation facile et atraumatique du rein atteint, une exposition correcte de l'aorte et / ou de la veine cave inférieure ; l'exploration éventuelle du rein sain et de la totalité de la cavité abdominale pour évaluer correctement l'extension de la tumeur.

Dans le protocole SIOP 93-01 une grande voie transversale épigastrique est utilisée, sectionnant les deux grands droits et les muscles larges du côté transversal sus ombilicaux décalés du côté atteint, en cas d'adhérence au diaphragme, la résection partielle de la coupole est très facile par cette voie. Certains pratiquent volontiers une thoraco-

phéno-laparotomie, dans les formes polaires supérieures, pour lesquelles le diaphragme peut être ouvert par sa face inférieure au cours de la laparotomie ou quand l'ablation de métastases résiduelles du même côté s'impose.

Les données de la littérature sur la réalisation de néphrectomie élargie par laparoscopie pour tumeur de Wilms sont exceptionnelles. Une seule équipe, celle de Duarte au Brésil, a rapporté cette intervention, avec 8 cas ont été traités selon le protocole SIOP01 par chimiothérapie préopératoire à base de vincristine / actinomycine D puis a eu une néphrectomie laparoscopique et biopsie des ganglions lymphatiques. La tumeur a été extraite avec aucun morcellement à travers une incision de Pfannenstiel.

• **Exploration :**

Se fait en deux temps :

-L'examen du rein controlatéral sur ses deux faces après ouverture de sa loge n'est recommandé qu'en cas d'une petite image suspecte et découverte à l'échographie, au scanner ou à l'IRM préopératoire. Cette zone suspecte est excisée pour examen histologique.

-L'appréciation de l'extension intra-abdominale au péritoine, au foie, aux ganglions lombo aortiques, à la paroi (diaphragme, psoas, muscles lombaires) ainsi qu'aux organes de voisinage (surrénale, rate, pancréas, méso-colon et colon) est indispensable et se fait avant l'exérèse et au cours de celle-ci.

• **Principes de base :**

-La région rétro péritonéale du côté atteint est exposée jusqu'à la ligne médiane par décollement du méso-colon, complété à droite par le décollement duodéno-pancréatique et à gauche par le décollement du méso-gastre postérieur.

-Le temps suivant est le repérage vasculaire ( artère(s) rénale(s) et veine(s)) du rein tumoral. L'artère est liée en premier, la gauche au ras de l'aorte, la droite entre l'aorte et la veine cave. Si la tumeur est très volumineuse, étalée devant les gros vaisseaux, il faut soigneusement repérer, avant de lier l'artère que l'on croit être l'artère du rein tumoral, l'artère controlatérale et l'artère mésentérique supérieure. La ligature de la veine doit être

effectuée le plus rapidement possible après celle de l'artère pour minimiser le risque de dissémination par voie veineuse.

-Le rein tumoral doit être enlevé en bloc avec le tissu péri rénal, les ganglions du hile et ceux du carrefour aorto-rénal, ainsi que la partie haute des vaisseaux gonadiques homolatéraux.

-La surrénale, si elle paraît saine, est laissée en place sauf dans certaines tumeurs du pôle supérieur très proches de la glande.

-L'uretère est sectionné à ras de la vessie pour éviter toute récurrence endoluminale.

-Toute adénopathie latéro-aortique suspecte est réséquée, mais un curage lombaire réglé n'est pas recommandé. Toutes les zones d'adhérences suspectes sont repérées sur la pièce, biopsiées sur le lit tumoral en regard et repérées au moyen de clips en titane pour guider une éventuelle irradiation.

#### • **Complications chirurgicales :**

( J. Godzinski, SIOP-9 ) une étude a été faite à propos de 598 patients; dont les résultats : 54 complications chez 49 patients (8 %)

Rupture tumorale ; Occlusion du grêle / brides ; Invagination post-opératoire ; Hémorragie massive ; Complications vasculaires ; Péritonites ; Abscesses de paroi ; Eviscération ; Sepsis général ; Pancréatite

#### **a.1.3. Bi-néphrectomie et transplantation rénale: (93)**

Ella a été envisagée dans la prise en charge du syndrome de Denys-Drash au stade d'insuffisance rénale terminale par une bi-néphrectomie suivie de dialyses puis transplantation rénale.

Elle a été proposée aussi en cas de tumeurs multiples ou restant volumineuses pour lesquelles la nécessité d'un clampage pédiculaire prolongé mettrait en jeu la vitalité ultérieure du parenchyme restant.

Elle a alors un intérêt certain permettant l'exérèse de toutes les lésions, tout en minimisant les pertes sanguines et en assurant un meilleur contrôle de l'exérèse et des zones de section qui peuvent être réparées avec précision.

Le rein est perfusé (solution de Belzer) pendant toute la durée du geste et retransplanté le plus souvent en fosse iliaque selon les étapes habituelles de la transplantation rénale classique. L'utilisation de l'ischémie froide sans transplantation a également été proposée toujours dans le but de réduire les pertes et de protéger le parenchyme d'une ischémie prolongée

**Dans notre série, et chez les deux cas opérés, un a subi une néphrectomie gauche élargie et l'autre une néphrectomie partielle (néphrectomie droite totale et tumorectomie gauche)**

**Tableau 17. Les techniques chirurgicales des patients présentant des formes syndromiques du néphroblastome dans les séries publiées**

| Syndromes | Auteur                | Nombre de cas | Technique chirurgicale           |                        |   |
|-----------|-----------------------|---------------|----------------------------------|------------------------|---|
|           |                       |               | Nephro-urétérectomie unilatérale | Nephrectomie partielle | Bi-nephrectomie avec transplantation rénale |
| WAGR      | Bernard et al.(22)    | 27            | 18                               | 5                      | 4   |
|           | Antonio et al (24)    | 1             | 1                                |                        |   |
| SDD       | Adonis et al (32)     | 1             |                                  |                        | 1   |
|           | F. Auber et al. (36)  | 7             | 4                                |                        | 3   |
|           | F. Auber et al. (63)  | 15            | 10                               | 5                      |   |
| SF        | S.Barboux et al.(38)  | 3             |                                  |                        | 3   |
|           | K. Saylam(39)         | 1             |                                  |                        | 1   |
| SBW       | Elizabeth et al. (45) | 8             |                                  | 8                      |   |
| SGB       | Rabah et al. (48)     | 1             | 1                                |                        |   |
| Sotos     | v Fabry (53)          | 2             | 2                                |                        |   |
| Bloom     | C Berger (58)         | 1             | 1                                |                        |   |
| Total     |                       | 67            | 37                               | 18                     | 12  |

### a.2. Après la Néphrectomie : (91,92)

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

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

### b. Extension de la tumeur dans la veine rénale ou la veine cave : (94,95)

Selon l'expérience du SIOP 93-2001, France :L'existence d'une extension tumorale d'un néphroblastome ne semble pas un argument suffisant pour prolonger ou intensifier une chimiothérapie néo-adjuvante, permettant ainsi de planifier une stratégie chirurgicale dont l'objectif est une résection microscopiquement complète et en monobloc de la tumeur et du thrombus.

Lorsque le thrombus tumoral n'envahit que la veine rénale et respecte la VCI, le seul problème pratique consiste à sectionner et lier la veine rénale sans effraction du thrombus : un clampage en aval ou un clampage latéral de la VCI permettent la section de la paroi veineuse et sa suture par surjet, de loin préférables à une ligature aveugle.

Lorsque le thrombus tumoral envahit la veine cave inférieure. Il importe d'apprécier le niveau du thrombus par rapport à l'abouchement des veines sus hépatiques.

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

L'existence d'une insuffisance cardiaque majeure, d'un risque important d'embolie pulmonaire, ou un syndrome de Budd-Chiari aigu sont les trois indications de la chirurgie en urgence.

Si la tumeur envahit le confluent sus-hépatico-cave ou l'oreillette le recours à une équipe de chirurgie cardiaque pour effectuer l'intervention sous circulation extra-corporelle, clampage du pédicule hépatique et exclusion cave totale, s'impose.

-Lorsque l'extension se fait au-dessous des veines sus hépatiques, l'exérèse sans remplacement de la veine cave inférieure est possible chez le petit enfant, en raison de la bonne qualité de suppléance des réseaux veineux azygos et rachidiens. Le problème est celui de la préservation du retour veineux du rein sain.

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

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

### **c. Traitement chirurgical des métastases et des récurrences : (62,92)**

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

#### ***1.3.Radiothérapie : (62,83)***

Le néphroblastome est l'une des tumeurs malignes les plus radiosensibles.

L'intérêt de la radiothérapie est :

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

L'utilisation de la radiothérapie est limitée aux stades avancés (stade  $\geq$  II, histologie défavorable, et/ou atteinte ganglionnaire), et ceci à cause des séquelles importantes.

### **a.Champs d'irradiation :**

Tout le lit tumoral (repéré au préalable par le chirurgien), parfois tout l'abdomen.

Au niveau de la loge rénale, le volume irradié en post opératoire est déterminé grâce à un scanner calculant le volume cible et guidé par les données pré- opératoires et les constatations opératoires et pathologiques.

L'irradiation se fait par deux champs opposés, antérieur et postérieur traités chaque jour l'un et l'autre cinq fois par semaines.

Impératifs :

- La totalité de la vertèbre doit être incluse dans le champ d'irradiation pour limiter le risque de scoliose.
- Ne pas dépasser 15 Gy sur la tête iliaque pour éviter une asymétrie de l'os iliaque.
- Ne jamais irradier la tête fémorale même en cas d'irradiation abdominale totale.
- De la même façon les épaules doivent être cachées lors de l'irradiation bi-pulmonaire

### **b.Dose :**

Dépend du stade, de l'histologie et de la qualité de l'exérèse.

Utilisation des radiations de hautes énergies (Cobalt ou photons des accélérateurs), selon des protocoles extrêmement précis avec une grande efficacité pour des doses assez faibles (15 à 30 grays).

La dose hebdomadaire ne dépasse pas 10 Grays (Gy) 7,5 Gy en cas d'irradiation très étendue ou chez le tout petit.

La dose par séance s'élève à 1,5 ou 2 Gy., cinq fois par semaines.

Les doses limites aux organes critiques :

- Foie : 15 Gy en totalité, 20 Gy si au moins un quart du foie est protégé.

- Rein : Après néphrectomie, le rein controlatéral ne doit pas recevoir plus de 12 Gy en cas d'irradiation abdominale totale.
- Ovaires : 1 ovaire au moins doit recevoir moins de 2 Gy sauf en cas d'irradiation abdominale totale.
- Testicules : Ils ne sont concernés que par d'irradiation abdominale totale chez le petit enfant.
- Bourgeons mammaires : Ils ne peuvent pas être protégés lors de l'irradiation bi-pulmonaire ; par contre il faut veiller à ne pas les inclure dans les champs de fosse rénale incluant le diaphragme.

### **c. Effets secondaires :**

#### **c.1-Néphrite radique :**

En 1952, KUNKLER considère que des doses de 2300 Rads suffisent à endommager les néphrons, entraînant une insuffisance rénale sévère .VAETH ne trouve pas de preuve de néphrite radique avec des doses comprises entre 10 et 15 Gy.

Les délais d'apparition de l'atteinte rénale après irradiation sont variables, parfois très courts (12 semaines) mais pouvant aller jusqu'à 25 ans.

L'association avec l'actinomycine D semble en augmenter le risque.

La dose maximale tolérable admise est actuellement de 12 Gy pour le tissu rénal.

#### **c.2-Séquelles orthopédiques :**

Parmi les séquelles les plus constantes, figurent celles que l'irradiation de la loge rénale laisse au niveau du rachis lombaire et dorsal.

Certains sont mineurs, entraînant des déformations à peine perceptibles; des séquelles plus importantes même avec les irradiations les mieux conduites peuvent entraîner des troubles de croissance vertébrale à type de scoliose, de cyphose dorsale avec une hyperlordose lombaire. Ceci se voit surtout après un traitement combiné avec une chimiothérapie. Ces déformations n'ont cependant été notées que pour des doses dépassant 24 Gy.

### c.3-Atteint hépatique :

Elle est caractéristique de la toxicité due au traitement combiné et se voyait chez 6% des patients de la NWTS irradiés et recevant simultanément AMD et/ou ADR.

