



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 214/16

# LE PROFIL ÉPIDÉMIO-CLINIQUE RADIOLOGIQUE HISTOLOGIQUE ET ÉVOLUTIF DU NEUROBLASTOME CHEZ L'ENFANT

( Expérience de l'unité d'oncologie pédiatrique du CHU HASSAN II de Fès  
(à propos de 58 cas )

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/10/2016  
PAR

Mlle. RBIHA ASMAE

Née le 07 Avril 1990 à Fès

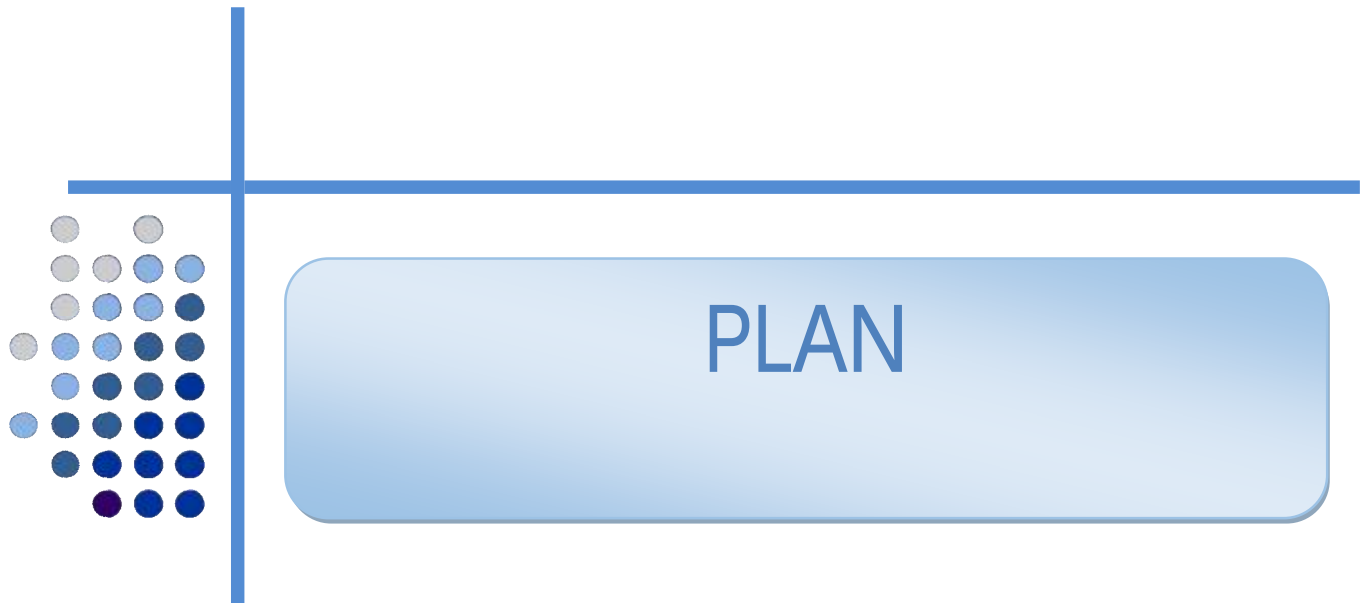
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Neuroblastome - Masse abdominale - Cathécolamines - Enfant - Chimiothérapie

JURY

|                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|
| M. HIDA MOUSTAPHA.....<br>Professeur de Pédiatrie                      | PRESIDENT  |
| Mme. BENMILOUD SARRA.....<br>Professeur agrégé de Pédiatrie            | RAPPORTEUR |
| M. BOUABDALLAH YOUSSEF.....<br>Professeur de Chirurgie pédiatrique     | JUGES      |
| Mme. EL FATEMI HINDE.....<br>Professeur agrégé d'Anatomie pathologique |            |
| Mme. BOUBBOU MERYEM.....<br>Professeur agrégé de Radiologie            |            |



|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| LISTE DES ABREVIATIONS.....                              | 5  |
| LISTE DES TABLEAUX .....                                 | 12 |
| INTRODUCTION : .....                                     | 14 |
| RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET PHYSIOLOGIQUE .....              | 17 |
| I.    RAPPEL EMBRYOLOGIQUE : .....                       | 18 |
| II.   RAPPEL PHYSIOLOGIQUE : .....                       | 22 |
| PATIENTS ET METHODES.....                                | 25 |
| I.    TYPE ET POPULATION D'ETUDE : .....                 | 26 |
| II.   LIEU ET PERIODE D'ETUDE : .....                    | 26 |
| III.  CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION : .....        | 26 |
| IV.   COLLECTE DES DONNEES : .....                       | 27 |
| V.    ANALYSE STATISTIQUE : .....                        | 32 |
| VI.   ETHIQUE : .....                                    | 32 |
| RESULTATS .....                                          | 33 |
| I.    EPIDEMIOLOGIE : .....                              | 34 |
| 1. <i>Fréquence</i> : .....                              | 34 |
| 2. <i>Age des patients</i> : .....                       | 35 |
| 3. <i>Sexe des patients</i> : .....                      | 36 |
| 4. <i>Origine géographique des patients:</i> .....       | 37 |
| 5. <i>Niveau socio-économique:</i> .....                 | 38 |
| II.   ANTECEDENTS FAMILIAUX DES PATIENTS : .....         | 40 |
| III.  MANIFESTATIONS CLINIQUES : .....                   | 41 |
| 1. <i>Durée d'évolution avant la consultation:</i> ..... | 41 |
| 2. <i>Circonstances de découverte</i> : .....            | 42 |
| 3. <i>Signes fonctionnels</i> : .....                    | 43 |
| 4. <i>Données de l'examen clinique</i> : .....           | 44 |
| IV.   EVALUATION PARACLINIQUE : .....                    | 49 |
| 1. <i>Bilan d'orientation diagnostique</i> : .....       | 49 |
| 2. <i>Bilan de Confirmation diagnostique</i> : .....     | 54 |
| 3. <i>Bilan d'extension</i> : .....                      | 56 |
| 4. <i>Facteurs pronostiques</i> : .....                  | 64 |
| 5. <i>Bilan de retentissement</i> : .....                | 65 |
| V.    LOCALISATIONS PRIMITIVES DE LA TUMEUR : .....      | 67 |
| 1. <i>Localisations primaires</i> : .....                | 67 |
| 2. <i>Localisations secondaires</i> : .....              | 69 |
| VI.  CLASSIFICATION PRE - THERAPEUTIQUE : .....          | 70 |
| 1. <i>Classification INSS</i> : .....                    | 70 |

|                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2. Groupes de risque :                                                                  | 71  |
| VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :                                                    | 72  |
| 1. Délai entre la 1ere consultation et le diagnostic :                                  | 72  |
| 2. Mise en condition des patients:                                                      | 73  |
| 3. Chimiothérapie néo-adjuvante :                                                       | 74  |
| 4. Décision thérapeutique après la chimiothérapie néo- adjuvante :                      | 77  |
| 5. Traitement chirurgical :                                                             | 78  |
| 6. Chimiothérapie adjuvante :                                                           | 81  |
| 7. Radiothérapie :                                                                      | 83  |
| 8. Acide 13 cis-rétinoïque :                                                            | 83  |
| 9. Cytaphérèse :                                                                        | 84  |
| 10. Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :                            | 84  |
| 11. Chimiothérapie métronomique :                                                       | 84  |
| 12. Chimiothérapie palliative :                                                         | 84  |
| VIII. EVOLUTION :                                                                       | 85  |
| DISCUSSION                                                                              | 95  |
| I. EPIDEMIOLOGIE :                                                                      | 96  |
| II. ETIOLOGIES DU NEUROBLASTOME :                                                       | 102 |
| III. DEPISTAGE DU NEUROBLASTOME :                                                       | 105 |
| IV. PRESENTATION CLINIQUE :                                                             | 106 |
| V. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :                                                              | 118 |
| VI. CLASSIFICATIONS :                                                                   | 166 |
| 1. Classification d'Evans :                                                             | 166 |
| 2. Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System) :              | 167 |
| 3. Classification de l'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) : | 169 |
| 4. Classification International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) : ....    | 170 |
| 5. Classification de Shimada :                                                          | 171 |
| 6. Classification de Shimada modifiée par Joshi :                                       | 172 |
| 7. Classification TNM :                                                                 | 172 |
| VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :                                                            | 175 |
| 1. Stade d'extension :                                                                  | 175 |
| 2. Localisation primitive :                                                             | 176 |
| 3. Âge :                                                                                | 178 |
| 4. Marqueurs biologiques :                                                              | 180 |
| 5. Histologie :                                                                         | 181 |
| 6. Marqueurs génétiques et moléculaires :                                               | 186 |

|                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| VIII. NOTION DE GROUPE DE RISQUE : .....                                                      | 190 |
| IX. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE : .....                                                     | 193 |
| 1. <i>Stratégies thérapeutiques</i> : .....                                                   | 193 |
| 2. <i>Chimiothérapie conventionnelle</i> : .....                                              | 196 |
| 3. <i>Traitement chirurgical</i> : .....                                                      | 201 |
| 4. <i>Chimiothérapie à haute dose et greffe des cellules souches hématopoïétiques</i> : ..... | 218 |
| 5. <i>Traitement d'entretien</i> : .....                                                      | 221 |
| 6. <i>Nouvelles approches thérapeutiques</i> : .....                                          | 226 |
| 7. <i>Prise en charge thérapeutique du neuroblastome en Sablier</i> : .....                   | 238 |
| X. EVOLUTION.....                                                                             | 242 |
| 1. <i>Formes localisées</i> : .....                                                           | 242 |
| 2. <i>Formes métastatiques</i> . .....                                                        | 244 |
| 3. <i>Tumeurs en sablier</i> : .....                                                          | 246 |
| 4. <i>Evolution tardive</i> : .....                                                           | 247 |
| 5. <i>Tumeurs secondaires</i> : .....                                                         | 248 |
| XI. SUIVI POST - THERAPEUTIQUE : .....                                                        | 250 |
| XII. IMPACT PSYCHOLOGIQUE : .....                                                             | 251 |
| 1. <i>L'annonce du diagnostic et la détresse émotionnelle</i> : .....                         | 251 |
| 2. <i>Les réactions émotionnelles des parents lors du diagnostic</i> : .....                  | 252 |
| 3. <i>Les principales sources de soutien</i> : .....                                          | 253 |
| 4. <i>Les stratégies de coping des parents</i> : .....                                        | 256 |
| CONCLUSION .....                                                                              | 259 |
| BIBLIOGRAPHIE.....                                                                            | 268 |

## Liste des abréviations

|        |                                                                           |
|--------|---------------------------------------------------------------------------|
| ADP    | : Adénopathies                                                            |
| AEG    | : Altération de l'état général                                            |
| AER    | : Absolute excess risk                                                    |
| ALK    | : Anaplastic lymphoma kinase                                              |
| BOM    | : Biopsie ostéo-médullaire                                                |
| CARBO  | : Carboplatine                                                            |
| CCG    | : Children's cancer group                                                 |
| CCN    | : Cellules de la crête neurale                                            |
| CG     | : Culots globulaires                                                      |
| CN     | : Crête neurale                                                           |
| COMBAT | : Combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy |
| COMT   | : Catéchol-O-méthyltransférase                                            |
| CP     | : Culots plaquettaires                                                    |
| CSH    | : Cellules souches hématopoïétiques                                       |
| CSP    | : Cellules souches périphériques                                          |
| DOPA   | : Dihydroxyphenylalanine                                                  |
| DP     | : Progression                                                             |
| DS     | : Déviations standards                                                    |
| EBMT   | : European bone marrow transplantation                                    |
| EFS    | : Survie sans évènement                                                   |
| FH     | : Histologie favorable                                                    |
| GIST   | : Tumeur stromale gastro-intestinale                                      |
| GN     | : Ganglioneuromes                                                         |
| GNB    | : Ganglioneuroblastomes                                                   |
| HD     | : Histologie défavorable                                                  |
| HF     | : Histologie favorable                                                    |
| HPLC   | : Chromatographie liquide à hautes performances                           |
| HSR    | : Homogenously staining regions                                           |
| HTA    | : Hypertension artérielle                                                 |
| HVA    | : Acide homovanilique                                                     |
| ICT    | : Irradiation corporelle totale                                           |
| IDRF   | : Facteurs de risques définis par l'imagerie                              |
| INRC   | : International neuroblastoma response criteria                           |
| INSS   | : International neuroblastoma staging system                              |
| IRM    | : Imagerie par résonance magnétique                                       |
| LOH    | : Hétérozygotie                                                           |
| MAO    | : Monoamine oxydase                                                       |
| MetAP2 | : Méthionine aminopeptidase-2                                             |
| MIBG   | : Meta-iodo-benzyl-guanidine                                              |