L'atteinte hépatique se manifeste dans les deux mois après le début du traitement. Elle est soit patente cliniquement avec hépato-splénomégalie, ictère et ascite, soit biologique avec perturbations des tests hépatiques ou thrombocytopénie.

### c.4-Atteinte de l'appareil respiratoire :

L'irradiation des poumons, faite avec une technique correcte, sans dépasser 12Gy, ne donne actuellement plus de phénomènes dits de « poumon radiothérapique aigu ». De telles pneumopathies interstitielles réversibles ont été décrites chez 10% des

patients de la NWTS ayant reçu 14Gy en même temps que des cures d'AMD. Par contre, c'est lors du traitement de métastases pulmonaires que des séquelles graves à type d'hypoplasie thoraco-pulmonaire avec diminution de la capacité vitale de 30% ont été décrites.

### c.5-Complications intestinales :

Les complications intestinales aiguës de l'irradiation associée à la chimiothérapie peuvent être diminuées, voire supprimées par une technique judicieuse : on ne dépassant pas 1,5Gy associée à un régime sans lait et sans gluten. Il semble que ces précautions permettent d'éviter presque complètement les entérites catastrophiques observées il y a quelques années.

### c.6-Toxicité hématologique :

N'est observée qu'en cas d'irradiation abdominale totale, se manifeste précocement par des leucopénies et thrombopénies.

Il est alors préférable de diminuer, voire d'annuler la chimiothérapie, plutôt que d'interrompre la radiothérapie.

c.7-Epidermite sèche :

Surtout en association avec l'actinomycine D, généralement résolutive en 3 semaines.

c.8-Atteinte gonadique :

Des stérilités sont à redouter chez ces enfants ainsi que des anomalies génétiques dans leur descendance.

**2 Les essais thérapeutiques nationaux et internationaux sur la tumeur de wilms :**

Le néphroblastome représente 12% des cancers de l'enfant et le taux de guérison a nettement augmenté grâce aux travaux coopératifs européens (SIOP), américains (NWTS), l'expérience de l'UKCCSG et GFAOP. L'ensemble des études de ces différents groupes coopérateurs a permis de cerner plus précisément cette pathologie cancéreuse de l'enfant.

***2.1. Expérience de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique SIOP :  
(62-12)***

| Etudes   | Stades                  | Thérapie  |
|--|-------------------------|---|
| SIOP-1<br>(1971–1974 ;<br>398 patients<br>inclus)      | I, II, ou III           | *Il n'y avait aucune différence dans le taux de survie entre la radiothérapie préopératoire et les groupes d'intervention chirurgicale immédiate.<br><br>*Beaucoup moins de rupture tumorale survenue dans le groupe prétraité, et le taux de survie sans récurrence était plus faible pour les patients qui ont subi une rupture per opératoire. |
| SIOP-2<br>(1974–1976 ;<br>138 patients<br>inclus)      | I, II, ou III           | *l'étude a confirmé que les patients qui reçoivent de la radiothérapie préopératoire avec Dactinomycine sont moins susceptibles pour les ruptures de tumeurs que ceux qui subissent une intervention chirurgicale immédiate.<br><br>*Six mois de traitement post-opératoire était aussi efficace que 15 mois.                                     |
| SIOP-5<br>(1977–1979 ;<br>433 patients<br>inclus)      | I, II, ou III           | *La chimiothérapie pré opératoire avec la vincristine et la dactinomycine était aussi efficace que la radiothérapie avec l'actinomycine-D dans la prévention de la rupture tumorale.  |
| SIOP-6<br>(1980 –1986 ;<br>1095 patients<br>inclus)    | I<br><br>II             | *Le traitement par la vincristine et la dactinomycine était aussi efficace pendant 17 semaines comme 38 semaines.<br><br>* les patients avec des ganglions lymphatiques négatifs qui n'ont pas reçu une irradiation post opératoire avaient un taux de récurrence plus élevé.   |
| SIOP-9<br>(1987–1993 ;<br>852 patients<br>inclus)      | I, II, ou III<br><br>II | * La vincristine et la dactinomycine préopératoire était aussi efficace pendant 4 semaines que pendant 8 semaines.<br><br>* Pour les patients ayant des ganglions lymphatiques négatifs, le taux de rechute a été réduit par un traitement avec l'épirubicine sans radiothérapie.   |
| SIOP 93-01<br>(1993–2000 ;<br>1104 patients<br>inclus) | I                       | * Réduction de la chimiothérapie postopératoire (pour le risque intermédiaire et Tumeur de Wilms anaplasique) à quatre doses de vincristine et une dose de la dactinomycine n'était pas moins efficace que la chimiothérapie post-opératoire standard.  |

## 2.2. Expérience du National Wilms Study Group NWTSG : (62-12)

Les études NWTSG ont toujours pratiqué la chirurgie première et ont posé des questions post-opératoires.

| Etudes   | Stades /Group        | Chimiothérapie   | Radiothérapie   |
|--|----------------------|--|---|
| NWTS-1<br>(1969–1973 ;<br>606 patients<br>inclus)  | I                    | –  | *Inutile pour les enfants de <2 ans<br>(lorsqu'ils sont traités avec une<br>chimiothérapie) |
|  | II et III            | *La vincristine et sa combinaison<br>avec la dactinomycine mieux que<br>l'autre médicament seul.   | –   |
| NWTS-2<br>(1974–1978 ;<br>755 patients<br>inclus)  | I                    | *6 mois de la vincristine et la<br>dactinomycine suffisante  | *Inutile  |
|  | II, III, et IV       | *L'ajout de la doxorubicine<br>augmente le taux de survie sans<br>rechute  | –   |
| NWTS-3<br>(1979–1986 ;<br>2496 patients<br>inclus) | I                    | *11 semaines de la vincristine et la<br>dactinomycine suffisante   | -   |
|  | II                   | *Doxorubicine inutile  | *Inutile  |
|  | III                  | * Doxorubicine nécessaire<br>* Doxorubicine inutile  | *Avec 1000 Gy d'irradiation<br>*Avec 2000 Gy d'irradiation                                  |
|  | IV                   | * Aucun avantage de l'addition de<br>cyclophosphamide  | -   |
| NWTS-4<br>(1986 –1994 ;<br>905 patients<br>inclus) | I–IV                 | *"Pulse-intensive" comme la<br>chimiothérapie efficace, moins<br>toxique et moins cher.  | -   |
|  | II, III, et IV       | *6 mois de chimiothérapie<br>suffisante  | -   |
| NWTS-5<br>(1995–2001)<br>2596<br>patients inclus)  | I<br><br>Tous stades | * Sans chimiothérapie, le taux de<br>survie globale à 2 ans est resté à<br>100%, mais le taux de survie sans<br>rechute est de 86%.<br><br>* Perte hétérozygote des<br>chromosomes 1p et 16q est un<br>indicateur de mauvais pronostic | -   |

### 2.3. Expérience de l' United Kingdom Wilms Tumor Studies UKWTS:

| Etudes  | Stades | Thérapie  |
|---|--------|---|
| UKW 1<br>(1980 - 1986,<br>384 patients<br>inclus) | I      | avec une néphrectomie immédiate, montre des taux de 89% de survie sans événement à 6 ans traités avec simplement vincristine sans radiothérapie   |
|   | II     | une survie sans événement à 85% avec vincristine - actinomycine D – radiothérapie   |
|   | III    | une survie à 82% sans événement avec l'association vincristine - actinomycine D – adriamycine (pendant 1 an) – radiothérapie  |
|   | IV     | une survie sans événement à 50% traités par l'association vincristine - actinomycine D - adriamycine - cyclophosphamide pour 1 an avec une irradiation pulmonaire si les métastases n'avaient pas disparu à la 12ème semaine. |
| UKW 2<br>(1986 – 1991, 448<br>patients inclus)    | I      | toujours traités par néphrectomie première, une survie sans événement de 87% qui n'avaient reçu que 10 semaines de vincristine au lieu de 26 dans le protocole précédent.   |
|   | II     | 82% de survie sans événement à 4 ans qui avaient reçu le même protocole de l'UKW1 sans radiothérapie  |
|   | III    | 82% de survie sans événement confirmant le protocole précédant  |
|   | IV     | 70% de survie sans événement grâce à l'irradiation recommandée pour tous les patients.  |

### 2.4. Expérience du Children's Oncology Group (COG): (96)

La COG a assumé le rôle du NWTSG pour mener les essais cliniques sur la tumeur de Wilms. Ce sera aussi un single-arm essai thérapeutique comparant les résultats aux contrôles historiques. Les patients sont stratifiés en catégories de faible risque, de risque standard et de haut risque. L'étude de la catégorie de faible risque va évaluer de nouveau la faisabilité

d'omettre la chimiothérapie postopératoire pour les nourrissons présentant de petites tumeurs de stade I. les patients de faible stade avec une perte d'hétérozygotie 1p et 16q seront traités avec un traitement plus intensif. Les patients présentant des métastases pulmonaires seront surveillés par la réponse des lésions pulmonaires à la chimiothérapie. Les patients avec une résolution complète des lésions pulmonaires après 6 semaines de chimiothérapie ne recevront pas d'irradiation pulmonaire. Un nouveau régime de chimiothérapie a été conçu pour le traitement des patients ayant une tumeur de Wilms avec une anaplasie diffuse et pour ceux ayant une tumeur rhabdoïde maligne du rein.

### ***2.5. Expérience du Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique GFA 2005: (97)***

En 2001, le GFA a initié un protocole basé sur l'étude SIOP 2001 pour tester sa faisabilité dans le contexte africain. Cette première étude du GFAOP a déterminé la faisabilité d'un protocole généralement bien toléré qui n'était pas trop coûteux et qui ne nécessitait pas de soins de soutien dans une population limitée aux groupes de tumeurs de faible risque et de risque intermédiaire et incluant seuls les tumeurs de stade IV en rémission après la chirurgie.

Les patients ont reçu un traitement pré opératoire basé sur le protocole de la SIOP 2001

La néphrectomie a été réalisée une semaine après la dernière cure de chimiothérapie en utilisant une approche abdominale trans-péritonéale, avec une exploration de la cavité abdominale pour déterminer l'extension de la tumeur. La pièce opératoire de néphrectomie a été examinée par le pathologiste pour confirmer le diagnostic, préciser le type histologique et établir le stade définitif selon la SIOP.

Le traitement postopératoire (schéma) a été basé sur les protocoles SIOP 9 et SIOP 2001 avec quelques ajustements de peur de sous-estimer le stade. Le groupe de faible risque a été traité comme le groupe de risque intermédiaire. Les patients ayant le stade I ont reçu une chimiothérapie faite de vincristine et d'actinomycine D pendant 9 semaines au lieu de 4 semaines. En cas de stade II, III, ou IV les patients ont reçu une chimiothérapie postopératoire respectant le programme du protocole SIOP 2001. Les patients ayant

des tumeurs de stade III ont reçu une radiothérapie abdominale si elle était disponible comme recommandé dans le protocole SIOP 2001.

### 3. Les protocoles thérapeutiques de la tumeur de wilms :

#### 3.1. les protocoles actuels :

#### a.Détails de la chimiothérapie du néphroblastome selon les recommandations de la SIOP 2001 (83)

|  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
|--|---|-----|---|---|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|-----|----|-----------|
| 1. Chimiothérapie pré-opératoire des tumeurs localisées                          |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| ACT  | ↓ |     | ↓ |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| VCR  | ↓ | ↓   | ↓ | ↓ | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓         |
| Semaines   | 1 | 2   | 3 | 4 | 5   |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
|  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    | chirurgie |
| 2. Chimiothérapie pré-opératoire des tumeurs métastatiques                       |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| ACT  | ↓ |     | ↓ |   | ↓   |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| VCR  | ↓ | ↓   | ↓ | ↓ | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓         |
| doxo   | ↓ |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| Semaines   | 1 | 2   | 3 | 4 | 5   | 6  | 7  |     |    |    |     |    |    |     |    | chirurgie |
| 3. Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs stadées I                          |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| ACT  |   |     | ↓ |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| VCR  | ↓ | ↓   | ↓ | ↓ |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| Semaines   | 1 | 2   | 3 | 4 |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| 4. Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs stadées II ou III                  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| a)Protocole AV   |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| ACT  |   |     | ↓ |   | ↓   |    | ↓  |     | ↓  |    | ↓   |    | ↓  |     | ↓  |           |
| VCR  | ↓ | ↓   | ↓ | ↓ | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓         |
| Semaines   | 1 | 2   | 3 | 4 | 5   | 6  | 7  | 8   | 9  | 10 | 11  | 12 | 13 | 14  | 15 | 16        |
|  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    | 17  | 18 | 19 | 20  | 21 | 22        |
|  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    | 23  | 24 | 25 | 26  | 27 | 28        |
| b)Protocole AVD  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| ACT  |   |     | ↓ |   | ↓   |    | ↓  |     | ↓  |    | ↓   |    | ↓  |     | ↓  |           |
| VCR  | ↓ | ↓   | ↓ | ↓ | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓  | ↓   | ↓  | ↓         |
| Doxo   |   | ↓   |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| Semaines   | 1 | 2   | 3 | 4 | 5   | 6  | 7  | 8   | 9  | 10 | 11  | 12 | 13 | 14  | 15 | 16        |
|  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    | 17  | 18 | 19 | 20  | 21 | 22        |
|  |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    | 23  | 24 | 25 | 26  | 27 | 28        |
| 5. Chimiothérapie post-opératoire des tumeurs d'histologie de haut risque : CDCV |   |     |   |   |     |    |    |     |    |    |     |    |    |     |    |           |
| VP16   |   |     |   |   | ↓↓↓ |    |    |     |    |    | ↓↓↓ |    |    |     |    |           |
| Carbo  |   |     |   |   | ↓↓↓ |    |    |     |    |    | ↓↓↓ |    |    |     |    |           |
| Cyclo  |   | ↓↓↓ |   |   |     |    |    | ↓↓↓ |    |    |     |    |    | ↓↓↓ |    |           |
| Doxo   | ↓ |     |   |   |     |    |    | ↓   |    |    |     |    |    | ↓   |    |           |
| Semaines   | 1 | 2   | 3 | 4 | 5   | 6  | 7  | 8   | 9  | 10 | 11  | 12 | 13 | 14  | 15 |           |
|  |   |     |   |   | 16  | 17 | 18 | 19  | 20 | 21 | 22  | 23 | 24 | 25  | 26 | 27        |
|  |   |     |   |   | 28  | 29 | 30 | 31  | 32 | 33 | 34  |    |    |     |    |           |

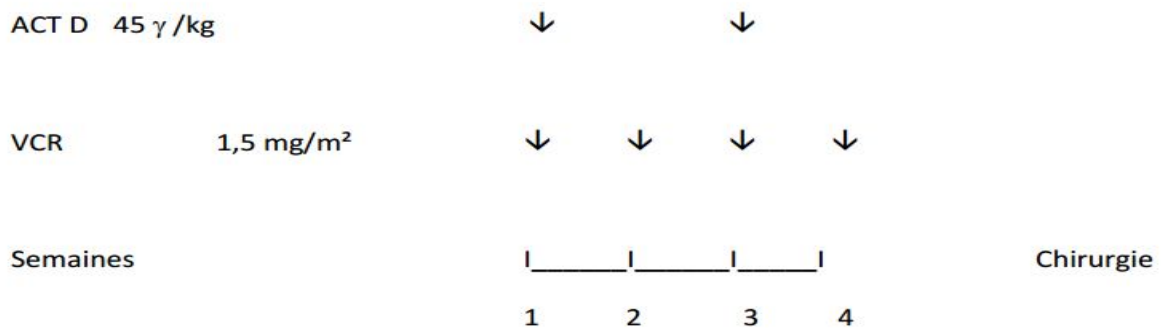
**Détails de la chimiothérapie post-opératoire dans le cadre de l'essai SIOP 2001 selon le type histologique :**

|                       |   | Stade 1 | Stades 2 et 3   |
|-----------------------|---|---------|---|
| Tumeurs localisées    | Bas risque  | -       | AV  |
|                       | Risque intermédiaire                                | AV      | Essai randomisé SIOP 2001<br>Doxo+(AVD)<br>Doxo- (AV) |
|                       | Haut risque   | AVD     | CDCV  |
| Tumeurs métastatiques | Bas risque et métastases en rémission complète      |         | AVD   |
|                       | Haut risque ou métastases non en rémission complète |         | CDCV  |
|                       |   |         |   |

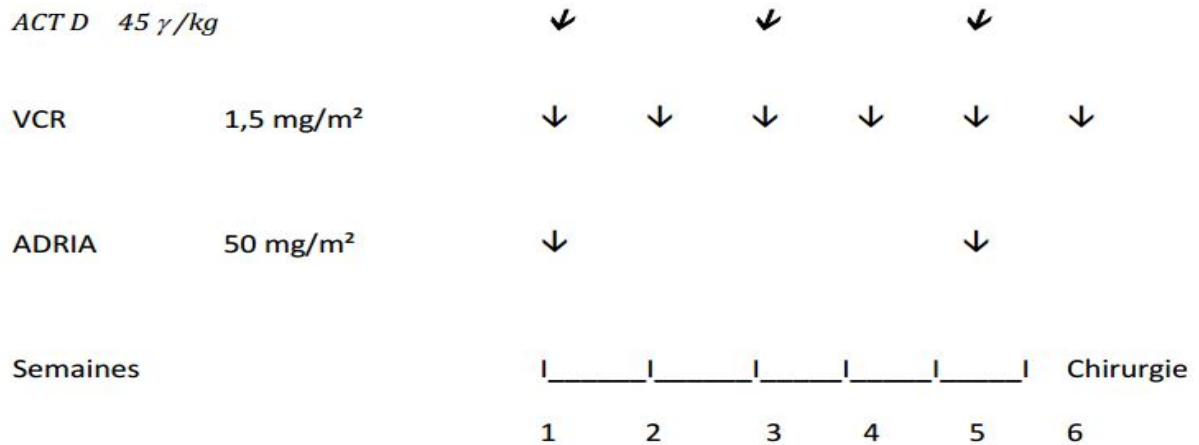
**b.Détails de la chimiothérapie du néphroblastome selon le protocole GFA Néphro 2005 : (97)**

❖ Chimiothérapie pré-opératoire :

➤ Formes localisées



➤ Formes métastatiques : Stade IV



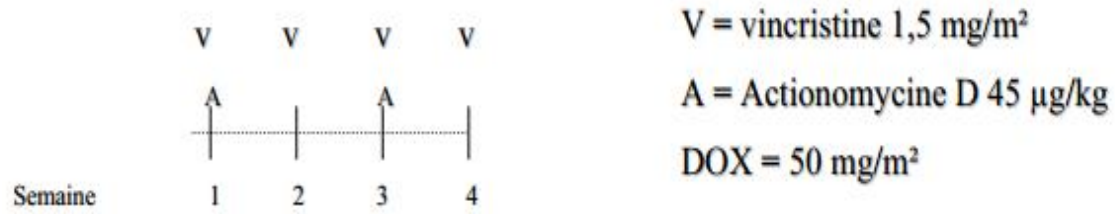
➤ Formes bilatéraux :

- chimiothérapie première A-V (poursuivie en général au moins 8 semaines et renforcée si besoin) jusqu'à régression maximum des tumeurs.

- Chirurgie aussi conservatrice que possible en tissu sain, mais complète sur les tumeurs souvent multiples.

- En pratique, souvent néphrectomie complète d'un côté, le plus atteint et partielle de l'autre

- Radiothérapie à discuter au cas par cas. Epargner le rein restant (maximum 12 Gy)



1ère évaluation à la semaine 5 (sonographie)

Tumeur stable/Diminution tumorale

si progression



2<sup>ème</sup> évaluation à la semaine 9 (sonographie ou CT scan)

Baisse du volume de la tumeur

tumeur stable

Tumeur stable

Chimiothérapie

Augmentation de la chimiothérapie

chirurgie

3<sup>ème</sup> évaluation (CT sacn)

Chimiothérapie en accord avec le haut stade et l'histologie  
Dose totale maximum doxorubicine = 300 mg/m<sup>2</sup>

si maladie stable et chirurgie d'épargne possible :

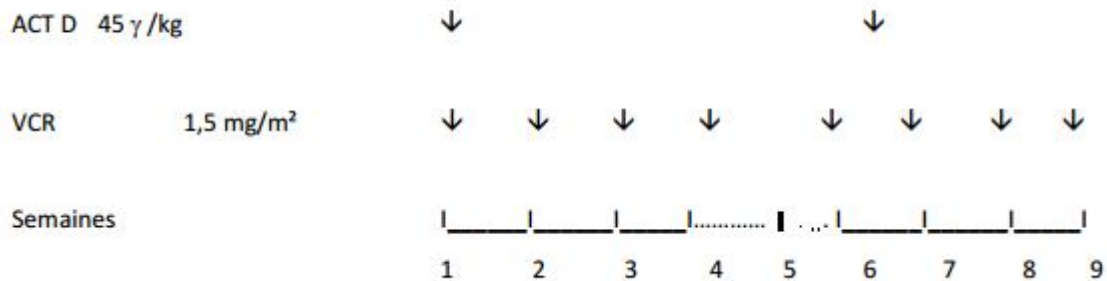
Si baisse du volume de la tumeur : chimiothérapie et chirurgie quand épargne renate possible.

Si maladie stable et chirurgie impossible : discussion avec l'investigateur.

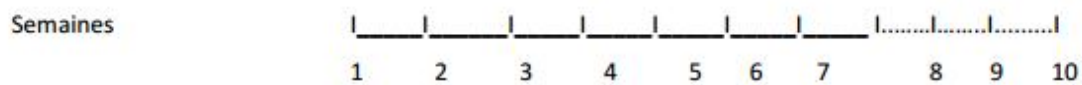
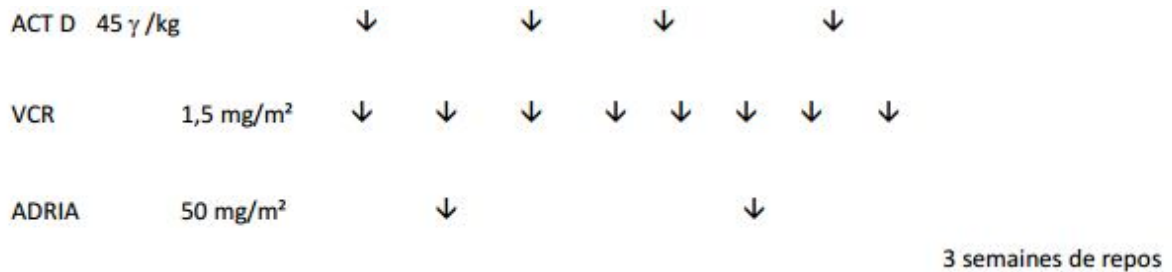
❖ Chimiothérapie postopératoire :

➤ Risques bas et intermédiaires seulement

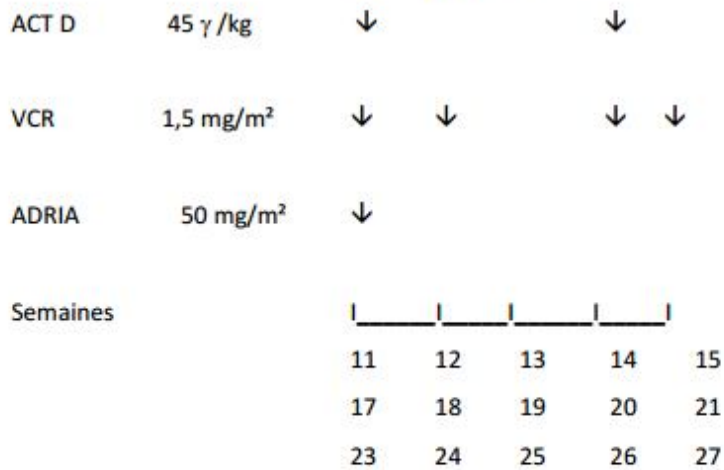
Stade I confirmé



Stades II et III



<.....RXT.....>



➤ Histologies à haut risque :

- Stade I : VCR, ACTINO, ADRIA : comme les stade II et III risque intermédiaire.
- Stade II, III, IV : VP 16, Carboplatine, Cyclophosphamide, Doxorubicine