|        |                                                                                |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------|
| MKI    | : Index mitose-caryorrhexis                                                    |
| MR     | : Réponse mixte                                                                |
| NGF    | : Nerve growth factor                                                          |
| NR     | : Non réponse                                                                  |
| NSCLC  | : Cancer du poumon non à petites cellules (non-small cell <i>lung cancer</i> ) |
| NSE    | : Neuron specific enolase                                                      |
| ORL    | : Oto-rhino-laryngologiques                                                    |
| OS     | : Survie globale                                                               |
| PD     | : Maladie progressive                                                          |
| POG    | : Pediatric oncology group                                                     |
| PR     | : Réponse partielle                                                            |
| RC     | : Réponse complète                                                             |
| ROT    | : Reflexe ostéo-tendineux                                                      |
| RP     | : Réponse partielle                                                            |
| RSP    | : Retard Staturo-pondéral                                                      |
| RTK    | : Récepteurs à tyrosine kinase                                                 |
| SD     | : Stabilisation de la maladie                                                  |
| SIR    | : Standardized incidence ratio                                                 |
| SLT    | : Syndrome de lyse tumorale                                                    |
| SNP    | : Single nucleotide polymorphism                                               |
| SNS    | : Système nerveux sympathique                                                  |
| SSE    | : Survie sans événement                                                        |
| TAP    | : Thoraco-abdomino-pelvien                                                     |
| TDM    | : Tomodensitométrie                                                            |
| TEM    | : Transition épithélio-mésenchymateuse                                         |
| TEMP   | : Tomoscintigraphique                                                          |
| TEP    | : Tomographie par émission de positons                                         |
| TK     | : Tyrosine kinase                                                              |
| TSP-1  | : Thrombospondine-1                                                            |
| UH     | : Histologie non favorable                                                     |
| UHOP   | : Unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie                             |
| UKCCLG | : Children's Cancer and Leukaemia Group                                        |
| VGPR   | : Bonne rémission partielle                                                    |
| VIP    | : Vaso-active intestinal peptide                                               |
| VMA    | : Acide vanilyl-mandélique                                                     |
| Zométa | : Acide zolédronique                                                           |

## LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: structure de la crête neurale.....                                                                                               | 19 |
| Figure 2: développement de la crête neurale.....                                                                                           | 19 |
| Figure 3: migration des cellules de la crête neurale et principales structures issues de la crête neurale .....                            | 20 |
| Figure 4: système nerveux sympathique .....                                                                                                | 21 |
| Figure 5: métabolisme des catécholamines .....                                                                                             | 23 |
| Figure 6: schéma de la dégradation des catécholamines. ....                                                                                | 24 |
| Figure 7 : fréquence du neuroblastome par rapport aux autres cancers pédiatriques selon les années. ....                                   | 35 |
| Figure 8: répartition des patients selon l'âge au diagnostic du neuroblastome.....                                                         | 36 |
| Figure 9: répartition des patients atteints de neuroblastome selon le sexe.....                                                            | 36 |
| Figure 10: répartition des neuroblastomes selon le milieu rural et urbain. ....                                                            | 37 |
| Figure 11: répartition des cas selon leur origine géographique. ....                                                                       | 38 |
| Figure 12: couverture médicale des patients atteints de neuroblastome.....                                                                 | 39 |
| Figure 13: niveau socio-économique des patients. ....                                                                                      | 39 |
| Figure 14: répartition des malades atteints de neuroblastome selon le délai entre le début des symptômes et l'admission.....               | 41 |
| Figure 15: circonstances de découverte du neuroblastome. ....                                                                              | 42 |
| Figure 16: signes fonctionnels du neuroblastome chez les patients. ....                                                                    | 44 |
| Figure 17: échographie abdominale montrant des masses surrénaliennes bilatérales, d'échostructure hétérogène chez un enfant de 9 mois..... | 50 |
| Figure 18: images scannographiques thoraciques montrant une volumineuse masse médiastinale postéro- supérieure droite.....                 | 53 |
| Figure 19: images scannographiques abdominales montrant 02 masses intéressants les 02 loges surrénaliennes. ....                           | 53 |
| Figure 20: images scannographiques cervicales montrant une masse latéro-cervicale gauche. ....                                             | 54 |
| Figure 21: répartition des neuroblastomes selon leur moyen de diagnostic.....                                                              | 55 |



|                                                                                                                                                                            |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 22: répartition des neuroblastomes selon les modalités de biopsie de la masse tumorale. ....                                                                        | 56  |
| Figure 24: images scannographiques thoraciques en coupe axiale montrant une masse médiastinale postérieur. ....                                                            | 59  |
| Figure 25: images scannographiques abdominales montrant l'englobement vasculaire d'une masse retro-péritonéale gauche. ....                                                | 59  |
| Figure 26: images scannographiques cérébrales en coupe axiale montrant des processus tumoraux en rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes. .... | 60  |
| Figure 27: répartition des cas selon les données de la biopsie ostéo-médullaire. ....                                                                                      | 61  |
| Figure 28: images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado montrant une masse épidurale antérieure en regard de S1-S2. ....                                                 | 63  |
| Figure 29: localisation primitive du neuroblastome. ....                                                                                                                   | 67  |
| Figure 30: localisations des métastases neuroblastiques. ....                                                                                                              | 69  |
| Figure 31: répartition des patients atteints de neuroblastome en fonction des groupes de risque pronostiques. ....                                                         | 71  |
| Figure 32 : délai entre la 1ere consultation et le diagnostic du neuroblastome. ....                                                                                       | 72  |
| Figure 33: délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie . ....                                                                               | 79  |
| Figure 34: répartition des neuroblastomes selon le type d'exérèse chirurgicale. ....                                                                                       | 80  |
| Figure 35: répartition des patients selon type de rémission. ....                                                                                                          | 85  |
| Figure 36: répartition des patients ayant progressé en fonction de la phase du traitement. ....                                                                            | 87  |
| Figure 37: répartition des décès du neuroblastome selon la période de survenu. ....                                                                                        | 90  |
| Figure 38: fréquence du décès des neuroblastomes par année. ....                                                                                                           | 91  |
| Figure 39: répartition des décès du neuroblastome selon le stade INSS et le groupe de risque. ....                                                                         | 91  |
| Figure 40: résultats globaux du traitement des neuroblastomes. ....                                                                                                        | 94  |
| Figure 41: taux d'incidence du neuroblastome pour un million en 1988 à 1997 par âge et par région (Europe). ....                                                           | 100 |
| Figure 42: modèle génétique de susceptibilité au neuroblastome ....                                                                                                        | 104 |
| Figure 43: présentations cliniques du neuroblastome ....                                                                                                                   | 106 |
| Figure 44: fréquence des localisations primitives du neuroblastome ....                                                                                                    | 111 |
| Figure 45: syndrome de Pepper ....                                                                                                                                         | 114 |

|                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 46: syndrome de Hutchinson .....                                                                                                                        | 115 |
| Figure 47: nodule sous cutané bleuté .....                                                                                                                     | 116 |
| Figure 48: radiographie de thorax montrant une masse médiastinale à localisation postérieure.....                                                              | 120 |
| Figure 49: radiographie du squelette montrant métastases au niveau des os long (A) et disjonction des sutures du crane (B) .....                               | 120 |
| Figure 50: abdomen sans préparation démontrant des calcifications déchiquetées .....                                                                           | 122 |
| Figure 51: échographie abdominale objectivant un foie hétérogène multi-nodulaire chez un nourisson de 09 mois atteint de syndrome de Pepper.....               | 122 |
| Figure 52: échographie abdominale montrant la présence d'une volumineuse masse abdominale pré vertébrale.....                                                  | 123 |
| Figure 53: images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant une masse rétro-péritonéale gauche.....                                                | 126 |
| Figure 54: images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant un magma d'ADPs avec 02 masses tissulaires retro-péritonéales gauches.....             | 127 |
| Figure 55: images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant une volumineuse masse tissulaire rétro-péritonéale de la loge surrénalienne droite.    | 128 |
| Figure 56: Image scannographique montrant un volumineux processus tissulaire au niveau de la loge surrénalien gauche. ....                                     | 129 |
| Figure 57: images scannographiques abdominales montrant un processus tissulaire de la loge surrénalienne gauche et des adénopathies coelio-mésentériques. .... | 130 |
| Figure 58: images scannographiques abdominales objectivant une masse tumorale rétro-péritonéale.....                                                           | 130 |
| Figure 59: images scannographiques abdominales objectivant 02 processus tissulaires intéressants les 02 loges surrénaliennes en bilatérales. ....              | 131 |
| Figure 60 : images scannographiques cérébrales montrant des processus tumoraux en rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes. ....    | 131 |
| Figure 61: image IRM abdominale montrant une extension endocanalaire en sablier.....                                                                           | 133 |
| Figure 62: image IRM abdominale en séquence sagittale et axiales objectivant une extension endocanalaire en sablier.....                                       | 134 |
| Figure 63: mécanismes d'absorption et de localisation cellulaire de la MIBG .....                                                                              | 138 |

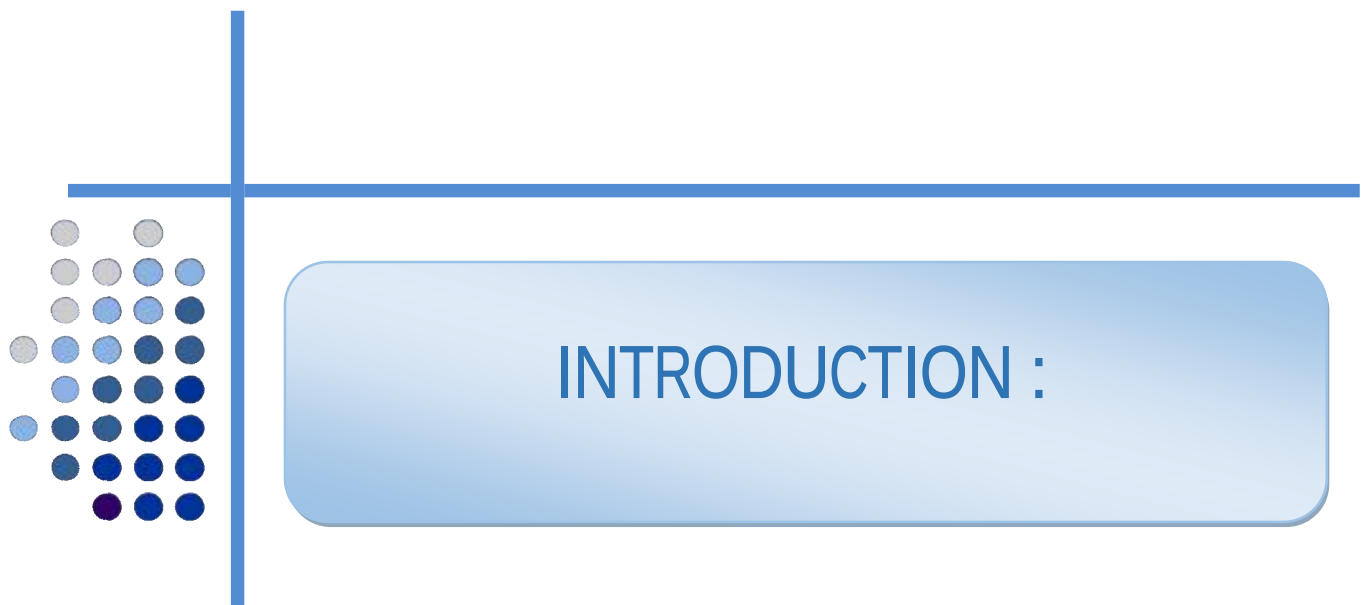
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 64: images 131 I-MIBG du corps entier d'un neuroblastome métastatique chez une fille de 5 ans .....                                                                                                                                                                                                                                           | 139 |
| Figure 65: images de scintigraphie à la MIBG-iode 131 d'un neuroblastome rétropéritonéal métastatique après traitement chez un garçon âgé de 4 ans (un patient de notre série) objectivant une présence d'une large plage d'hyperfixation du MBIG rétropéritonéal paramédiane droite et gauche (absence de rémission complète après traitement)..... | 140 |
| Figure 66: TEP au 18F-FDG réalisé à l'étage abdomino-pelvien chez une fille âgée de 6 ans (un patient de notre série) atteinte d'un neuroblastome à double localisation thoracique et restropéritonéale métastatique montrant un hypermétabolisme pathologique au niveau de la loge surrénalienne droite. ....                                       | 144 |
| Figure 67: TEP au 18F-FDG réalisé au niveau du cadre osseux chez une fille âgée de 6 ans (patient de montre série) atteinte d'un neuroblastome à double localisation thoracique et restropéritonéale métastatique montrant un hypermétabolisme glucidique en regard de la lésion lytique de la tête fémorale gauche.....                             | 145 |
| Figure 68: imagerie par résonance magnétique des extrémités inférieures des fémurs objectivant des metastases ostéo-médullaires.....                                                                                                                                                                                                                 | 147 |
| Figure 69: aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique necrotico-hémorragique                                                                                                                                                                                                                                                                   | 157 |
| Figure 70: aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique encapsulée.....                                                                                                                                                                                                                                                                          | 157 |
| Figure 71: neuroblastome indifférencié composé de cellules de petite et moyenne taille sans prolongement neurofibrillaire.....                                                                                                                                                                                                                       | 158 |
| Figure 72: neuroblastome peu différencié avec présence des neuropiles [165].....                                                                                                                                                                                                                                                                     | 158 |
| Figure 73: neuroblastome en voie de différenciation.....                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 158 |
| Figure 74: ganglioneuroblastomes mélangés composés de plus de 50% de stroma schwannian qui comprend des nids bien définis de tissu neuroblastique .....                                                                                                                                                                                              | 159 |
| Figure 75: ganglioneurome, contenant plus de 50% de stroma schwannien avec des éparses de neuroblastes se différenciant et/ou de cellules ganglionnaires en cours de maturation, mais pas neuropiles .....                                                                                                                                           | 159 |
| Figure 76: ganglioneuroblastomes (GNB) nodulaires .....                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 159 |
| Figure 77: amplification MYCN en technique de FISH d'après « Neuroblastoma ». ....                                                                                                                                                                                                                                                                   | 162 |