STADES II, III et IV, HAUT RISQUE

|   |                       |     |     |  |  |  |   |  |     |     |  |  |     |  |
|---|-----------------------|-----|-----|--|--|--|---|--|-----|-----|--|--|-----|--|
| VP16                                      | 150 mg/m <sup>2</sup> |     | ↓↓↓ |  |  |  |   |  |     | ↓↓↓ |  |  |     |  |
| CARBO                                     | 200 mg/m <sup>2</sup> |     | ↓↓↓ |  |  |  |   |  |     | ↓↓↓ |  |  |     |  |
| CYCLO                                     | 450 mg/m <sup>2</sup> | ↓↓↓ |     |  |  |  |   |  | ↓↓↓ |     |  |  | ↓↓↓ |  |
| ADR                                       | 50 mg/m <sup>2</sup>  | ↓   |     |  |  |  | ↓ |  |     |     |  |  | ↓   |  |
| <b>RT</b>                                 |                       |     |     |  |  |  |   |  |     |     |  |  |     |  |
| 1 < 2-- 3-- 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 |                       |     |     |  |  |  |   |  |     |     |  |  |     |  |
| ---, ---                                  |                       |     |     |  |  |  |   |  |     |     |  |  |     |  |
| 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27       |                       |     |     |  |  |  |   |  |     |     |  |  |     |  |
| 28 29 30 31 32 33 34                      |                       |     |     |  |  |  |   |  |     |     |  |  |     |  |

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

**3.2. Les indications : (21,62,83,97)**

❖ **Traitement pré-opératoire :**

Les études SIOP préalables ont montré l'efficacité de la chimiothérapie pré-opératoire :

- en réduisant le risque de rupture tumorale durant la chirurgie,
- en induisant une augmentation des stades I à un taux de 60% permettant moins de thérapeutique post-opératoire,
- en sélectionnant les bons répondeurs stades IV au traitement pré-opératoire et évitant ainsi une irradiation pulmonaire.

Dans le SIOP 2001, cette chimiothérapie pré-opératoire va permettre de reconnaître en plus les néphroblastomes dont l'histologie serait blastématique prédominante restant vivace après chimiothérapie et de les traiter de façon plus importante.

De plus une étude prospective volumétrique de la tumeur au diagnostic et après chimiothérapie recherchera un facteur qui semble pronostic dans l'expérience allemande.

Pour toutes ces raisons, la chimiothérapie pré-opératoire sera conservée identique à celle du SIOP 93.

Le Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique a initié un protocole basé sur l'étude SIOP 2001.

➤ **Formes localisées :**

Elle comporte quatre injections hebdomadaires de vincristine et deux cures d'actinomycine D, espacées de 15 jours (semaines 1 et 3). Elle est suivie, 1 semaine plus tard, de l'exérèse chirurgicale. La suite du traitement dépend de l'histologie et du stade.

Les enfants de moins de 6 mois sont opérés d'emblée en raison de la forte incidence à cet âge, des néphromes mésoblastiques, tumeurs curables par chirurgie seule, de plus la tolérance à la chimiothérapie et en particulier l'Actinomycine D est mauvaise dans cette tranche d'âge.

➤ **Formes métastatiques :**

La chimiothérapie pré-opératoire a une durée totale de 6 semaines. Aux injections de vincristine et d'actinomycine des stades localisés sont rajoutées deux injections, à J1 et J29, d'adriamycine.

➤ **Formes bilatérales :**

La chimiothérapie pré opératoire est utilisée sur une durée poursuivie jusqu'à réduction maximale pour envisager la plus grande économie de parenchyme néphronique de l'un ou des deux côtés.

Selon le protocole GFA 2005 ;en ajoutant éventuellement une anthracycline, en plus des deux drogues (vincristine et actinomycine) pour obtenir une réduction tumorale maximale.

Cependant, au-delà de 3 ou 4 mois, la chirurgie d'exérèse doit être effectuée pour prévenir le risque de réévolution des néphroblastomes toujours en place.

#### ❖ **Traitement post-opératoire :**

Le traitement post-opératoire sera donc donné en fonction du stade local et du critère histologique.

##### ➤ **Formes localisées :**

Lorsque nous étudions les courbes de survie et de survie sans événement de la population des essais précédents, et en particulier du 93-01, les courbes des stades I et des stades II N- sont identiques.

Par ailleurs les stades II N+ rejoignent le pronostic des stades III avec un traitement identique. Dans le but de comparer les résultats de la SIOP au NWTS, il est décidé que dans ce protocole SIOP 2001 la présence de ganglions + classera le néphroblastome en stade III et seront traités comme tel.

#### ▪ **Stade I :**

✓ SIOP 2001 :

-Celles de bas risque ne reçoivent aucun traitement post-opératoire.

-Celles d'histologie standard ou anaplasique reçoivent une chimiothérapie dès le 8ème jour post-opératoire. Elle dure 4 semaines (4 cures de vincristine (VCR) hebdomadaires et une cure d'actinomycine (ACT)).

✓ GFA 2005 :

-celles de bas risque et de risque intermédiaire reçoivent une chimiothérapie de 9 semaines (8 cures de vincristine (VCR) hebdomadaires avec repos la 5ème semaine et deux cures d'actinomycine (ACT)).

▪ **Stade II et III :**

✓ dans le cadre de l'essai SIOP 2001 :

Les patients avec un stade II et III de risque intermédiaire sur le plan histologique et sans métastase au diagnostic seront randomisés dans le traitement post-opératoire avec ou sans doxorubicine.

Ils reçoivent une chimiothérapie de 27 semaines Cette chimiothérapie comprenait classiquement des cures de VCR, d'ACD alternant avec des cures d'ADR :

8 VCR hebdomadaires ; toutes les 3 semaines ACD et toutes les 6 semaines ADR .Puis, en entretien, après deux semaines de repos, trois cycles de trois combinaisons : toujours suivi d'une semaine de repos entre chaque séquence thérapeutique .

✓ dans le cadre de GFA 2005 :

Les patients avec un stade II et III de bas risque et intermédiaire reçoivent le même protocole avec quelques différences : toujours une chimiothérapie de 27 semaines des 3 cures avec 8 VCR hebdomadaires , toutes les 2 semaines ACD, toutes les 6 semaines ADR. Puis, en entretien, après trois semaines de repos, trois cycles de trois combinaisons : toujours suivi d'une semaine de repos entre chaque séquence thérapeutique .

▪ **Stades II N+ et III :**

A partir de J8 post-opératoire : ils reçoivent une radiothérapie de 15 Grays, soit de la fosse lombaire et de la ligne médiane pour les stades II N+, soit élargie à toute zone d'adhérence, voire à l'hémi-abdomen, pour les stades III par rupture rétropéritonéale, soit à tout l'abdomen pour les stades III par ensemencement intrapéritonéal, avec d'éventuelles surimpressions sur des zones suspectes limitées, clippées par le chirurgien.

▪ **Tous les stades I, II et III d'histologie de haut risque :**

• **Le stade I :**

✓ SIOP 2001 : reçoit 17 semaines d'une chimiothérapie vincristine + actinomycine+ adriamycine. (à l'exclusion des stades I anaplasiques traités comme des stades I d'histologie standard)

✓ GFA 2005 :comme les stade II et III risque intermédiaire.

• **Les stades II et III :**

Même protocole : reçoivent une chimiothérapie de 34 semaines « CDCV », alternant toutes les trois semaines, des cures de Carboplatine et de VP16, et des cures de cyclophosphamide et d'ADR ; associées à une irradiation à la dose de 25 Grays avec d'éventuelles surimpressions.

➤ **Formes métastatiques : Stades IV :**

✓ SIOP 2001 : \*La chimiothérapie est poursuivie en fonction de l'histologie de la tumeur.

-Les tumeurs de bas risque ou de risque intermédiaire ou métastases en rémission complète: sont traitées par les trois médicaments utilisés en préopératoire (AVD).

-Les tumeurs d'histologie défavorable ou métastases non en rémission complète :

reçoivent la chimiothérapie de type « CDCV », alternant toutes les trois semaines des cures de Carboplatine et VP16 et des cures de cyclophosphamide et d'adriamycine.

✓ GFA 2005 : rejoignent les stades de haut risque.

\*La radiothérapie de l'abdomen est en fonction du stade local et de l'histologie de la tumeur rénale. La radiothérapie des poumons est réalisée systématiquement pour les histologies défavorables, et pour les métastases d'une tumeur d'histologie standard ou de bas risque mais qui persistent au scanner un mois après la néphrectomie. La dose aux poumons est de 15 Gy.

**Dans notre série, tous les trois patients ont bénéficié selon le protocole GFA 2005 d'une chimiothérapie préopératoire, et deux d'une chimiothérapie postopératoire et seulement un d'une radiothérapie postopératoire.**

## **I. Prise en charge des formes syndromiques :**

### **1. Dépistage : (12,16)**

- **Patient :**

Les patients qui présentent des formes syndromiques avec un risque accru à développer une tumeur de wilms doivent subir un dépistage périodique par une échographie rénale pour la détection précoce du néphroblastome.

Le Wilms Tumor Surveillance Working Group (WTSWG) du Royaume-Uni recommande un dépistage lorsque le risque tumorale est supérieure à 5%.

Une surveillance échographique est effectuée à partir du moment de diagnostic jusqu'à l'âge de 5 ans, avec une fréquence de tous les 3 à 4 mois.

Ceux qui ont un syndrome de Beckwith-wiedemann , un syndrome de Simpson-Golabi-Behmel et une tumeur de wilms familiale devrait continuer le dépistage jusqu' à l'âge de 7 ans.Un scanner ou une IRM devraient être effectuées si l'échographie rénale démontre une lésion suspecte.

Les avantages du dépistage de la tumeur de wilms c'est qu'il détecte les tumeurs à un stade plus faible et améliorant ainsi la survie des patients. Deux études rétrospectives ont montré une différence dans la distribution des stades avec des enfants non dépistés ayant la maladie à un stade avancé par rapport aux cas dépistés.

La détection précoce peut fournir une occasion pour la chirurgie partielle, puisque ces enfants ont un risque accru de tumeur bilatérale. Les tumeurs les plus petites, détectées sur les études de dépistage sont plus sensibles à une chirurgie partielle soit avant ou après la chimiothérapie pré-opératoire.

- **Apparentés :**

Une consultation génétique peut être proposée même si les formes familiales sont rares. La pratique d'un caryotype est indiquée chez tous les enfants porteurs de malformations et leurs parents du 1er degré.

Le dépistage clinique et échographique est à réaliser chez tous les sujets à risque (parents du 1er degré et porteurs de malformations).

## **2. Modalités de surveillance et conduite à tenir:**

### *a. Syndrome de WAGR : (22,23)*

-Retard mental : Les nourrissons et les enfants seront qualifiés pour une intervention précoce et des programmes d'éducation spéciaux, y compris les services de vision, l'exercice physique, et les thérapies de la parole. L'orientation vers un professionnel de la santé comportementale, psychologue ou un psychiatre, doit être fait en fonction des besoins.

La consultation des services sociaux et des groupes de soutien est généralement d'une grande valeur pour l'identification financière et les ressources de programme pour la famille.

-Anomalies Oculaires : La gestion des multiples complications oculaires par une expertise, consultation des centres locaux, régionaux et / ou nationaux pour les soins optimaux. le WAGR Réseau ([www.wagr.org](http://www.wagr.org)) est une excellente ressource pour cet information.

Les programmes d'éducation pour les malvoyants devrait être mis en place au début au sein des services communautaires.

-Tumeur de Wilms : un programme de dépistage précoce par échographie chaque 3 mois jusqu'à l'âge de 6 ans ; puis chaque 6 mois jusqu'à l'âge de 8 ans puis chaque 6 à 12 mois basé par NWTS : the National Wilms' Tumor Study Group (Clericuzio et al., 1993). Ainsi un examen clinique par la palpation , une fois une masse rénale est identifié, l'orientation vers un oncologue devrait être faite.

-Anomalies génito-urinaires: protéinurie /6 mois ; une fois la néphropathie est diagnostiquée, l'enfant doit être mis sous la garde d'un néphrologue expérimenté pour la gestion par une insuffisance rénale au stade terminal. Toujours rechercher la possibilité d'atteinte des organes génitaux internes.

Gestion de la néphropathie ne diffère pas de celle de la population générale : La majorité des personnes avec WAGR et en phase terminale ont eu une transplantation rénale (Breslow et al.,2000; MedQuest, 2003)

-Prise en charge de l'obésité

**b. SDD, SF : (9,32,81,82)**

Pour la surveillance, pas de recommandation validée actuelle, discutée

La sclérose mésangiale diffuse et la hyalinose segmentaire sont résistantes à la corticothérapie et aux agents immunosuppresseurs. Le traitement est donc symptomatique. Il a pour but de maintenir l'équilibre hydrosodé, d'assurer un bon état nutritionnel, de prévenir ou de traiter les complications infectieuses et thromboemboliques.

Au stade d'insuffisance rénale, un traitement par dialyse est débuté. Une néphrectomie est effectuée avant ou lors de la transplantation en raison du risque potentiel de développement d'un néphroblastome.

La chirurgie des anomalies génitales chez des enfants XY. la menstruation peut être induite par une thérapie de remplacement d'hormone cyclique; il y a des cas signalés de grossesse réussie suivantes vitro procédures de fécondation in chez ces patients.

La dysgénésie gonadique doit être enlevée pour éviter un gonadoblastome.

La chimiothérapie peut être nécessaire dans les cas de tumeurs des cellules germinales.

La compréhension d'une ambiguïté sexuelle chez les parents.

**c. SBW : (9,44,81,82)**

**Le diagnostic moléculaire prénatal** est proposé sur prélèvement de chorio- ou amniocentèse si l'anomalie génétique est connue; les anomalies de la méthylation sont détectées à ce jour plus sûrement par amniocentèse. L'amniocentèse peut aussi être indiquée devant des signes échographiques (comme un omphalocèle foetal). En l'absence d'anomalie moléculaire connue, un dépistage peut être réalisé par dosage sérique de l'alpha- foetoprotéine (AFP) maternelle et par échographie ciblée. Le conseil génétique est recommandé;

l'estimation du risque de récurrence et l'analyse moléculaire en cascade doivent tenir compte des antécédents familiaux et du groupe moléculaire du membre atteint dans la famille.

### **Le dépistage post natal :**

Les patients atteints de SWB doivent tout d'abord bénéficier d'une analyse cytogénétique avec FISH permettant de reconnaître les éventuelles anomalies chromosomiques intéressant la région 11p15. \*Dans un deuxième temps, l'analyse du statut de méthylation (déméthylation de KCNQ1OT1, hyperméthylation de H19 ou association des deux) permettra d'identifier plus de 90 % des SWB et d'en apprécier le risque évolutif. Lorsque aucune anomalie de méthylation n'est retrouvée et que le phénotype ne comporte pas d'asymétrie corporelle, une étude de CDKN1C peut être proposée, surtout si on évoque la possibilité d'une transmission familiale. L'étude de KCNQ1 est indiquée lorsqu'il existe une omphalocèle volumineuse.

\*Les 30 % de SWB présentant une atteinte de la région télomérique – hyperméthylation de H19 ou isodisomie paternelle de la région 11p15 – sont particulièrement exposés au risque tumoral. Il leur est proposé une surveillance clinique mensuelle et une surveillance échographique trimestrielle dans la première année de vie, associée au dosage de l'alpha-fœto-protéine. Ce marqueur s'élève en effet précocement en cas d'hépatoblastome, mais également dans certaines tumeurs bénignes, l'échographie permettant de les différencier. Ultérieurement, ils doivent bénéficier d'un contrôle clinique trimestriel et d'une échographie semestrielle jusqu'à l'âge de six ans, le dosage de l'alpha-fœto-protéine se faisant tous les trimestres jusqu'à l'âge de quatre ans.

\*Pour les 70 % des SWB qui comportent une atteinte centromérique, la surveillance est allégée et comporte une échographie de référence à l'âge de trois mois, suivie d'un examen clinique mensuel jusqu'à un an, puis d'une surveillance clinique simple trimestrielle jusqu'à six ans, complétée en cas de doute par une échographie et un dosage de l'alpha-fœto-protéine.

la chirurgicale générale des anomalies de la paroi abdominale et de macroglossie; la surveillance de la glycémie pendant les 3 premiers jours et le traitement précoce de l'hypoglycémie (délétère pour le système nerveux central) est important pour éviter d'autres complications.

***d. Syndrome de SGB : (81,82)***

Le diagnostic prénatal précoce est réalisable par analyse moléculaire quand une mutation a précédemment été identifiée chez un cas index. En l'absence d'antécédents familiaux, le diagnostic peut seulement être suggéré durant la grossesse devant des anomalies échographiques. Les malformations congénitales peuvent nécessiter le recours à la chirurgie.

Le dépistage des tumeurs dans le SGBS doit inclure l'échographie abdominale, les analyses d'urine et la recherche de marqueurs biochimiques des tumeurs embryonnaires.

Une éducation spécialisée est nécessaire en cas de troubles du langage et de déficience intellectuelle.

***e. Syndrome de Sotos : (9,81,82)***

La prise en charge est multidisciplinaire. Durant la période néonatale, l'approche thérapeutique est principalement symptomatique et comprend la photothérapie en cas d'ictère, le traitement des difficultés de prise alimentaire et du reflux gastro-oesophagien, et la détection et le traitement de l'hypoglycémie.

Durant les premières années de vie, un suivi pédiatrique est important pour détecter et prendre en charge des complications cliniques telles que scoliose et crises de convulsions fébriles. La mise en place d'un programme éducatif et psychologique adapté, incluant orthophonie et stimulation motrice, joue un rôle important dans le développement global des patients. La taille définitive des individus est difficile à prévoir, mais la croissance tend à se normaliser après la puberté.

***f. Syndrome de Bloom : (81)***

-Psychosociale : La famille et les enseignants doivent se comporter aux personnes atteints par rapport à leur âge chronologique plutôt que le (jeune) âge suggéré par leur petite taille.

-Croissance : administration d'hormones de croissance aux enfants n'a augmenté ni le taux de croissance, ni la taille. L'alimentation supplémentaire par intubation a augmenté les dépôts de graisse, mais pas dans l'amélioration de la croissance linéaire.

-Le diabète sucré : Le traitement du diabète sucré chez est le même que dans la population générale.

**g. *Syndrome de Perlmann* : (81,82)**

Le diagnostic prénatal peut être orienté par l' échographie à la recherche de macroglossie et des anomalies rénales (kystes ou hypertrophie). La prise en charge devrait être multidisciplinaire et donne des résultats favorables.

**h. *Syndrome de Li fraumeni* : (81,82)**

Examen clinique par un oncopédiatre annuel

Echographie et IRM mammaire annuelles dès 20 ans

Devant l'absence, à ce jour, de surveillance efficace vis-à-vis du risque tumoral multiple existant chez les patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni, une étude nationale est actuellement en cours visant notamment à évaluer l'intérêt d'une IRM corps entier chez ces patients.

**J. Pronostic : (62, 81, 82)**

Les facteurs pronostiques ou prédictifs de la tumeur de Wilms sont déterminés par le stade tumoral, le type histologique, l'âge du patient, la notion de récurrence et les facteurs biologiques.

❖ **Le Stade et l'histologie** :

Les résultats du protocole SIOP-9 pour les tumeurs localisées montrent que la survie sans récurrence et la survie globale à 5 ans sont respectivement de 100% pour les stades I d'histologie de bas risque, 86 % et 93% pour les stades I d'histologie standard ou anaplasique, 82% et 87% pour les stades II d'histologie standard sans ganglions, 77% et 89% pour les stades II avec atteinte ganglionnaire et les stades III 64% et 79% pour les tumeurs d'histologie défavorable [99].

Le pronostic des formes métastatiques d'emblée de néphroblastomes d'histologie dite « favorable » dans l'étude SIOP-9 la survie sans événement est de 66% et la survie globale de 75% [98]. Le pronostic des formes extra-pulmonaires en général et des

formes combinées étendues reste globalement plus grave que celui des formes pulmonaires isolées [100]. Surtout, l'importance pronostique péjorative de l'envahissement ganglionnaire à distance, bien que rare, doit être soulignée. La probabilité de guérison des tumeurs métastatiques d'histologie défavorable est très faible (moins de 25% dans les expériences de la SIOP et du groupe nord-méricain). Cela est particulièrement le cas des formes dites anaplasiques diffuses initialement métastatiques dont le pronostic reste catastrophique: 18 décès sur 22 cas dans les études SIOP-1 à 9 et 22 décès sur 23 cas dans les études NWTS-3 et 4 [101].

Le pronostic des formes bilatérales d'histologie non anaplasique est finalement excellent, avec une survie dépassant 70% [102], mais il faut compter sur l'importance de la réduction néphronique qui, au fil du temps, peut conduire par un syndrome d'hyperfiltration, à une insuffisance rénale terminale à l'âge adulte.

#### ❖ **l'âge du patient :**

des études coopératifs ont montré que l'augmentation de l'âge du patient est associée à un risque accru de récurrence de la tumeur de Wilms non métastatique. Un sous-groupe avec un bon pronostic sont les patients de moins de 2 ans avec une petite taille tumorale (<550 g) de stade I d'histologie favorable.

#### ❖ **Le Récidive :**

sur le plan pronostic, peuvent être considérées comme de bon pronostic les rechutes de néphroblastomes répondant aux six critères suivants : rechutes d'histologie favorable, d'un stade I ou II sans envahissement ganglionnaire initial, après traitement par seulement deux drogues (Vincristine, Actinomycine), rechute pulmonaire isolée et limitée ou rechute locale limitée et en zone non irradiée antérieurement, rechute tardive plus de 12 mois après le diagnostic.

#### ❖ **Les facteurs pronostiques biologiques :**

##### • **Changements chromosomiques :**

Dans certaines cellules tumorales, des changements chromosomiques se sont produits et risquent d'affecter le pronostic. La perte d'hétérozygotie peut signifier qu'un gène qui aide

normalement à limiter la croissance des cellules cancéreuses, soit un gène suppresseur de tumeur, ne fonctionne plus. On a établi un lien entre la perte d'hétérozygotie dans les chromosomes 1p et 16q des marqueurs de l'ADN et une hausse du taux de récurrence ainsi qu'un pronostic plus sombre chez les personnes dont la tumeur de Wilms est d'histologie favorable.

• **Syndromes génétiques :**

Plusieurs syndromes génétiques, dont celui de Beckwith-Wiedemann, de Denys-Drash et WAGR, sont liés à un risque d'apparition de tumeurs de Wilms dans les deux reins. En général, chez les enfants atteints d'un de ces syndromes génétiques, la tumeur réagit bien au traitement et il n'y a pas de hausse du risque de récurrence. Cependant, l'incidence de maladie rénale grave (insuffisance rénale terminale, ou IRT) est beaucoup plus élevée chez les enfants ayant une tumeur de Wilms dans les deux reins.

*a. Syndrome de WAGR :*

Une forte incidence de l'insuffisance rénale chez les patients atteints de syndrome WAGR a été notée la première fois en 2000, avec un risque cumulatif pour l'insuffisance rénale à 20 ans de 38,3%. Ce risque a été révisé à la hausse à 53% en 2003, et à 60% en 2005.

*b. SDD et sd Frasier :*

La maladie rénale terminale est généralement la principale cause de morbidité chez les patients FS. Les lésions histologiques (sclérose mésangiale diffuse dans SDD et hyalinose segmentaire et focale ds SF) progressent lentement (souvent plus de 10 ans) et conduisent à l'insuffisance rénale terminale, nécessitant un traitement de dialyse et la transplantation rénale qui peut entraîner des complications et une morbidité accrue. La maladie ne récidive pas après transplantation rénale. L'apparition de la néoplasie des cellules germinales chez les patients FS peut affecter leur pronostic.

*c. SBW :*

Dans la forme sévère du spectre du SBW, les enfants sont à haut risque de décès précoce dû aux complications secondaires à l'hypoglycémie, la prématurité, une

cardiomyopathie, la macroglossie ou aux tumeurs. Chez les patients qui ont survécu à l'enfance, le pronostic est en général bon.