|                                                                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 78: schéma de représentation des récepteurs de tyrosine-kinase intervenant dans la signalisation des neuroblastomes d'après « Neuroblastoma »..... | 165 |
| Figure 79: représentation schématique de la classification INSS .....                                                                                     | 167 |
| Figure 80: les taux de survie globale des patients selon les stades (étude GB. Aydn).....                                                                 | 176 |
| Figure 81: taux de survie globale des patients selon les sites tumoraux primaires (étude GB. Aydn) [39]. .....                                            | 177 |
| Figure 82: survie sans événement des patients ayant un neuroblastome en fonction du stade INSS et de l'âge .....                                          | 179 |
| Figure 83: classification des neuroblastomes en histologie favorable ou non favorable selon les différents critères de l'INPC .....                       | 184 |
| Figure 84: survie sans évènement des patients du POG et CCG entre 1986 et 2001 en fonction du groupe de risque POG/CCG.....                               | 191 |
| Figure 85: images IRM en séquence coronale et sagittale T2 montrant une extension endocanalaire en sablier avant et après chimiothérapie. ....            | 200 |
| Figure 86: images IRM montrant une disparition de la masse épidurale sacrée antérieure sous chimiothérapie chez un enfant de 4 ans.. ....                 | 200 |
| Figure 87: résection d'une masse tumorale qui enrobe les vaisseaux rénaux.....                                                                            | 204 |
| Figure 88: résection d'une masse tumorale par approche thoracique. ....                                                                                   | 205 |
| Figure 89: résection d'une masse tumorale médiastinale postérieure .....                                                                                  | 206 |
| Figure 90: résection d'une masse tumorale par une incision de ligne médiane inférieure .                                                                  | 207 |
| Figure 91: courbes EFS de Kaplan-Meyer de neuroblastomes stade 4 selon l'étendue de la résection : .....                                                  | 216 |
| Figure 92: survie sans évènement (EFS) en fonction de protocole chimiothérapie intensive et greffe de la moelle osseuse .....                             | 221 |
| Figure 93: traitement des neuroblastomes de plus de 1 an .....                                                                                            | 225 |
| Figure 94: traitement des neuroblastomes âgés de moins de 1 an .....                                                                                      | 225 |
| Figure 95: mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome.....                                                                                            | 228 |
| Figure 96: image IRM montrant une extension endocanalaire.....                                                                                            | 241 |
| Figure 97: survie globale et survie sans événement (SSE) des neuroblastomes localisés ..                                                                  | 243 |
| Figure 98: Survie sans événement (SSE) des enfants âgés de plus de 1 an avec un neuroblastome métastatique .....                                          | 245 |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1: fréquence des patients selon leur année d'admission.....                                                                   | 34  |
| Tableau 2: caractéristiques échographiques des masses abdominales neuroblastiques. ....                                               | 50  |
| Tableau 3: localisations scannographiques du neuroblastome.....                                                                       | 52  |
| Tableau 4: caractéristiques scannographiques du neuroblastome dans notre série.....                                                   | 52  |
| Tableau 5: types histologiques des neuroblastomes étudiés. ....                                                                       | 56  |
| Tableau 6: localisations primitives du neuroblastome. ....                                                                            | 68  |
| Tableau 7: classification INSS des patients atteints de neuroblastome. ....                                                           | 70  |
| Tableau 8: manifestations toxiques de la chimiothérapie néo-adjuvante dans notre série. ..                                            | 75  |
| Tableau 9: évolution de la tumeur primitive après administration de la chimiothérapie néo-adjuvante.....                              | 76  |
| Tableau 10: évolution des métastases après administration de la chimiothérapie néo-adjuvante.....                                     | 77  |
| Tableau 11: résultat histologique des pièces opératoires.....                                                                         | 80  |
| Tableau 12: pronostic histologique.....                                                                                               | 81  |
| Tableau 13: classification post opératoire. ....                                                                                      | 81  |
| Tableau 14: réponse à la chimiothérapie adjuvante. ....                                                                               | 82  |
| Tableau 15: siège de la progression du neuroblastome.....                                                                             | 87  |
| Tableau 16: fréquence du neuroblastome dans différents pays.....                                                                      | 97  |
| Tableau 17: tableau récapitulatif de l'incidence du neuroblastome dans différents pays.....                                           | 101 |
| Tableau 18: âge moyen et sexe ratio du neuroblastome dans différents pays.....                                                        | 101 |
| Tableau 19: fréquence des signes généraux du neuroblastome selon les séries.....                                                      | 109 |
| Tableau 20: signes cliniques en rapport avec la compression médullaire.....                                                           | 112 |
| Tableau 21: fréquences des localisations du neuroblastome selon les séries. ....                                                      | 112 |
| Tableau 22: récapitulatif des anomalies objectivées par l'échographie selon les études.....                                           | 123 |
| Tableau 23: tableau récapitulatif des anomalies objectivées par la TDM en rapport avec un neuroblastome dans différentes études. .... | 126 |
| Tableau 24: fréquence des sous type histologiques du neuroblastome dans différentes séries. ....                                      | 156 |
| Tableau 25: classification d'Evans [87]. ....                                                                                         | 166 |

|                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 26: classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) [131]. ....                                                                                                                                      | 168 |
| Tableau 27 : classification de l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) [31]. ....                                                                                                                                          | 170 |
| Tableau 28: la survie du neuroblastome dans différentes études en fonction du stade INSS. ....                                                                                                                                     | 175 |
| Tableau 29: fréquences respectives du neuroblastome selon l'âge et le stade d'extension tumorale. ....                                                                                                                             | 179 |
| Tableau 30: survie sans évènement à long terme selon l'âge au diagnostic et le stade d'extension tumoral d'après « <i>Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use</i> » de Perel Y [205]. .... | 179 |
| Tableau 31: survie du neuroblastome en fonction des marqueurs biologiques [188]. ....                                                                                                                                              | 181 |
| Tableau 32: survie du neuroblastome en fonction de l'index mitose karyorrhexis. ....                                                                                                                                               | 185 |
| Tableau 33: survie du neuroblastome en fonction du degré de différenciation . ....                                                                                                                                                 | 185 |
| Tableau 34: survie du neuroblastome en fonction de classification INPC. ....                                                                                                                                                       | 185 |
| Tableau 35: survie du neuroblastome en fonction du Statut MYCN : ....                                                                                                                                                              | 186 |
| Tableau 36: anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes [183]. ....                                                                                                                                     | 188 |
| Tableau 37: tableau récapitulatif des facteurs génétiques contribuant à une estimation de pronostic [181,216-241]. ....                                                                                                            | 189 |
| Tableau 38: classification pré-thérapeutique du risque selon l'INRG [184]. ....                                                                                                                                                    | 192 |
| Tableau 39: stratégie thérapeutique dans les neuroblastomes [22]. ....                                                                                                                                                             | 196 |
| Tableau 40: stratégie thérapeutique dans les neuroblastomes. ....                                                                                                                                                                  | 199 |
| Tableau 41: tableau montrant les résultats de Cecchetto et al, concernant les facteurs de risques chirurgicaux [271]. ....                                                                                                         | 203 |
| Tableau 42: tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique [339]. ....                                                                           | 229 |



Les cancers pédiatriques sont des pathologies rares qui touchent approximativement 1 enfant sur 600. Les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont représentés par les leucémies (30%) suivis des tumeurs du système nerveux central (20%), des lymphomes et maladie de Hodgkin, des sarcomes, des neuroblastomes, et des néphroblastomes [1].

Le neuroblastome représente 8 à 10% des tumeurs pédiatriques et c'est la tumeur la plus commune dans le monde chez les nourrissons de moins de 1 an [2]. C'est une tumeur maligne dérivée de la crête neurale, d'étiologie mal connue [2]. Cette tumeur a été décrite pour la première fois en 1864 par le médecin Allemand R. Virchow. Puis, F. Marchand fut le premier à décrire en 1891 ses caractéristiques histologiques. En 1910 J.H .Wright fut le premier à déterminer l'origine primitive de la tumeur et le premier à nommer cette pathologie « neuroblastome » [3,4].

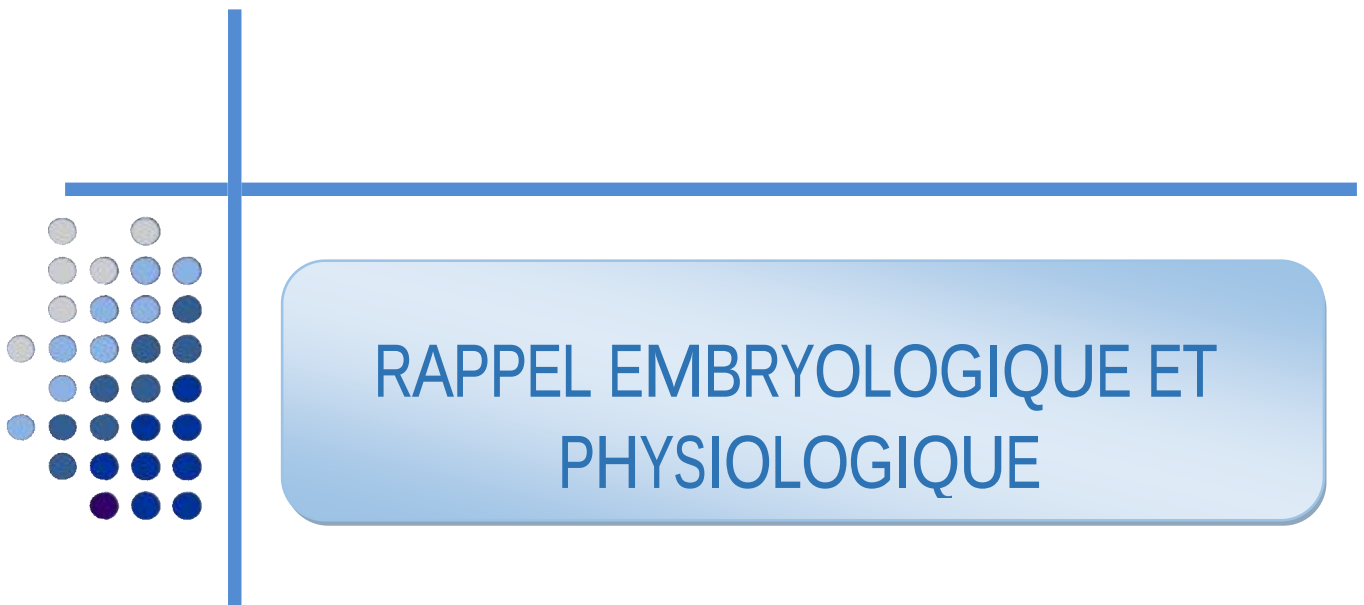
Le neuroblastome est une tumeur remarquable par sa grande hétérogénéité clinique, et pronostique qui oblige à bien connaître les particularités et les signes cliniques, radiologiques, histologiques et génétiques initiaux du neuroblastome, pour permettre ainsi la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques adaptées aux groupes de risque [5]. Au cours des deux dernières décennies, des progrès dans le diagnostic et le traitement du neuroblastome ont été réalisés. Des méthodes d'imageries médicales telles que l'échographie, le scanner, l'imagerie à résonance magnétique, la scintigraphie au MIBG et le PET Scan ont été développées. Des critères histologiques, des marqueurs biologiques et génétiques ont également été définis et ont permis l'établissement et l'amélioration progressive de classifications de groupe de patients. Des protocoles associant la chimiothérapie à la chirurgie, à la radiothérapie voire à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont été développés notamment pour le traitement des formes les plus agressives.