*d. Syndrome de SGB :*

La mortalité en période périnatale et dans la prime enfance est élevée et probablement liée aux anomalies cardiaques qui justifient une attention particulière. Pour la forme 2 : Les patients sont décédés durant leurs 8 premières semaines de vie de complications multiples dont une pneumonie et une septicémie.

*e. Syndrome de Sotos :*

Bon pronostic avec la résolution des anomalies initiales avec l'âge.

*f. Syndrome de Bloom :*

Les grandes complications médicales en dehors de cancers sont: maladie pulmonaire chronique et le diabète sucré (dans 10%). Pronostic du 1/3 des patients est a mort à l'âge de 24 ans (le plus jeune est décédé avant 1 an) et l'âge moyen des 2/3 restants en vie est de 22 ans (extrêmes: 4-46 ans)

*g. Syndrome de Perlmann :*

Le syndrome de Perlman est de mauvais pronostic avec un taux élevé de mortalité, particulièrement dans la période néonatale, à cause de complications septiques ou d'une insuffisance respiratoire. Deux tiers des enfants ayant survécu à la période néonatale ont développé une tumeur de Wilms et la plupart ont présenté un certain degré de retard du développement. Néanmoins, le cas d'une fille âgée de neuf ans et présentant un développement psychomoteur normal a été rapporté.

*h. Syndrome de Li fraumeni :*

Le pronostic dépend du type et de la gravité des cancers avancés.

**Dans notre étude, L'évolution de nos patients a été marquée par un cas de rechute locale 4 mois après la fin du traitement, un cas en rémission complète et un cas encore sous chimiothérapie préopératoire en régression tumorale.**

# ***CONCLUSION***



Le néphroblastome représente 90% des tumeurs solides rénales pédiatriques. Cette tumeur atteint l'enfant entre 1 et 5 ans (médiane: 3 ans et demi) les formes syndromiques représente 10%, soit isolées, soit sous forme d'un syndrome malformatif (2%). Ces syndromes sont fréquemment associés à des tumeurs bilatérales avec des foyers de néphroblastomatose.

Les prédispositions génétiques à la tumeur de wilms de l'enfant sont rares mais il convient néanmoins de rechercher les éléments évocateurs d'une telle prédisposition afin d'assurer une prise en charge adaptée .

Outre cet intérêt évident du diagnostic d'une forme syndromique du néphroblastome, la disponibilité des outils de biologie moléculaire permet aujourd'hui de rechercher les bases génétiques de ces associations, confirmant ainsi un cadre de prédisposition connu.

Leur identification revêt un enjeu tant individuel que familial permettant ainsi une surveillance selon les modalités établies pour une prise en charge optimisée médicale voire chirurgicale pour l'enfant et ses apparentés.

Pour des futurs enfants à naître, il peut parfois être proposé un diagnostic prénatal ou préimplantatoire. Grace à l'émergence de nouvelles technologies d'analyse puissantes et prometteuses, telles que le séquençage de nouvelle génération, il est très probable que de nouveaux gènes de prédisposition seront découverts dans un avenir proche.

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

La prise en charge est pluridisciplinaire et associe chimiothérapie, chirurgie avec ou sans radiothérapie. La chimiothérapie permet de réduire la taille tumorale en préopératoire, et d'éradiquer les métastases. La chirurgie doit être aussi conservatrice que possible afin d'assurer une meilleure qualité de vie et une survie accrue liées à la préservation rénale. Pourtant la néphrectomie partielle a des limites qui font recours à la néphrectomie élargie. La transplantation rénale chez les enfants binéphrectomisés d'emblée ou insuffisants rénaux progressifs ne doit être envisagée qu'en dernier recours.

L'examen au microscope permet de confirmer le néphroblastome et de préciser le stade de la tumeur dans le rein, ce qui déterminera le choix de la chimiothérapie post opératoire. La radiothérapie est réservée à des formes plus étendues ou d'histologie plus défavorable.

Dans la majorité des cas, le pronostic est favorable faisant du néphroblastome un modèle de réussite thérapeutique et de la multidisciplinarité.

# ***RESUME***



## **RESUME**

**Titre :** Les formes syndromiques du néphroblastome

**Auteur :** EL KHALKHALI Latifa

**Mots-clés :** Forme syndromique, Malformation, Néphroblastome.

Les formes syndromiques du néphroblastome représente 10% des tumeurs de wilms.

Nous avons étudié rétrospectivement 3 cas des fomres syndromiques du néphroblastome dont un syndrome de WAGR, un syndrome de Beckwith-wiedemann et une hémi hypertrophie, colligés sur une période de 7ans (2008-2014) et pris en charges à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

L'âge médian au moment du diagnostic était 29 mois et le sexe ratio était 0.5. Le principal motif de consultation était la masse abdominale. Aucun de nos malades n'avait des antécédents familiaux. Un cas a profité d'un dépistage. Deux cas ont bénéficié de la consultation de génétique médicale qui a mis en évidence une micro délétion du chromosome « 11p13 » dans le syndrome de WAGR et une délétion du chromosome « 11p15 » dans le syndrome de Beckwith-wiedemann. L'imagerie a montré une masse rénale localisée à gauche dans un cas et une tumeur bilatérale sur nephroblastomatose dans deux cas. La chimiothérapie préopératoire a été systématique pour tous les malades selon le protocole GFA 2005. Une néphrectomie a été faite chez un cas, associée à une tumorectomie controlatérale chez un autre cas. L'examen histologique de la pièce opératoire a révélé selon la SIOP 2001 un stade II chez un cas et un stade III chez un autre cas. Deux malades ont eu une chimiothérapie et un irradiation post opératoires.

L'évolution a été marquée par un cas de rechute locale après 4 mois de la fin du traitement, un cas en rémission complète et un cas en régression tumorale sous chimiothérapie pré opératoire

Notre expérience et les données de la littérature montrent que la reconnaissance des formes syndromiques du néphroblastome permet une prise en charge multidisciplinaire.

## **SUMMARY**

**Title:** Syndromic forms of nephroblastoma

**Author:** EL KHALKHALI Latifa

**Keywords:** Syndromic form, malformation, nephroblastoma.

The syndromic forms of nephroblastoma represents 10% of the tumors of Wilms.

We retrospectively studied 3 cases of syndromic forms of nephroblastoma including a WAGR syndrome, a Beckwith-wiedemann syndrome and a hemi hypertrophy. These cases are collected over a period of 7 years (2008-2014) and taken at the Children's Hospital of Rabat.

The median age at diagnosis was 29 months and The male to female ratio was 0.5. The main reason for consultation was abdominal mass. None of our patients had a family history. One case took advantage of a screening. Two cases benefited from the medical genetics consultation that revealed a micro deletion of "11p13" chromosome in WAGR syndrome and a deletion of "11p15" chromosome in Beckwith-wiedemann syndrome. Imaging showed a left localized renal mass in one case and a bilateral tumor with nephroblastomatosis in two cases. Preoperative chemotherapy was systematically for all patients according to the GFA protocol 2005. nephrectomy was performed in a case associated with contralateral lumpectomy in another case. According to SIOP 2001, Histological examination of the surgical specimen revealed stage II in one case and stage III in another one. Two patients had a chemotherapy and one a irradiation, both are postoperative.

The evolution was marked by one case of local recurrence after 4 months of the end of treatment, another case in complete remission and one case in tumor regression in preoperative chemotherapy

Our experience and data from the literature show that the recognition of syndromic forms of Wilms' tumor provides multidisciplinary care.

## ملخص

**العنوان :** أشكال المتلازمات لورم أرومي الكلوي

**الكاتب :** الخخالى لطيفة

**الكلمات الأساسية :** شكل المتلازمة ، تشوه خلقي ، ورم أرومي كلوي

تمثل أشكال المتلازمات لورم أرومي الكلوي 10٪ من أورام ويلمز.

درسنا بأثر رجعي 3 حالات من أشكال المتلازمات لورم أرومي الكلوي بما في ذلك حالة لمتلازمة واجر ، حالة لمتلازمة بكويث ودمان، و حالة لتضخم نصفي، تم علاجها في مستشفى الأطفال بالرباط ما بين 2008 و 2014 .

كان متوسط العمر عند التشخيص 29 شهرا، وكانت النسبة بين الجنسين هي 0.5. وكانت كتلة البطن علامة منبهة ثابتة. لم يكن لدى لاي من مرضانا تاريخ عائلي. استفادت حالة واحدة من الفحص المبكر وحالتين من استشارة طبية في علم الوراثة التي كشفت عن وجود حذف صغير للكروموسوم "11ب13" في متلازمة واجر وحذف للكروموسوم "11ب15" في متلازمة بكويث ودمان. أظهر الكشف بالموجات الصوتية بان الورم محلي في الكلية اليسرى في حالة واحدة وثنائي في كل من الكليتين مع نيفروبلاستوميسيس في حالتين. كان العلاج الكيميائي قبل الجراحة بشكل منهجي لجميع المرضى وفقا لبروتوكول GFA عام 2005 . تم استئصال كلي للكلية في حالة واحدة مصاحبة لاستئصال جزئي للكلية المقابلة في حالة اخرى . وكشف الفحص النسيجي للعينات الجراحية وفقا لSIOP عام 2001 المرحلة الثانية في حالة واحدة والمرحلة الثالثة في حالة اخرى. وخضع المرضى بعد العملية الجراحية للعلاج الكيميائي في كلتي الحالتين، مصاحبا للعلاج بالاشعة في حالة واحدة .

وقد تميز التطور بحالة انتكاس محلية بعد 4 أشهر من نهاية العلاج، وحالة ايجابية واحدة، وحالة في تحسن تحت العلاج الكيميائي قبل الجراحة.

حسب خبرتنا والبيانات العلمية، ان تشخيص أشكال المتلازمات لورم أرومي الكلوي يمكن من رعاية متعددة التخصصات.

# ***REFERENCES***



- [1] ***K.V. Hinrichsen, Springer Verlag,***  
Human Embryology,  
1993, 727 Urinary sytem module 20
- [2] ***WILLIAM-J LARSEN***  
Embryologie humaine  
2eme édition française (15mars2003) De Boeck Supérieur
- [3] ***John T. Hansen, PhD and David R. Lambert, MD***  
Netter's Clinical Anatomy Abdomen 457
- [4] ***V Delmas, G Benoit***  
Anatomie du rein et de l'uretère  
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) 1989 Néphrologie [18-001-C-10]
- [5] ***Frank H. Netter***  
Atlas d'anatomie humaine  
Section IV abdomen pages (88-101) (15/06/1999)
- [6] ***Par Keith Lean Moore, Arthur F. Dalley***  
Anatomie medical : aspects fondamentaux et applications cliniques  
2001 - Abdomen pages (279-287)
- [7] ***Henry N., Sèbe P.***  
Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure.  
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), 2008, Néphrologie, 18-001-C- 10.
- [8] ***Ph Petit , R Lahady , P Auquier , M Panuel , S Aillaud , V Doucet , F Faure , B  
Bourlière-Najean , Ph Devred***  
L'ÉVALUATION ÉCHOGRAPHIQUE DE LA TAILLE DES REINS CHEZ DES  
ENFANTS :  
Journal de radiologie, Vol 80, N° 4 - avril 1999, p. 369

- [9] **C. Abadie, M. Gauthier-Villars, N. Sirvent, I. Coupier**  
Oncogénétique en oncopédiatrie  
Archives de Pédiatrie, Volume 19, Issue 8, August 2012, Pages 863-875
- [10] **L. de Pontual, S. Lyonnet, J. Amiel, Réseau INCa-DHOS**  
« ALK et neuroblastome » Anomalies de développement et prédisposition aux tumeurs de l'enfant  
Archives de Pédiatrie, Volume 17, Issue 8, August 2010, Pages 1220-1227
- [11] **P. Devred, G. Gorincour, B. Bourlière, P. Petit, K. Lambot, C. Coze, F. Faure**  
Tumeurs du rein et des voies excrétrices chez l'enfant  
EMC - Radiologie, Volume 1, Issue 4, August 2004, Pages 440-456
- [12] **Edmund Y. Ko, Michael L. Ritchey**  
Current management of Wilms' tumor in children  
Journal of Pediatric Urology, Volume 5, Issue 1, February 2009, Pages 56-65
- [13] **D. Stoppa-Lyonnet, M.H. Stern, N. Soufir, G. Lenoir**  
Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010  
Original Research Article - Pathologie Biologie, Volume 58, Issue 5, October 2010, Pages 324-330
- [14] **C. Deshpande, R.C.M. Hennekam**  
Genetic syndromes and prenatally detected renal anomalies  
Original Research Article - Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, Volume 13, Issue 3, June 2008, Pages 171-180
- [15] **H. Segers, R. Kersseboom, M. Alders, R. Pieters, A. Wagner, M.M. van den Heuvel-Eibrink**  
Frequency of WT1 and 11p15 constitutional aberrations and phenotypic correlation in childhood Wilms tumour patients  
Original Research Article  
European Journal of Cancer, Volume 48, Issue 17, November 2012, Pages 3249-3256

- [16] **Georges FOURNIER (1), Antoine VALERI (1), Olivier CUSSENOT (2)**  
 Formes familiales des cancers de l'appareil urogénital : Aspects cliniques et génétiques  
 ARTICLE DE REVUE. Progrès en Urologie (1996), 6, 343-355.
- [17] **Kazumoto Iijima, Tomonosuke Someya, Shuichi Ito, Kandai Nozu, Koichi Nakanishi,**  
**Kentaro Matsuoka, Hirofumi Ohashi, Michio Nagata, Koichi Kamei and Satoshi Sasaki**  
 Focal Segmental Glomerulosclerosis in Patients With Complete Deletion of One WT1 Allele  
 Pediatrics 2012 ; 129 ; e1621 ; originally published online May 14, 2012
- [18] **Ana Rath, Natacha Marpillat, Julie Christ**  
 « Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques »,  
 Les cahiers d'Orphanet, Série Maladies Rares, Mai 2014, Numéro 1 : Classement par ordre alphabétique des maladies ou groupes de maladies Pages (23, 24, 25,26)
- [19] **Green DM, Breslow NE, Beckwith JB ET AL.**  
 Compraison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with wilm's tumor  
 A report from the national wilm's tumor study group. P J CLIN - ONCOL, 1998, 16 :237-245.
- [20] **Dr Anne d'Andon, Pr Gilles Vassal, Dr Olivier Hartmann, Dr Dominique Couanet, Dr François Pein**  
 Le nephroblastome ou tumeur de wilms  
 Institut Gustave-Roussy - Mai 2003 - 21. Andrew M. Davidoff - Wilms Tumor Review Article - Advances in Pediatrics, Volume 59, Issue 1, 2012, Pages 247-267
- [21] **Wilms Tumor Review Article**  
 Advances in Pediatrics, Volume 59, Issue 1, 2012, Pages 247-267  
 Andrew M. Davidoff

- [22] **Bernard V. Fischbach, Kelly L. Trout, Julia Lewis, Catherine A. Luis, and Mohammed Sika** WAGR Syndrome : A Clinical Review of 54 Cases  
Pediatrics 2005 ; 116:4 984-988; doi:10.1542/peds.2004-0467
- [23] **Clericuzio C. Cassidy SB, Allanson JE, Eds. John Wiley & Sons**  
WAGR syndrome. Management of Genetic Syndromes  
2005 - chapitre 53 ; 645-653.
- [24] **Antonio Pinna, Adolfo Carta, Maria Chiara Mannazzu, Stefano Dore, Antonio Balata, Francesco Carta**  
WAGR syndrome with deletion of chromosome 11p11.2-13  
Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, Volume 8, Issue 4, August 2004, Pages 396-397
- [25] **A Moncla, F Giraud, JF Mattei**  
Les syndromes des gènes contigus  
Archives de Pédiatrie, Volume 4, Issue 7, July 1997, Page 691
- [26] **D Lacombe**  
Syndromes dysmorphiques et gènes de régulation Original Research Article  
Archives de Pédiatrie, Volume 5, Supplement 2, 1998, Pages 93s-96s
- [27] **Raquel Rodríguez-López, José M. Carbonell Pérez, Aránzazu Margallo Balsera, Guillermo Gervasini Rodríguez, Trinidad Herrera Moreno, Mayte García de Cáceres, Marta González-Carpio Serrano, Felipe Casanueva Freijo, Juan Ramón González Ruiz, Francisco Barros Angueira, Pilar Méndez Pérez, Manuela Núñez Estévez, Enrique Galán Gómez**  
The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome Original Research Article  
Gene, Volume 516, Issue 2, 10 March 2013, Pages 285-290

- [28] ***Ophélie Marais***  
 Obésité et brain-derived neurotrophic factors  
 Option/Bio, Volume 19, Issue 408, November 2008, Page 7
- [29] ***Allen W. Root, MD***  
 Brain-Derived Neurotrophic Factors and Obesity in WAGR Syndrome  
 GROWTH, GENETIC & HORMONES journal - Vol. 25, No. 1 June 2009 pages  
 26-27
- [30] ***Joan C. Han, Audrey Thurm, Christine Golden Williams, Lisa A. Joseph, Wadih M. Zein, Brian P. Brooks, John A. Butman, Sheila M. Brady, Shannon R. Fuhr, Melanie D. Hicks, Amanda E. Huey, Alyson E. Hanish, Kristen M. Danley, Margarita J. Raygada, Owen M. Rennert, Keri Martinowich, Stephen J. Sharp, Jack W. Tsao, Susan E. Swedo***  
 Association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) haploinsufficiency with lower adaptive behaviour and reduced cognitive functioning in WAGR/11p13 deletion syndrome Original Research Article - Cortex, In Press, Corrected Proof,
- [31] ***A Cécille, E Denamur, J Elion, M Peuchmayer, B Grandschamp, V Baudouin, MA Macher, L Loirat***  
 Étude moléculaire des exons 8 et 9 du gène WT1 dans le syndrome de Denys-Drash et les scléroses mésangiales isolées  
 Archives de Pédiatrie, Volume 4, Issue 12, December 1997, Page 1269
- [32] ***L. Y. Adonis-Koffy, K. V. Assé, F. Kouassi, G. Diarrassouba, E. J. M. Koutou, E. Niamien, P. Coulibaly, et G. Deschenes***  
 Le Syndrome de Denys-Drash, une Cause Rare de Syndrome Néphrotique : à Propos d'un Cas en Milieu Pédiatrique Tropical  
 Clinics in Mother and Child Health. Vol. 8 (2011), Article ID C101205, 5pages

- [33] ***P Niaudet***  
Syndromes néphrotiques congénitaux et infantiles  
EMC - Pédiatrie, Volume 1, Issue 1, February 2004, Pages 89-96
- [34] ***C. Jeanpierre, E. Denamur, I. Henry, M.-O. Cabanis, S. Luce, A. Cécille, J. Elion, M. Peuchmaur, C. Loirat, P. Niaudet, M.-C. Gubler, C. Junien***  
Identification of Constitutional WT1 Mutations, in Patients with Isolated Diffuse Mesangial Sclerosis, and Analysis of Genotype/Phenotype Correlations by Use of a Computerized Mutation Database Original Research Article  
The American Journal of Human Genetics, Volume 62, Issue 4, April 1998, Pages 824-833
- [35] ***A.B. Koziell, R. Grundy, T.M. Barratt, P. Scambler***  
Evidence for the Genetic Heterogeneity of Nephropathic Phenotypes Associated with Denys-Drash and Frasier Syndromes  
The American Journal of Human Genetics, Volume 64, Issue 6, June 1999, Pages 1778-1781
- [36] ***F. Auber, S. Lortat-Jacob, S. Sarnacki, F. Jaubert, R. Salomon, E. Thibaud, C. Jeanpierre, C. Nihoul-Fékété***  
Surgical management and genotype/phenotype correlations in WT1 gene-related diseases (drash, frasier syndromes) Original Research Article  
Journal of Pediatric Surgery, Volume 38, Issue 1, January 2003, Pages 124-129
- [37] ***Lina Michala, Sarah M. Creighton***  
The XY female Review Article  
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Volume 24, Issue 2, April 2010, Pages 139-148

- [38] ***S. Barbaux, K. McElreavey, M.C. Gubler, P. Niaudet***  
Des mutations au niveau d'un site donneur d'épissage du gène WT1 sont responsables du syndrome de Frasier  
Archives de Pédiatrie, Volume 5, Issue 7, July 1998, Pages 816-817
- [39] ***K. Saylam, P. Simon***  
WT1 gene mutation responsible for male sex reversal and renal failure: the Frasier syndrome European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Volume 110, Issue 1, 10 September 2003, Pages 111-113
- [40] ***Nicholas J. Wang, Hae-Ri Song, N. Carolyn Schanen, Neil L. Litman, S. Douglas Frasier***  
Frasier Syndrome Comes Full Circle : Genetic Studies Performed in an Original Patient Original Research Article  
The Journal of Pediatrics, Volume 146, Issue 6, June 2005, Pages 843-844
- [41] ***Minna M. Joki-Erkkilä, Riitta Karikoski, Immo Rantala, Hanna-Liisa Lenko, Tapio Visakorpi, Pentti K. Heinonen***  
Gonadoblastoma and Dysgerminoma Associated with XY Gonadal Dysgenesis in an Adolescent with Chronic Renal Failure: A Case of Frasier Syndrome Original Research Article - Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, Volume 15, Issue 3, June 2002, Pages 145-149
- [42] ***Joseph D. Love, Steven D. DeMartini, Christopher P. Coppola***  
Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy in a 17-year-old with Frasier syndrome reveals gonadoblastoma and seminoma: a case report  
Journal of Pediatric Surgery, Volume 41, Issue 11, November 2006, Pages e1-e4
- [43] ***C Junien***  
Syndrome de Wiedemann-Beckwith, tumorigenèse et empreinte  
Archives de Pédiatrie, Volume 2, Issue 6, June 1995, Page 609

- [44] ***J. Santiago, M. Muszlak, C. Samson, E. Goulois, A. Glorion, A. Atale, V. Ranaivoarivony, J.-C. Hebert, R. Bouvier, M.-P. Cordier***  
 Risque tumoral et syndrome de Wiedemann-Beckwith : quelle surveillance proposer ?  
 Original Research Article - Archives de Pédiatrie, Volume 15, Issue 9, September 2008, Pages 1498-1502
- [45] ***D.Elizabeth McNeil, Jacob C. Langer, Peter Choyke, Michael R. DeBaun***  
 Feasibility of partial nephrectomy for Wilms' tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome who have been screened with abdominal ultrasonography Original Research Article  
 Journal of Pediatric Surgery, Volume 37, Issue 1, January 2002, Pages 57-60
- [46] ***Alicia Delicado, Pablo Lapunzina, María Palomares, Maria Antonia Molina, Enrique Galán, Isidora López Pajares***  
 Beckwith–Wiedemann syndrome due to 11p15.5 paternal duplication associated with Klinefelter syndrome and a “de novo” pericentric inversion of chromosome Y Original Research Article - European Journal of Medical Genetics, Volume 48, Issue 2, April–June 2005, Pages 159-166
- [47] ***Chih-Ping Chen***  
 Prenatal findings and the genetic diagnosis of fetal overgrowth disorders: Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Sotos syndrome, and Beckwith-Wiedemann Syndrome Review Article - Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, Volume 51, Issue 2, June 2012, Pages 186-191
- [48] ***Rabah M. Shawky, Heba Salah Abd-Elkhalek, Shimaa Gad***  
 Intrafamilial variability in Simpson–Golabi–Behmel syndrome with bilateral posterior ear lobule creases  
 Egyptian Journal of Medical Human Genetics, In Press, Corrected Proof, Available online 8 September 2013

- [49] ***Gaetano Paludetti, Giuseppe Zampino, Giacomo Della Marca, Stefano Di Girolamo, Emanuele Scarano, Mario Rigante***  
 The tongue-base suspension using Repose™ bone screw system in a child with Simpson–Golabi–Behmel syndrome. Case report  
 International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, Volume 67, Issue 10, October 2003, Pages 1143-1147
- [50] ***Eric Chiao, Peter Fisher, Laura Crisponi, Manila Deiana, Ioannis Dragatsis, David Schlessinger, Giuseppe Pilia, Argiris Efstratiadis***  
 Overgrowth of a Mouse Model of the Simpson–Golabi–Behmel Syndrome Is Independent of IGF Signaling Original Research Article  
 Developmental Biology, Volume 243, Issue 1, 1 March 2002, Pages 185-206
- [51] ***Baruch D. Jakubovic, Serge Jothy***  
 Glypican-3 : From the mutations of Simpson–Golabi–Behmel genetic syndrome to a tumor marker for hepatocellular carcinoma Review Article  
 Experimental and Molecular Pathology, Volume 82, Issue 2, April 2007, Pages 184-189
- [52] ***Labrune P.***  
 Bases moléculaires du syndrome de Sotos  
 Archives de Pédiatrie, Volume 9, Issue 11, November 2002, Page 1216
- [53] ***V Fabry, I Roques, S Ansoborlo, JM Pedespan, Y Perel, JM Guillard***  
 Syndrome de Sotos et risque accru de néphroblastome  
 Archives de Pédiatrie, Volume 4, Issue 5, May 1997, Page 492
- [54] **ABRAHAM J.M. And SNODGRASS G.J.A.**  
 Soto's Syndrome of Cerebral Gigantism.  
 Archives of Disease in Childhood, 1969, 44, p203-210.