Notre étude est une étude rétrospective, descriptive, et analytique menée au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, étalée sur une période de 4 ans et demi, du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au juin 2016.



Ce travail vise comme objectifs :

- § Etudier le profil épidémio-clinique, radiologique, histologique du neuroblastome au sein de notre unité d'oncologie pédiatrique.
- § Evaluer les résultats des protocoles utilisés et la réponse thérapeutique.
- § Evaluer le suivi des patients et la survie globale.
- § Recenser les problèmes rencontrés au cours de la prise en charge des patients et proposer des solutions.



## I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE :

Dès le 19<sup>e</sup> jour du développement embryonnaire, l'ectoderme se transforme en tube neural primitif [6]. La crête neurale (CN) (figure 1,2) est ainsi générée à partir de la partie dorsale du tube neural. Elle représente une population cellulaire transitoire et multipotente spécifique aux vertébrés [7]. Elle se forme suite à l'étape de gastrulation du développement embryonnaire et se localise à la jonction de la plaque neurale et de l'ectoderme (figure 2). Les cellules de la CN subissent alors une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) qui permettra le détachement et la migration d'une population cellulaire définie [8].

Les cellules de la crête neurale migrent vers diverses régions de l'embryon et donnent naissance à une grande diversité de types cellulaires soit les neurones périphériques, les cellules gliales du système nerveux parasympathique et sensoriel, les cellules du tissu conjonctifs, les mélanocytes, les cellules du muscle lisse et les cellules endocrines (Figure 3) [11,12].

Les cellules de la CN sont, au départ, des cellules souches multipotentes mais leurs capacités de différenciation se limitent au fur et à mesure qu'elles se développent. Ainsi, lorsqu'elles se distancent du tube neural, elles acquièrent une différenciation unique dépendamment de leur direction de migration [14]. Les cellules de la CN peuvent demeurer peu différenciées et immatures (ex : les neuroblastes), ou différenciées et matures (ex : les cellules ganglionnaires. Les tumeurs du Neuroblastome (NB) se développeront lorsqu'il y a une mutation génétique ou épigénétique des gènes responsables de la programmation correcte de ces CN [15]. Il peut donc se développer à partir du système nerveux sympathique (SNS) (Figure 4). Il se développera généralement au niveau des glandes surrénales, du cou, du thorax, de l'abdomen ou du pelvis [16].

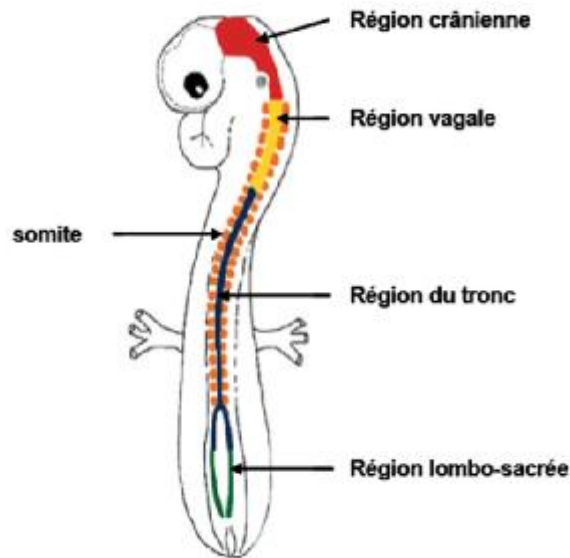


Figure 1: structure de la crête neurale [9].

*La crête neurale est divisée en quatre régions : la région crânienne en rouge, la région vagale en jaune, la région du tronc en bleu et la région lombo-sacrée en vert.*

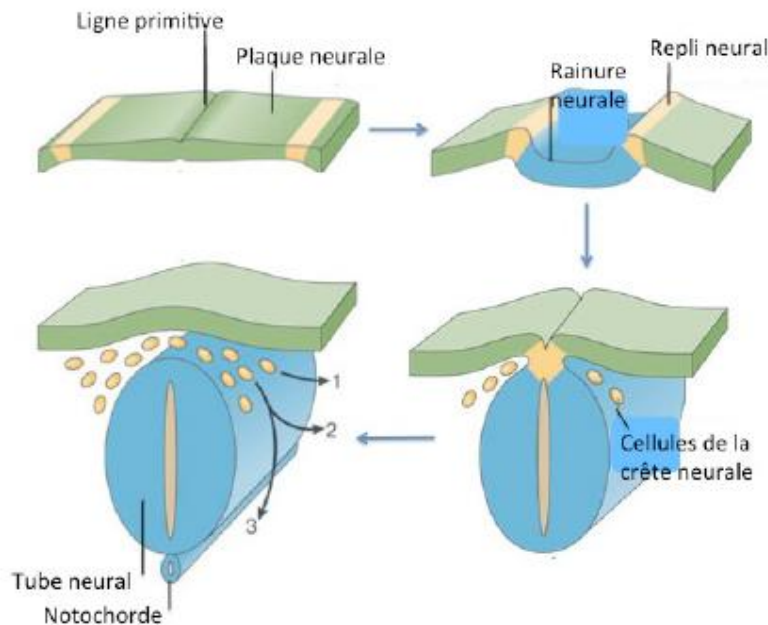


Figure 2: développement de la crête neurale [10].

*La crête neurale (jaune) se retrouve initialement sur les extrémités de la plaque neurale (vert). La plaque neurale se replie sur elle même et suite à la fermeture du tube neural (bleu), les Cellules de la crête neurale (CCN) situées sur le toit du tube subissent une TEM et migreront dans l'ensemble de l'embryon [10].*

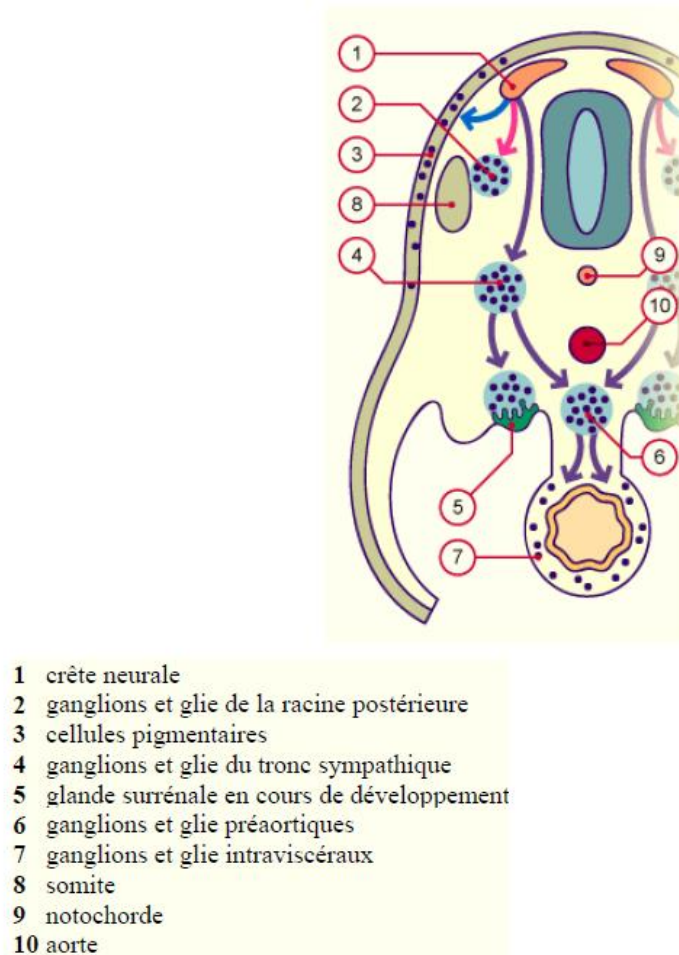


**Figure 3:** migration des cellules de la crête neurale et principales structures issues de la crête neurale [13]

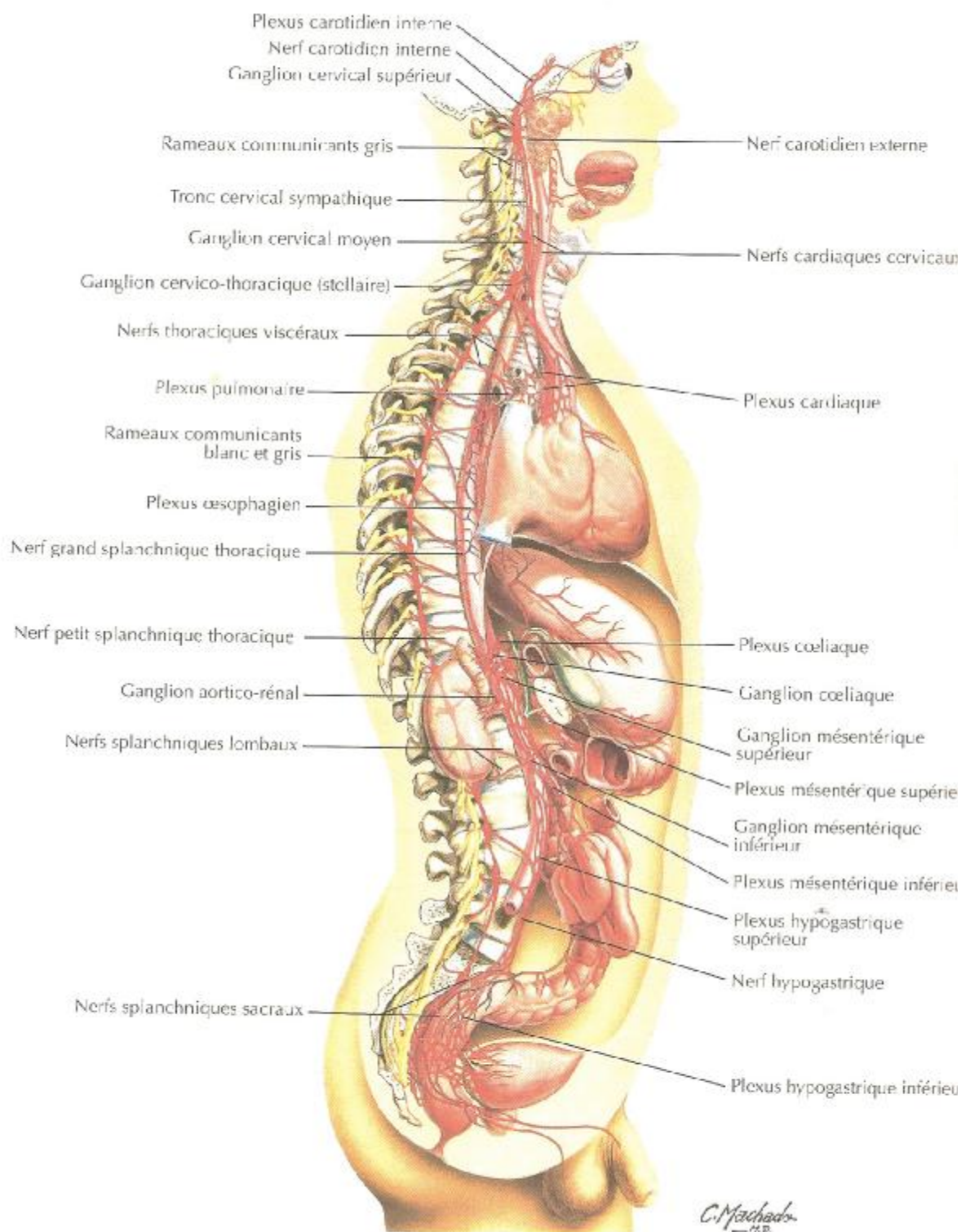


Figure 4: système nerveux sympathique [17].

*La majorité des NB sont localisés dans les glandes surrénales, mais elles peuvent survenir partout dans le SNS [17].*

## II. RAPPEL PHYSIOLOGIQUE :

### 1. Métabolisme des catécholamines

#### 1.1. Synthèse des catécholamines :

Il existe trois catécholamines endogènes : la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine (Figure 5). L'enzyme clé est la tyrosine hydroxylase qui permet la transformation de L-Tyrosine en L-Dihydroxyphénylalanine (L-Dopa) dans les neurones adrénergiques du système nerveux central et la médullosurrénale. Cette dernière sécrète principalement de l'adrénaline (à 80%). Le stockage et le relargage des catécholamines sont assurés par les vésicules spécifiques contenues dans les bourgeons pré-synaptiques des neurones et les cellules chromaffines de la médullosurrénale. Les granines sont des protéines qui constituent les granules de sécrétion des cellules neuro-endocrines et neurales. Elles sont stockées et relarguées avec les hormones et/ou les neurotransmetteurs. Ces protéines peuvent être utilisées dans le diagnostic, le suivi et le pronostic des tumeurs neuro-endocrines et nerveuses [18].