- [55] **BALE AE., DRUM MA., PARRY DM. Et al. Familial**  
Sotos syndrome (cerebral gigantism) : craniofacial and psychological characteristics. American journal of medical genetics, 1985, 20, p613-624.
- [56] **BAUJAT G. and CORMIER-DAIR E V.**  
Sotos syndrome.  
Orphanet journal of rare diseases, 2007, 2,36.
- [57] **COLE T.R.P. And HUGHES H.E.**  
Sotos syndrome : a study of the diagnostic criteria and natural history.  
Journal of medical genetics, 1994, 31, p20-32.
- [58] **C Berger, D Frappaz, D Leroux, F Blez, M Vercherat, E Bouffet, P Jalbert, M Brunat-Mentigny**  
Tumeur de Wilms et syndrome de Bloom Original Research Article  
Archives de Pédiatrie, Volume 3, Issue 8, August 1996, Pages 802-805
- [59] **Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al.**  
The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases.  
Cell 1995 ; 83: 655-66.
- [60] **Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, Eeles RA.**  
*Li-Fraumeni* and related syndromes : correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. Cancer Res. 2003 Oct 15 ; 63(20) :6643-50
- [61] **Varley J. TP53, hChk2, and the Li-Fraumeni syndrome.** Methods Mol Biol.  
2003 ; 222:117-29. Review.
- [62] **Monika L. Metzger, Jeffrey S. Dome**  
Current Therapy for Wilms' Tumor  
The Oncologist 2005 ; 10:815–826

- [63] ***F. Auber, G. Audry, C. Jeanpierre, E. Denamur, F. Jaubert, G. Schleiermacher, C. Patte, G. Leverger, R. Salomon, T. Ulinski, L. Boccon-Gibod, S. Cabrol, C. Nihoul-Fékété, S. Sarnacki***  
 SFPCP-P01 – Chirurgie viscérale – Les tumeurs dans les syndromes de Drash et Frasier  
 Archives de pédiatrie ; Volume 15, n° 5 ; page 903 (juin 2008)
- [64] ***CAMBIOU Charlène***  
 LE SYNDROME DE SOTOS : Etat actuel des connaissances et étude sur les aspects psychomoteurs de quatre enfants  
 Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de psychomotricien - Septembre 2010
- [65] ***German J.***  
 Bloom's syndrome XX. The first 100 cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 1997 ; 93: 100-6.
- [66] ***Piccione, M ; Corsello, G***  
 Perlman syndrome (renal hamartomas, nephroblastomatosis and fetal gigantism)  
*Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.* 2007 ; 11(2) :136-140.
- [67] OMIM.org # 194070. WILMS TUMOR 1 ; WT1 Cytogenetic locations  
 11p13, 13q13.1, Xq26.2
- [68] OMIM.org # 194072. WILMS TUMOR, ANIRIDIA, GENITOURINARY ANOMALIES, AND MENTAL RETARDATION SYNDROME ; WAGR  
 Cytogenetic location : 11p13, Genomic coordinates (GRCh37) : 11:31,000,000-36,400,000
- [69] OMIM.org # 194080. DENYS-DRASH SYNDROME ; DDS  
 Cytogenetic location : 11p13

- [70] OMIM.org # 136680. FRASIER SYNDROME  
Cytogenetic location : 11p13
- [71] OMIM.org # 130650. BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME ; BWS  
BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROME CHROMOSOME REGION,  
INCLUDED  
Cytogenetic locations : 5q35.2-q35.3, 11p15.5, 11p15.5, 11p15.4
- [72] OMIM.org # 312870. SIMPSON-GOLABI-BEHMEL SYNDROME, TYPE 1 ;  
SGBS1 Cytogenetic location : Xq26.2
- [73] OMIM.org # 117550. SOTOS SYNDROME 1 ; SOTOS1  
Cytogenetic location : 5q35.2-q35.3
- [74] OMIM.org # 614753. SOTOS SYNDROME 2 ; SOTOS2  
Cytogenetic location : 19p13.2
- [75] OMIM.org # 210900. BLOOM SYNDROME ; BLM  
Cytogenetic location : 15q26.1
- [76] OMIM.org # 267000. PERLMAN SYNDROME ; PRLMNS  
Cytogenetic location : 2q37.1
- [77] OMIM.org # 151623. LI-FRAUMENI SYNDROME 1 ; LFS1  
LI-FRAUMENI-LIKE SYNDROME,  
Cytogenetic location : 17p13.1
- [78] ***Professeur Dominique PLANTAZ***  
Néphroblastome ou Tumeur de Wilms (144c)  
Janvier 2004 (Mise à jour mai 2005) - Corpus médical de la faculté de médecine de  
Grenoble

- [79] **Simon N. Huddart**  
Wilms tumour – the surgical issues Review Article  
Paediatrics and Child Health, Volume 24, Issue 4, April 2014, Pages 137-142
- [80] **Jeffrey S Dome, MD, PhD and Vicki Huff, PhD. NCBI**  
Wilms Tumor Overview  
December 19, 2003 ; Last Update : September 19, 2013.
- [81] Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology.org
- [82] orphaned.org
- [83] Protocole SIOP 2001 version Anglaise.pdf.
- [84] **Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornall P.**  
The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood : results of the UKCCSG Wilms tumor study 3. Med Pediatr Oncol 2003 ; 40:18–22.
- [85] **Novick AC, Strem S, Montie JE, et al.**  
Conservative surgery for renal cell carcinoma - A single-center experience with 100 patients.  
J Urol 1989 ; 141:835-9. [Medline]
- [86] **Antonelli A, Cozzoli A, Nicolai M, et al.**  
Nephron sparing surgery versus radical nephrectomy in the treatment of intracapsular renal cell carcinoma up to 7 cm  
Eur Urol 2008 ; 53:803-9. [Medline]
- [87] **Colombel M, Timsit M, Badet L.**  
Chirurgie conservatrice et hypothermie rénale : bases physiologiques et technique opératoire. Ann Urol 2007 ; 41:12-22.

- [88] ***Mckiernan J, Simmons R, Katz J, et al.***  
 Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy.  
 Urology 2002 ; 59:816-20. [Medline]
- [89] ***Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al.***  
 Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal  
 tumors.  
 J Urol 2007 ; 178:41-6. [Medline]
- [90] ***Dubernard JM, Abbou C.***  
 Chirurgie du rein : chirurgie urologie.  
 Editions Massons 2001 :13-79
- [91] ***Elsevier SAS. Paris***  
 Tumeurs du rein de l'enfant : EMC. Editions scientifiques médicales Pédiatrie  
 4-088-D-10 ; 2001 ; 16-P
- [92] ***Martelli H, Brauclareau S, Chardout C, Godzinski J***  
 Actualités les affections tumorales du rein de l'enfant : rôles des chirurgiens  
 pédiatres en urologie 2001 ; 11 :109-112
- [93] ***DAOUD S. POLI-MEROL M.L. BOUCHE PILLON-PERSYN M.A.***  
 LA CHIRURGIE DU NEPHROBLASTOME (CHIRURGIE DES TUMEURS  
 ABDOMINALES DE L'ENFANT : H. DODA)  
 EDITION FAUCHA MTF 1998
- [94] ***VAUGHAN E.D. IVAN K. CROSBY AND AL***  
 NEPHROBLASTOMA WITH RIGHT ATRIAL EXTENSION : PREOPERATIVE  
 DIAGNOSIS AND MANAGEMENT.  
 THE JOURNAL OF UROLOGY VOL. 117, APRIL 530-3

- [95] **BEURTON D. GUERIN D. CUKIER J.**  
 CANCERS DU REIN AVEC EXTENSION VEINEUSE : PROBLEMES  
 CHIRURGICAUX  
 ANN UROL, 1985, 19, N°6, 423-5
- [96] **Edmund Y. Ko, Michael L. Ritchey.**  
 Current management of Wilms' tumor in children.  
 Journal of Pediatric Urology (2009) 5, 56-65
- [97] **Moreira C, Nachef M N, Ziamati S, Ladjaj Y, Barsaoui S, Mallon B, and  
 Tournade MF.**  
 Treatment of Nephroblastoma in Africa: Results of the First French African  
 Pediatric  
 Oncology Group (GFAOP) Study. *Pediatr Blood Cancer* 2012 ; 58:37–42.
- [98] **DE KRAKER J, TOURNADE MF, WEIRICH A ET AL.**  
 WILMS TUMOUR STAGE IV. A REPORT FROM THE SIOP-9 STUDY. *MED  
 PEDIATR ONCOL*, 1997. 29 :370.
- [99] **TOURNADE MF, COM-NOUCUE C, VOURP PA ET AL.**  
 RESULTS OF THE SIXTH INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC  
 ONCOLOGY (SIOP),  
 WILMS' TUMOR TRIAL AND STUDY : A RISK-ADAPTED THERAPEUTIC  
 APPROACH IN WILMS' TUMOR. *J CLIN ONCOL*, 1993, 11, 1023.
- [100] **GOOZRNSN J, TOURNADE MF, DE KRAKER J ET AL. STAGE IV**  
 NEPHROBLASTOMA WITH EXTRA-PULMONARY METASTATIC  
 INVOLVEMENT  
 IN THE SIOP 6 AND 9 STUDIES. *MED PEDIATR ONCOL*, 1991,  
 19:371.

- [101] **FARIA P, BECKWTH JB, MTSHRA K ET AL.**  
 FOCAL VERSUS DIFFUSE ANAPLASIA IN WILMS TUMOR - NEW DEFINITIONS WITH PROGNOSTIC SIGNIFICANCE : A REPORT FROM THE NATIONAL WILMS TUMOR STUDY GROUP. AM J SURG PARHOL, 1996,20 :909-920.
- [102] **COPPE MJ, DE KRAKER J, VAN DUKEN PJ ET AL.**  
 BILATERAL WILMS' TUMOR : LONG-TERM SURVIVAL AND SOME EPIDEMIOLOGICAL FEATURES. J CLIN ONCOL, 1989,7: 310-3 15.
- [103] **Joseph S. Janik, Ruth Andrea Seeler**  
 Delayed onset of hemihypertrophy in Wilms' tumor  
 Journal of Pediatric Surgery, Volume 11, Issue 4, August 1976, Pages 581-582
- [104] **MILLER R.W**  
 Leukemia in survivors of Wilms'tumor.  
 J.Pediatr. 1975, 87, 505-506.
- [105] **BRESLOW N.E, BECKWITH J.B**  
 Epidemiological features of Wilms'tumor: results of the National Wilms's study .  
 J.Nat.Cancer Inst. 1982, 68, 429-436.
- [106] **MEADOWS A.T**  
 Proceeding of the tumor braod of the children's Hospilat of Philadelphia : bilatéral Wilms'tumor.Med.pediatr.oncol.1979, 7,191-195.

# 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 الرحمن 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.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 20

سنة: 2015

## أشكال المتلازمات لورم أورمي الكلوي

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**الآنسة: لطيفة الخالحي**

المزودة في 13 نونبر 1989 بطنجة

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: شكل المتلازمة – تشوه خلقي – ورم أورمي الكلوي.

#### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد الخطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء

السيد: مبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: رشيد أولحيان

أستاذ مبرز في جراحة الأطفال