#### 1.2. Dégradation des catécholamines :

Comme il est illustré dans la figure (6), la dégradation des catécholamines fait intervenir deux enzymes principales, la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Les catécholamines ayant une action principalement locale, leur dégradation a lieu majoritairement au niveau du site de synthèse. Cette dernière survient donc principalement dans le système nerveux sympathique et la médullosurrénale. Il y a tout de même une part de catécholamines sécrétée dans la circulation systémique et la dégradation peut ainsi avoir lieu dans d'autres organes dont le foie [18].

La dégradation au niveau des neurones passe principalement par la MAO pour donner le 3,4-dihydroxyphénylglycol qui sera ensuite transformé sur plusieurs

étapes en acide vanillyl-mandélique (VMA) alors que dans la médullosurrénale la MAO et la COMT sont toutes deux présentes. L'action successive des enzymes MAO et COMT sur la dopamine conduit à l'acide homovanilique (HVA) (figure 6) [18].

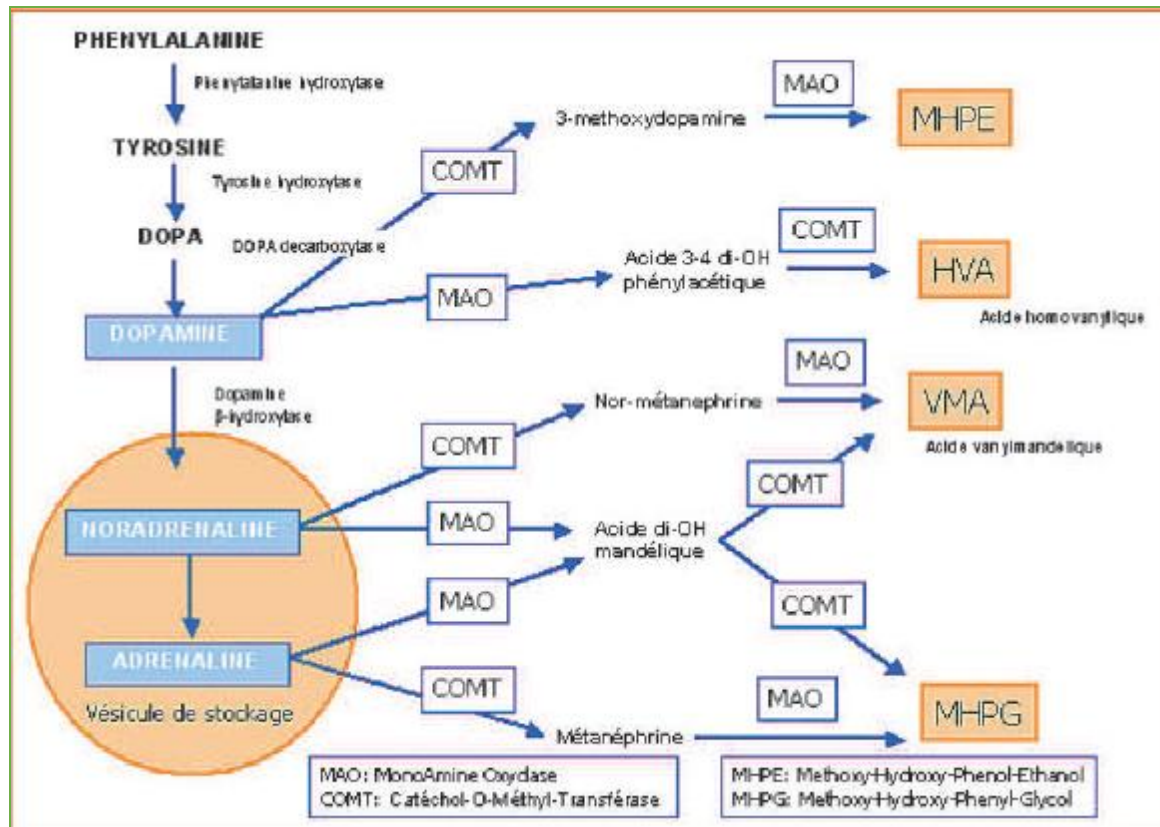
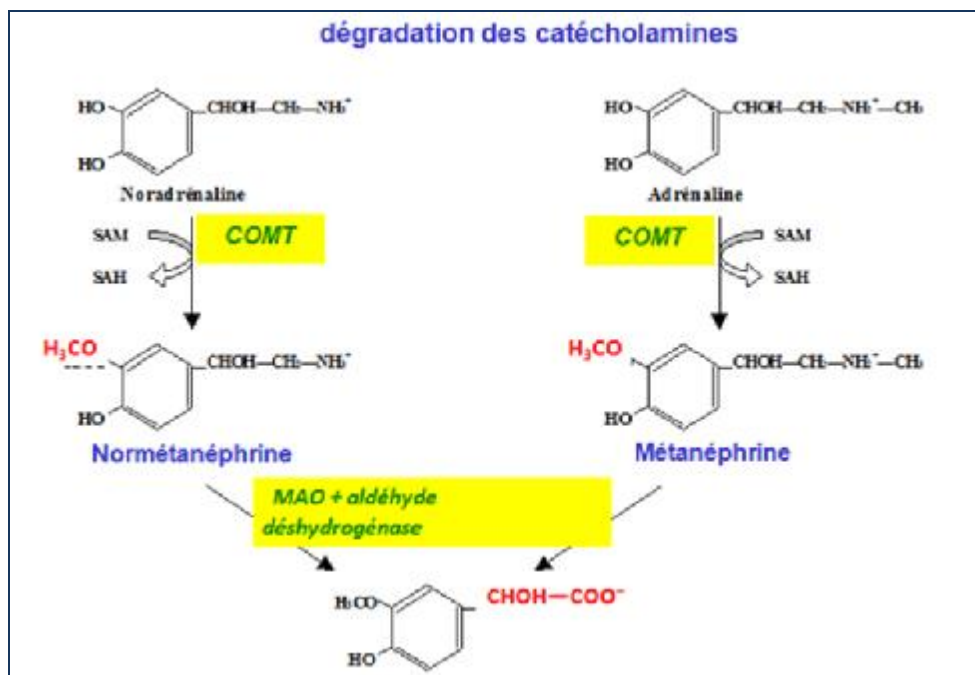


Figure 5: métabolisme des catécholamines [19].





AVM ou acide vanilyl-mandélique

Figure 6: schéma de la dégradation des catécholamines [18].



## I. TYPE ET POPULATION D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les enfants atteints de neuroblastome, colligés au sein de l'unité d'hémato-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès.

## II. LIEU ET PERIODE D'ETUDE :

Cette étude a été menée au sein de l'UHOP, du CHU Hassan II de Fès sur une période de 4 ans et demi allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2012 au 30 Juin 2016.

## III. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

### 1. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic et dont le diagnostic de neuroblastome a été confirmé par une étude histologique et ou biologique.

### 2. Critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- o Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- o Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par une étude histologique et/ou biologique.
- o Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- o Refus des parents ou des tuteurs de participer à l'étude.

## IV. COLLECTE DES DONNEES :

### 1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- o Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- o Des cahiers de suivi des patients.
- o Des fiches de prescriptions médicales.
- o Des fiches de bilans.
- o Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.
- o Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique, et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude (30 Juin 2016).

### 2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan de travail. Nous nous sommes intéressés aux :

- o Données générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- o Les caractéristiques de la tumeur au diagnostic : cliniques, biologiques et radiologiques, le type histologique, cytogénétique, le stade, le siège initial et les métastases,...etc.
- o Le traitement instauré :
  - Ø Type : chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie, la greffe de cellules souches hématopoïétiques, et traitement d'entretien.
  - Ø Effets secondaires et complications.

o Les données thérapeutiques :

- Ø La date du début du traitement.
- Ø Le type de la cure et la posologie.
- Ø La tolérance.
- Ø La toxicité.

o Les données évolutives :

- Ø L'évaluation des malades.
- Ø La qualité de vie.
- Ø L'évolution :

ü Favorable :

- § Réponse complète (RC) : disparition totale de la maladie ainsi que de tous les symptômes et les signes qui lui sont associés.
- § Bonne rémission partielle (VGPR) : indique que la masse primaire est réduite (entre 60 à 90%), absence de métastases à distance excepter des résidus intra-osseux et que les niveaux de catécholamines sont normaux.
- § Réponse partielle (RP) : réduction supérieure à 50% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables et sans aucun signe de nouvelles lésions.
- § Stabilisation de la maladie (SD) : absence de progression tumorale soit réduction de 25% de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables sans signes radiologiques de lésions nouvelles.
- § Maladie progressive (PD) : augmentation de la somme des produits des diamètres perpendiculaires de toute lésion mesurée par plus de 25% de la taille par rapport à l'admission dans l'étude ou l'apparition de nouvelles lésions.
- § Complication ou décès.

### 3. Classifications utilisées :

#### 3.1. International Neuroblastoma Staging System (INSS):

Le système de stadification le plus couramment utilisé dans le cas du neuroblastome est l'« International Neuroblastoma Staging System » (INSS) (système international de stadification du neuroblastome). Le système INSS se fonde sur la quantité de tumeur retirée lors de la chirurgie (c'est-à-dire le degré de résection chirurgicale). On assigne un numéro de 1 à 4 à chaque stade. En général, plus le numéro est élevé, plus le cancer a progressé.

1 : La tumeur est localisée, c'est-à-dire qu'elle est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). On peut l'enlever complètement par chirurgie.

Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.

2A : La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial), mais on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.

2B : La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie. Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques unilatéraux), mais les ganglions du côté opposé (appelés ganglions lymphatiques contralatéraux) ne sont pas atteints.

3 : La tumeur a traversé la ligne médiane du corps (définie par la colonne vertébrale), atteignant ainsi l'autre côté du corps, et on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer peut s'être propagé aux ganglions lymphatiques situés près de la tumeur, ou la tumeur est confinée à une seule région, d'un seul côté du corps, mais des cellules cancéreuses se sont propagées aux ganglions lymphatiques de l'autre côté du corps, ou la tumeur s'est développée au centre du corps (ligne médiane) et le cancer s'est propagé

aux ganglions lymphatiques ou aux tissus des deux côtés du corps. Le cancer ne peut pas être complètement enlevé par chirurgie.

4 : Le cancer s'est propagé à des ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps éloignés de la tumeur (propagation à distance). Ces emplacements éloignés peuvent comprendre les os, la moelle osseuse, le foie, la peau ou d'autres organes.

4S : Ce stade est réservé aux enfants de moins de 1 an. La tumeur est confinée à une seule région du corps (comme pour les stades 1 et 2). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie. Le cancer peut s'être propagé ou non aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques unilatéraux). Le cancer s'est propagé seulement au foie, à la peau ou à la moelle osseuse et aucun os n'est atteint. Si la tumeur s'est propagée à la moelle osseuse, moins de 10 % des cellules dans la moelle osseuse sont cancéreuses.

### 3.2. International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS):

L'INRGSS (système international de stadification par catégorie de risque du neuroblastome) se fonde sur des examens d'imagerie effectués avant le traitement plutôt que sur la quantité de cancer retirée lors de la chirurgie.

L1 : La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (localisée). Elle n'a envahi aucune structure vitale (la tumeur ne présente aucun facteur de risque défini par imagerie) et elle est confinée à une seule région du corps, comme le cou, le thorax, l'abdomen ou le pelvis.

L2 : La tumeur se trouve en 2 endroits différents dans le corps, souvent directement reliés, mais elle ne s'est pas propagée à des parties du corps éloignées de l'emplacement où elle a pris naissance (pas de propagation à distance). Par exemple, elle peut s'être propagée du côté gauche du thorax au côté gauche de l'abdomen. Les examens d'imagerie montrent la présence d'un facteur de

risque ou plus, pouvant rendre la tumeur plus difficile à enlever par chirurgie. Par exemple, la tumeur peut avoir envahi des structures vitales comme la colonne vertébrale.

M : Le cancer s'est propagé à des parties du corps éloignées de l'emplacement où la tumeur a pris naissance (métastases à distance).

MS : L'enfant est âgé de moins de 18 mois. Le cancer s'est propagé seulement à la peau, au foie, ou à la moelle osseuse. Si la tumeur s'est propagée à la moelle osseuse, moins de 10 % des cellules dans la moelle osseuse sont cancéreuses. La scintigraphie à la métaiodobenzylguanidine (MIBG) indique que les os et la moelle osseuse ne sont pas touchés par le cancer.

### 3.3. Groupes de risque :

L'évaluation du risque dépend des nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques qui sont : l'âge, le stade INSS, l'amplification du MYCN, la ploïdie et l'histopathologie définissent trois groupes.

- Un groupe de bas risque : il regroupe principalement des stades 1, 2 et 4S. Tous les stades 1 sont inclus dans ce groupe. Sont exclus les stades 2 de plus de 1 an qui sont à la fois N-Myc amplifié et d'histologie défavorable. Les 4S inclus ont tous les autres paramètres favorables.
- Un groupe de risque intermédiaire : il regroupe les stades 3, et des stades 4 des patients de moins d'un an. Il n'inclut que des tumeurs qui n'amplifient pas le N-Myc.
- Un groupe de haut risque : inclut tous les stades 4 de plus de 1 an, mais aussi des tumeurs locorégionales avec N-Myc amplifié. Sont aussi inclus les stades 3 N-Myc non amplifié, mais avec une histologie défavorable.

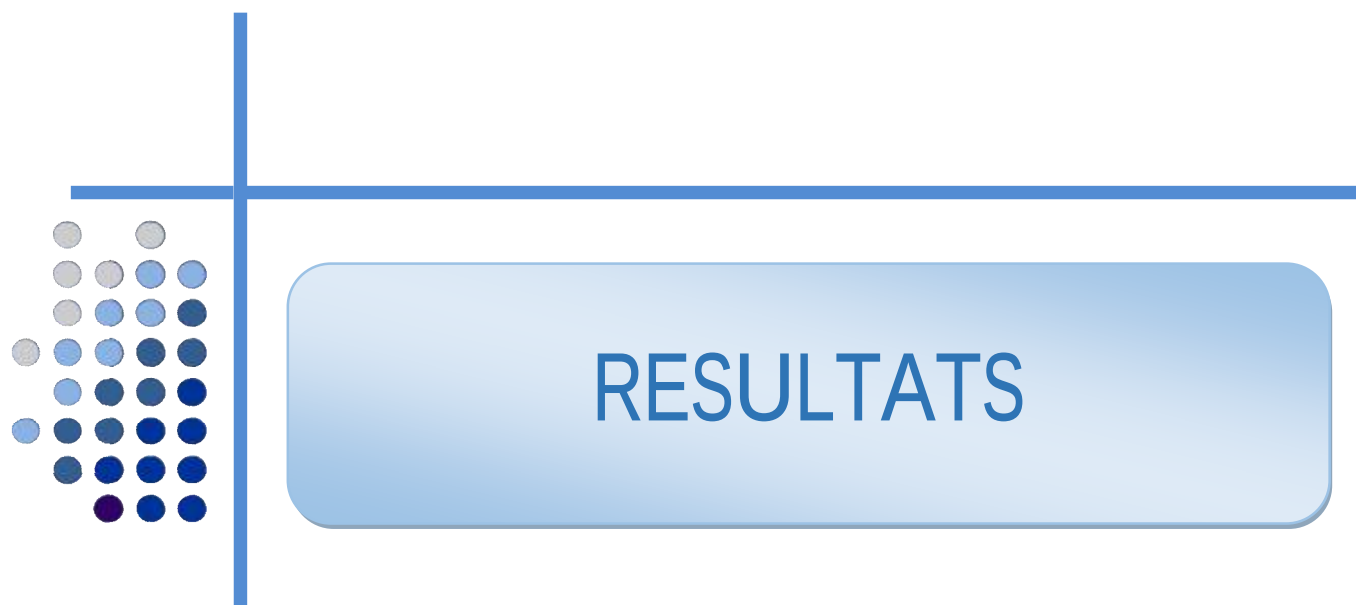


## V. ANALYSE STATISTIQUE :

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme Papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison, et les fiches de prescriptions. Les données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel (Microsoft office Excel 2016), permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette tumeur.

## VI. ETHIQUE :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants de cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.



## I. EPIDEMIOLOGIE :

### 1. Fréquence :

Durant la période d'étude allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2012 au 30 Juin 2016, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 58 nouveaux cas d'enfants atteints de neuroblastomes.

Nous avons donc exploité 58 dossiers :

- 17 patients, soit 29,3% des cas, ont été admis en 2012.
- 12 patients, soit 20,7% des cas, ont été admis en 2013.
- 7 patients, soit 12% des cas, ont été admis en 2014.
- 12 patients, soit 20,7% des cas, ont été admis en 2015.
- 10 patients, soit 17,2% des cas, ont été admis en 2016 (en 6 mois) (Tableau 1).

Tableau 1: fréquence des patients selon leur année d'admission.

| Année            | Nombre | Pourcentages |
|------------------|--------|--------------|
| 2012             | 17     | 29,3%        |
| 2013             | 12     | 20,7%        |
| 2014             | 7      | 12%          |
| 2015             | 12     | 20,7%        |
| 2016 (en 6 mois) | 10     | 17,2%        |

Durant notre période d'étude, l'unité d'oncologie pédiatrique a admis 577 nouveaux cas de cancers. Ainsi, la fréquence du neuroblastome par rapport au nombre total des cancers est estimée à 10%. Cette fréquence est répartie chaque année en :

- 13,3% des cas pendant l'année 2012.
- 8,5% des cas pendant l'année 2013.
- 6,5% des cas pendant l'année 2014.
- 9,8% des cas pendant l'année 2015.
- 12,5% des cas pendant l'année 2016 (en 6 mois).

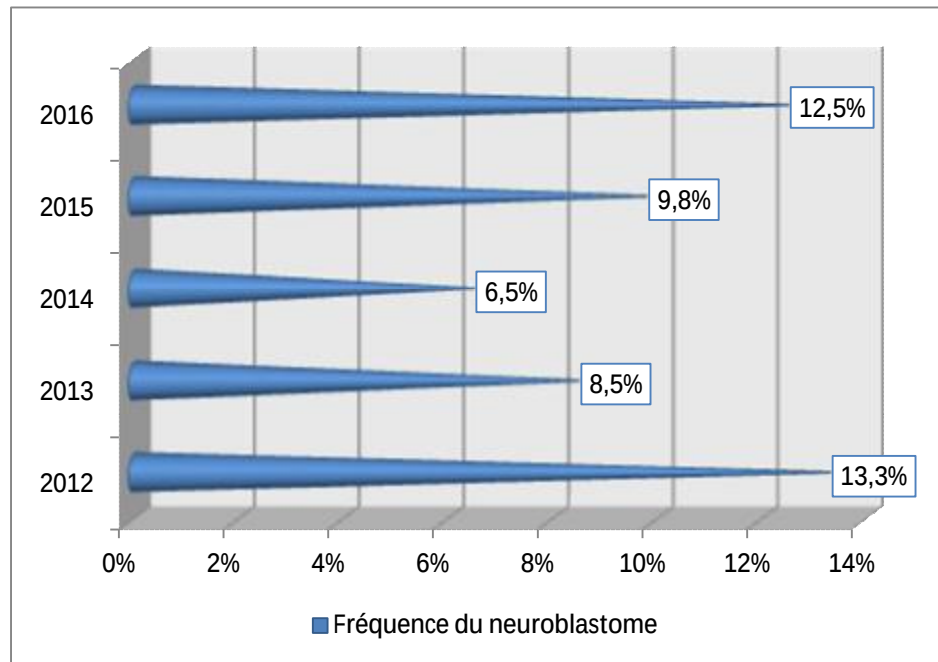


**Figure 7 :** fréquence du neuroblastome par rapport aux autres cancers pédiatriques selon les années.

## 2. Age des patients :

### 2.1. Age au diagnostic:

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 mois et 11 ans avec une moyenne de 3 ans et un écart type de 2,4.

La majorité des patients (70,6%) a été diagnostiquée avant l'âge de 5 ans (Figure 8) :

- § Dix-huit patients ont un âge entre 0 et 1 an, soit 31% des cas.
- § Vingt-trois patients ont un âge entre 1 et 4 ans, soit 39,6% des cas.
- § Quinze patients ont un âge entre 4 et 9 ans, soit 25,8% des cas.
- § Deux patients ont un âge entre 10 et 14, ans soit 3,4% des cas.

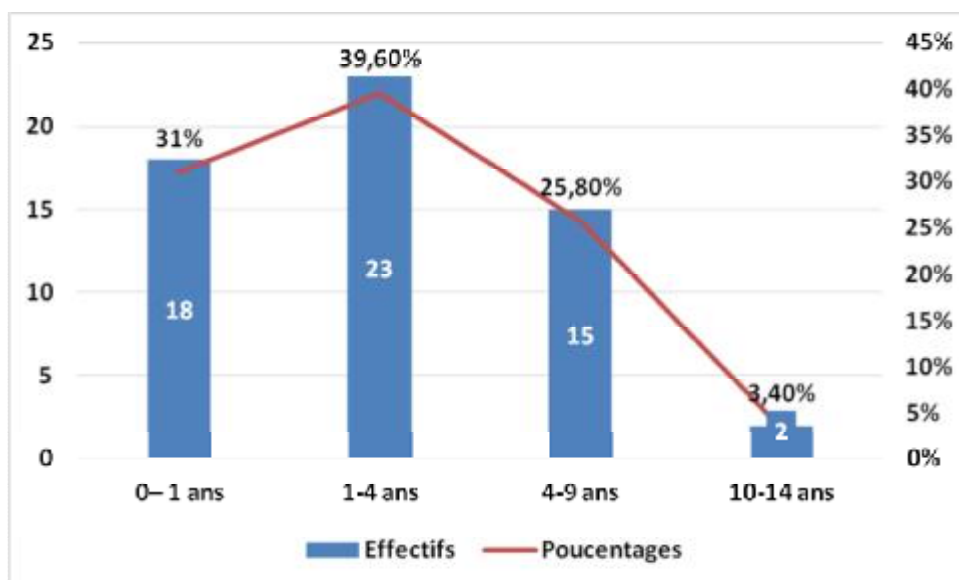


**Figure 8:** répartition des patients selon l'âge au diagnostic du neuroblastome.

### 3. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 31 filles, soit 53,4% des cas, et 27 garçons, soit 46,6% des cas. Le sexe ratio (G/F) est de 0,8 (Figure 9).

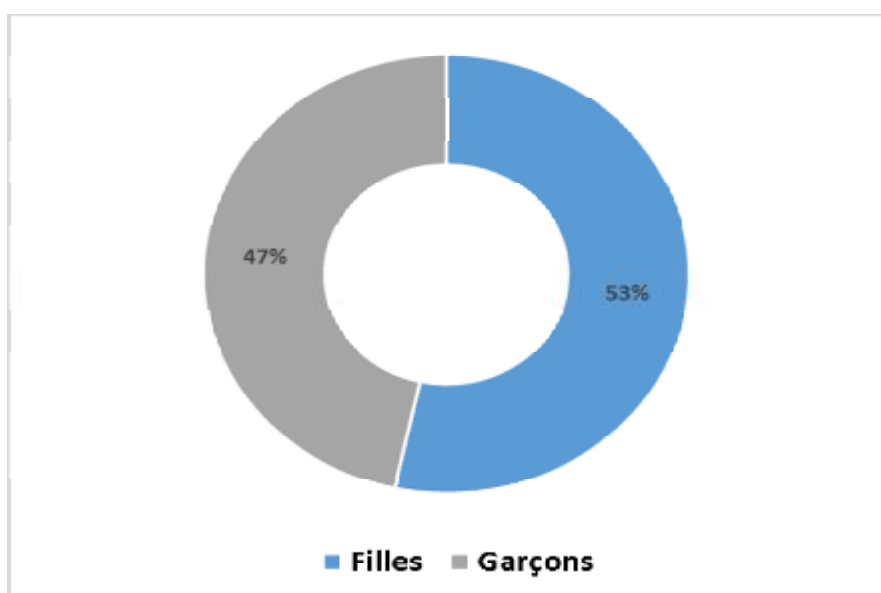


**Figure 9:** répartition des patients atteints de neuroblastome selon le sexe.

#### 4. Origine géographique des patients:

Dans notre série, 45 enfants sont issus du milieu urbain, soit 77,5% des cas, et 13 enfants sont issus du milieu rural, soit 22,4% des cas (Figure 10).

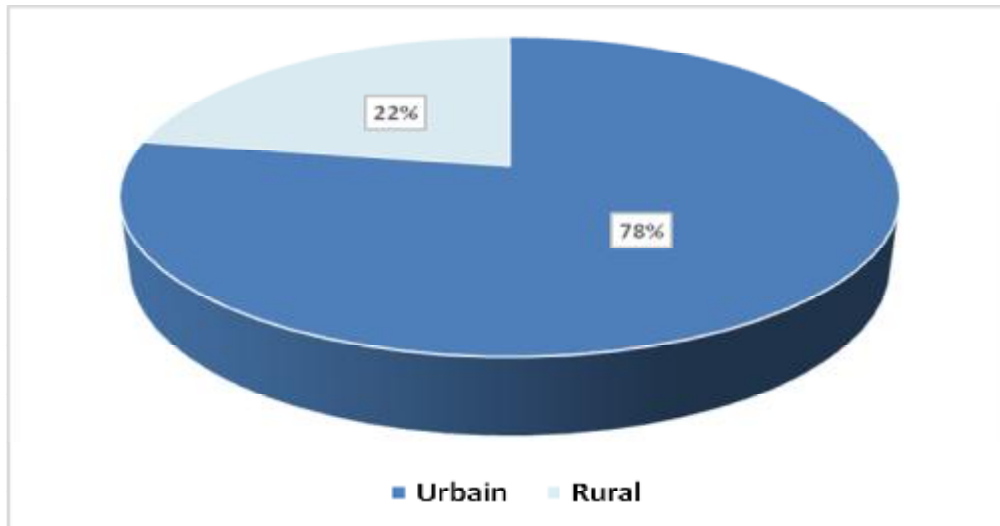


Figure 10: répartition des neuroblastomes selon le milieu rural et urbain.

L'origine des patients est variable, il s'agit de (figure 11) :

- § Dix-neuf patients sont originaires de Fès, soit 32,8% des cas.
- § Sept patients sont originaires de Meknès, soit 12% des cas.
- § Cinq patients sont originaires d'Er-Rachidia, soit 8,6% des cas.
- § Quatre patients sont originaires de Nador, soit 6,9% des cas.
- § Quatre patients sont originaires de Oujda, soit 6,9% des cas.
- § Trois patients sont originaires de Tissa, soit 5,2% des cas.
- § Trois patients sont originaires de Taounate, soit 5,2% des cas.
- § Trois patients sont originaires de Taza, soit 5,2% des cas.
- § Deux patients sont originaires d'Al Hoceima, soit 3,4% des cas.
- § Deux patients sont originaires de Séfrou, soit 3,4% des cas.
- § Deux patients sont originaires de Boulmane, soit 3,4% des cas.
- § Un patient est originaire d'Ifrane, soit 1,7% des cas.
- § Un patient est originaire de Tanger, soit 1,7% des cas.

§ Un patient est originaire d'Azrou, soit 1,7% des cas.

§ Un patient est originaire de Taourirt, soit 1,7% des cas.

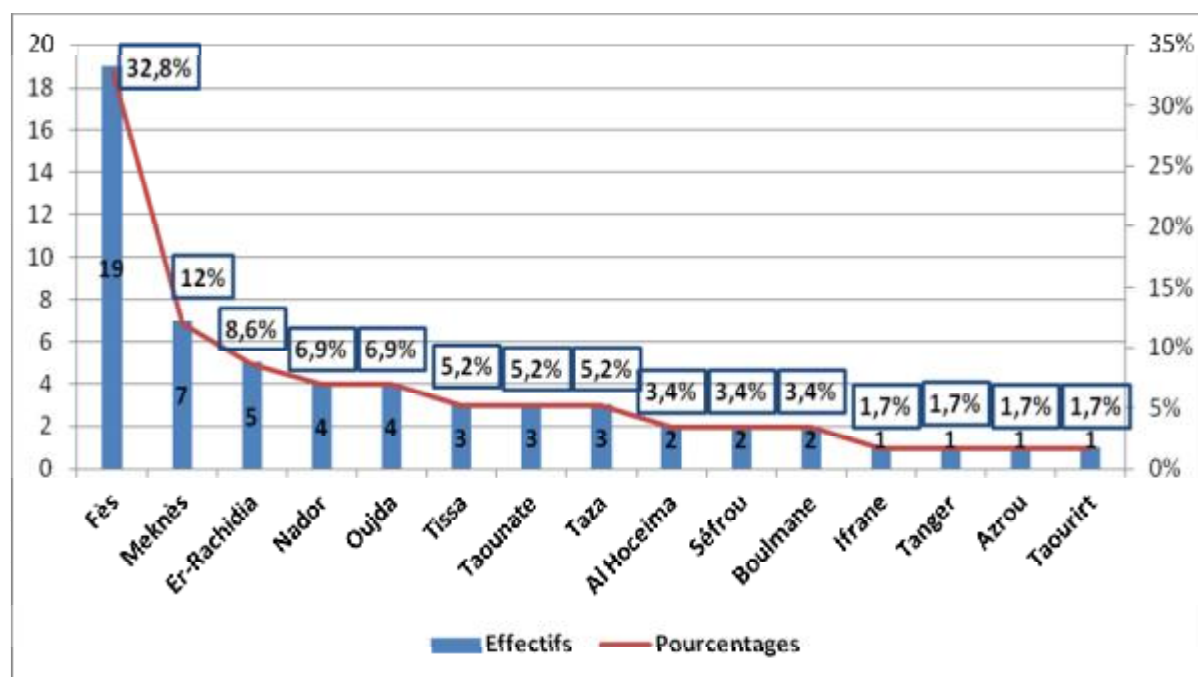


Figure 11: répartition des cas selon leur origine géographique.

## 5. Niveau socio-économique:

Dans notre série, 49 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 84,4% des cas, et 9 patients sont de classe moyenne, soit 15,5% des cas. 51 patients, soit 88% des cas, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED », et 7 patients, soit 12% des cas, sont mutualistes, il s'agit de (Figure 12,13) :

- ü Quatre patients, soit 6,9% des cas, sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS).
- ü Deux patients, soit 3,4% des cas, sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR).
- ü Un patient, soit 1,7% des cas, est couvert par une assurance privée (AXA assurance).

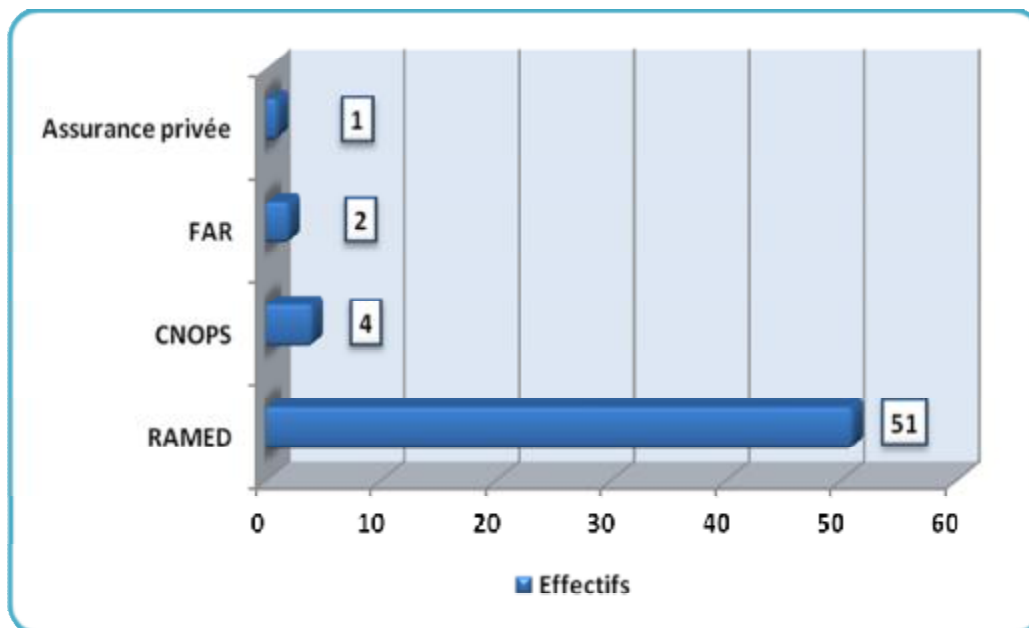


Figure 12: couverture médicale des patients atteints de neuroblastome.

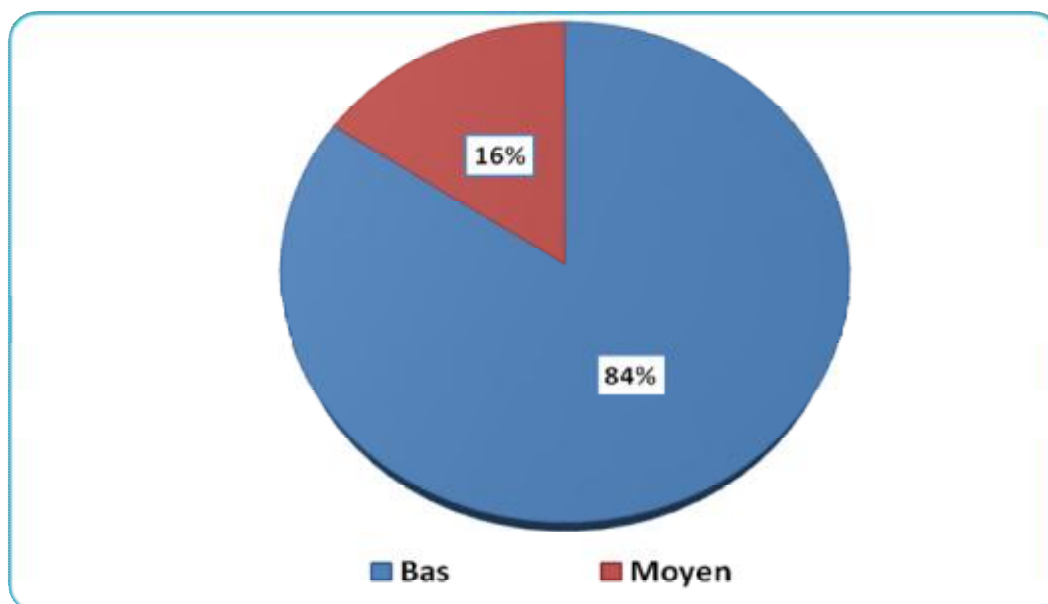


Figure 13: niveau socio-économique des patients.



## II. ANTECEDENTS FAMILIAUX DES PATIENTS :

### 1. Consanguinité des parents :

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté une notion de consanguinité chez 4 patients, soit 6,9% des cas.

§ Deux patients sont issus d'un mariage consanguin de 1<sup>er</sup> degré soit 3,4%.

§ Deux patients sont issus d'un mariage consanguin de 2<sup>ème</sup> degré soit 3,4%.

### 2. Antécédents familiaux des patients :

Dans notre série, seulement 7 patients, soit 12% des cas, ont des antécédents familiaux.

- Cinq patients, soit 8,6% des cas, ont des antécédents familiaux de décès par maladies néoplasiques :

- ü Décès par un cancer de l'estomac chez un parent de 2<sup>ème</sup> degré.

- ü Décès par une tumeur cérébrale chez une tante maternelle.

- ü Décès par une tumeur de la vessie chez un oncle paternel.

- ü Décès par une tumeur du colon chez un oncle paternel.

- ü Décès par une tumeur du colon chez un père et un oncle paternel (syndrome de lynch).

- Deux patients soit 3,4% des cas, ont rapporté une notion de décès de leurs frères, dont la cause n'est pas connue.

- ü Décès d'un frère âgé de 10 mois.

- ü Décès d'une sœur et d'un frère à l'âge d'un an.

### III. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

#### 1. Durée d'évolution avant la consultation:

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec le neuroblastome et l'admission dans notre formation a varié entre 7 jours et 7 mois avec une médiane de 2,2 mois. 14 patients, soit 24,1% des cas, ont consulté au cours du premier mois d'évolution, 24 patients soit 41,4% des cas ont consulté au cours d'une période d'évolution allant de 1 à 3 mois, 13 patients soit 22,4% des cas ont consulté après une durée d'évolution allant de 3 à 6 mois, 7 patients soit 12% des cas ont consulté après une durée d'évolution de plus de 6 mois (figure 14).

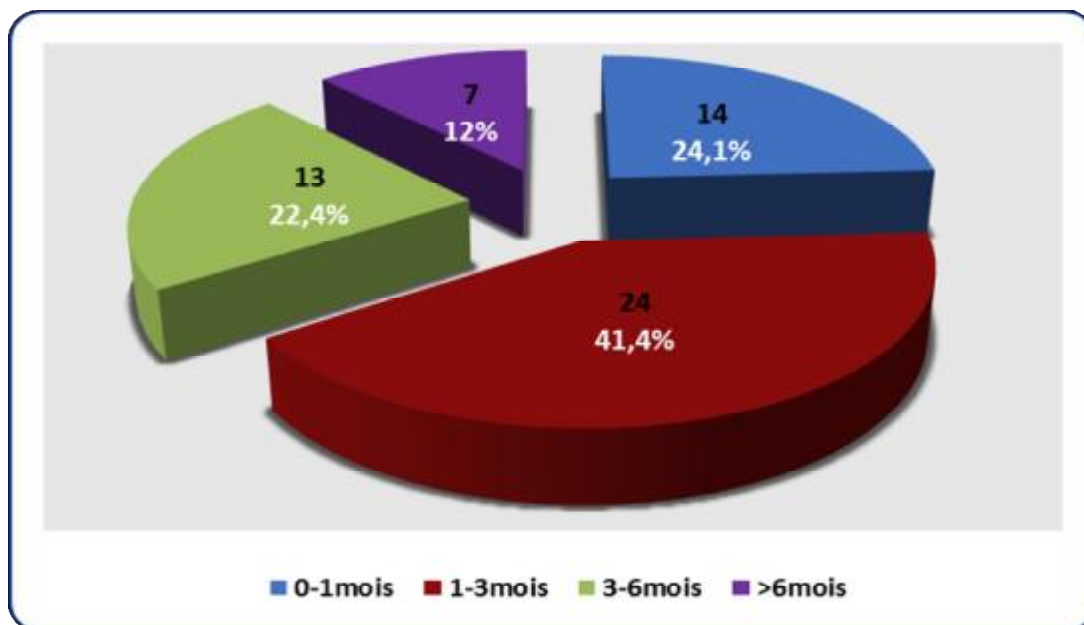


**Figure 14:** répartition des malades atteints de neuroblastome selon le délai entre le début des symptômes et l'admission.

## 2. Circonstances de découverte :

Dans notre expérience, les circonstances de découverte du neuroblastome ont été dominées par l'installation d'une distension abdominale (figure 15) :

- § Vingt neuf patients ont présenté une distension abdominale comme motif de consultation, soit 50% des cas.
- § Six patients ont présenté un syndrome de Hutchinson, soit 10,3% des cas.
- § Six patients ont présenté des douleurs abdominales, soit 10,3% des cas.
- § Quatre patients ont présenté une masse latéro-cervicale, soit 6,9% des cas.  
(Dont 2 ont été à localisation droite et 2 à localisation gauche).
- § Un patient a présenté une masse temporale gauche, soit 1,7% des cas.
- § Deux patients ont présenté des douleurs osseuses, soit 3,4% des cas.
- § Deux patients ont présenté une boiterie du membre inférieur gauche, soit 3,4% des cas.
- § Quatre patients ont présenté une toux trainante, soit 6,9% des cas.
- § Un patient a présenté des douleurs thoraciques, soit 1,7% des cas.
- § Deux patients ont présenté une paraplégie flasque, soit 3,4% des cas.
- § Un patient a présenté un syndrome opsonie-myoclonique, soit 1,7% des cas.

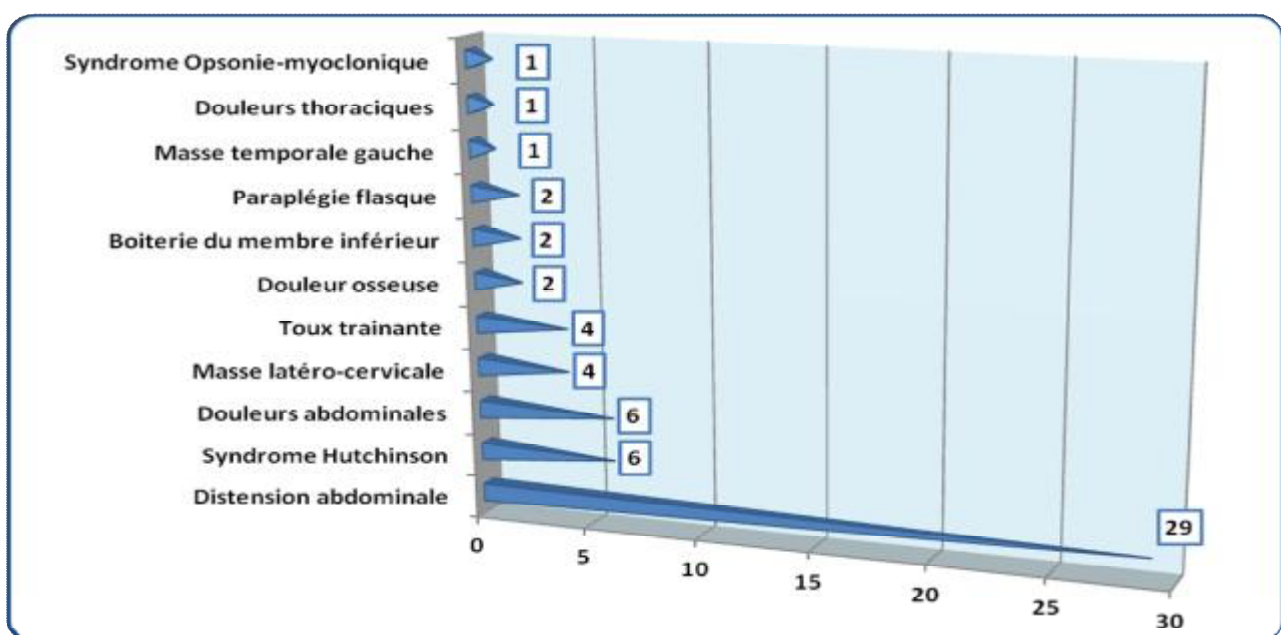


Figure 15: circonstances de découverte du neuroblastome.

### 3. Signes fonctionnels :

Dans notre série, les signes fonctionnels du neuroblastome ont été dominés par l'apparition d'une masse abdominale (figure 16) :

- § Vingt-neuf patients ont présenté une masse abdominale, soit 50% des cas.
- § Six patients ont présenté une masse cervicale, soit 10,3% des cas.
- § Vingt-quatre patients ont présenté un syndrome fébrile, soit 41,3% des cas.
- § Vingt patients ont présenté une altération de l'état général (AEG), soit 34,4% des cas.
- § Vingt patients ont consulté suite à la sensation de douleurs, soit 34,4% des cas, se répartissant en douleurs abdominales chez 11 patients (18,9%), en douleurs osseuses chez 8 patients (13,8%), et en douleurs thoraciques chez 3 patients (5,1%).
- § Sept patients ont présenté des troubles du transit, soit 12% des cas : 3 patients ont consulté pour une constipation, soit 5,1% des cas, et 4 patients pour une diarrhée, soit 6,9% des cas.
- § Sept patients ont présenté des troubles respiratoires, soit 12% des cas : 3 patients ont consulté pour une dyspnée (5,1%), 4 patients pour une toux trainante (6,9%) et 2 patients pour des infections respiratoires récurrentes (3,4%).
- § Six patients ont présenté un syndrome de Hutchinson, soit 10,3% des cas.
- § Trois patients ont présenté des troubles mictionnels, soit 5,1% des cas. Se répartissant en une dysurie, chez un patient, soit 1,7% des cas, une rétention aiguë d'urine, chez un patient, soit 1,7% des cas, et une incontinence urinaire associée à une énurésie, soit 1,7% des cas.
- § Deux patients ont présenté une pâleur cutané-muqueuse, soit 3,4% des cas.
- § Un patient a présenté un syndrome hémorragique (épistaxis + gingivorragies), soit 1,7% des cas.
- § Un patient a présenté un syndrome opsonie-myoclonique, soit 1,7% des cas.

- § Un patient a présenté un syndrome de Claude Bernard-Horner, soit 1,7% des cas.
- § Un patient a présenté un ictère cutané-muqueux, soit 1,7% des cas.

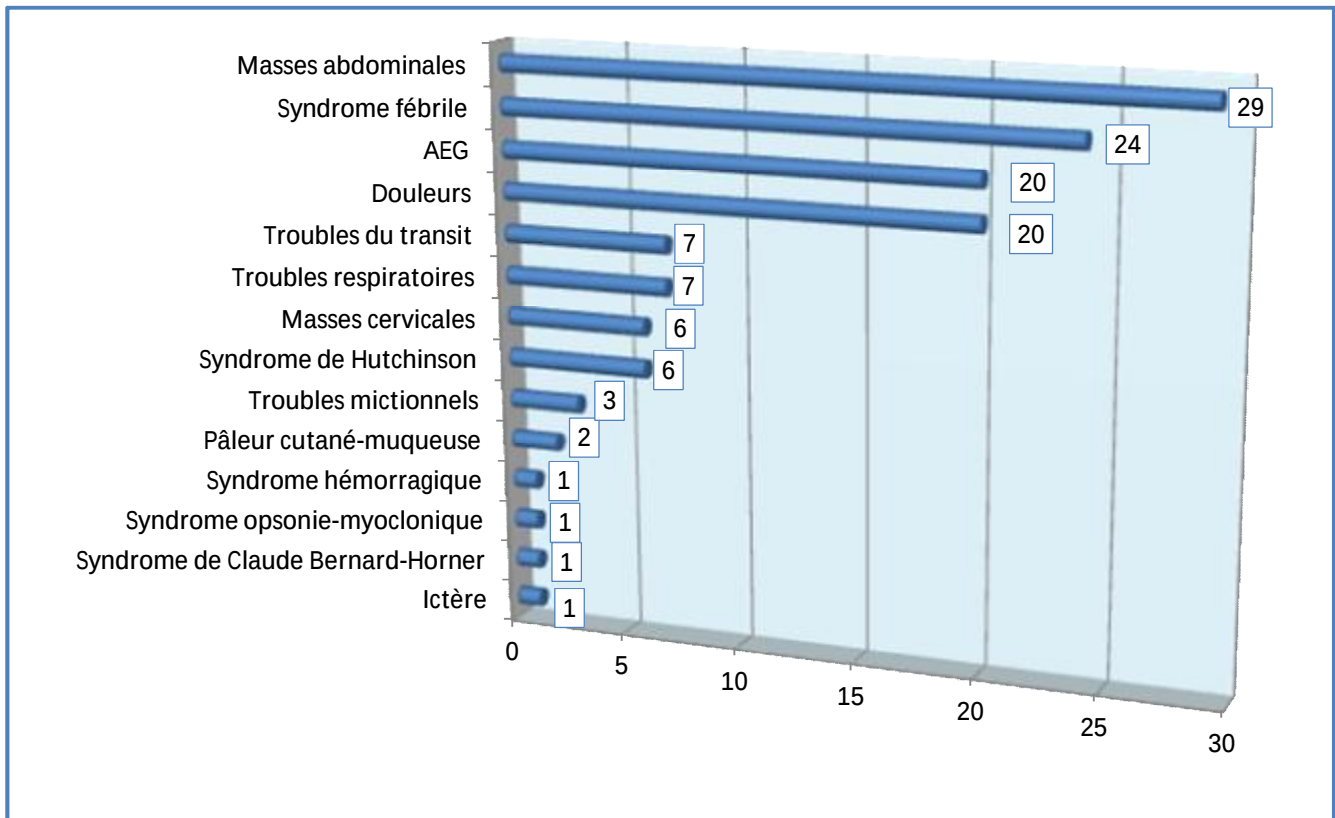


**Figure 16:** signes fonctionnels du neuroblastome chez les patients.

#### 4. Données de l'examen clinique :

##### 4.1. Examen général :

##### §Hypertension artérielle (HTA) :

Dans la présente étude, 13 patients ont présenté une HTA, soit 22,4 % des cas, cette HTA a varié entre 120/80 mmHg et 180/70 mmHg.

##### §Retard Staturo-pondéral (RSP) :

Dans notre étude, 19 patients, soit 32,7% des cas, ont présenté un RSP. Concernant le poids, 10 patients, soit 17,2% des cas, ont un retard pondéral variant entre -1 et -3 déviations standards (DS). Concernant la taille, 9 patients, soit 15,5% des cas, ont un retard statural variant entre -1 et -3DS.

### §Dysmorphie faciale :

La dysmorphie faciale a été présente chez 2 patients, soit 3,4% des cas. Il s'agit d'un patient qui a un hypertélorisme, un aplatissement du nez et des bosses frontaux.

### §Ictère :

L'ictère a été présent chez 1 patients, soit 1,7% des cas.

## 4.2. Atteinte abdominale :

Trente-neuf patients ont une localisation abdominale, soit 67,2% des cas.

§Une distension abdominale est notée chez 20 patients, soit 34,4% des cas.

§Une circulation veineuse collatérale est présente chez 3 patients, soit 5,1% des cas.

§Une sensibilité abdominale à la palpation est présente chez 5 patients, soit 8,6% des cas.

§Une masse abdominale est palpée chez 35 malades, soit 60,3% des cas. Sa taille a varié entre 4 et 25 cm avec une médiane de 10,9 cm.

Le siège de la masse est variable, il est réparti comme suit :

ü Hypocondre droit chez 8 patients, soit 13,8% des cas.

ü Hypocondre gauche chez 12 patients, soit 20,7% des cas.

ü Flanc gauche chez 6 patients, soit 10,3% des malades.

ü Flanc droit chez 2 patients, soit 3,4% des cas.

ü Hypogastre chez 5 patients, soit 8,6% des cas.

ü Autres localisations (péri-ombilical, para-vertébrale) chez 2 patients, soit 5,7% des cas.

§Une Hépatomégalie a été présente chez 8 patients, soit 13,8% des cas.

§Un Contact lombaire a été noté chez 4 patients, soit 6,9% des cas.

#### 4.3. Atteinte pleuro-pulmonaire :

Six patients ont présenté une atteinte pleuro-pulmonaire, soit 10,3% des cas.

Les manifestations initiales de l'atteinte pleuro-pulmonaire ont été :

- Une dyspnée chez 2 patients, soit 3,4 % des cas.
- Un syndrome d'épanchement liquidien chez 2 patients, soit 3,4% des cas.
- Une masse pariétale chez 2 patients, soit 3,4% (une masse en regard du 7eme espace inter costal mesurant 1cm, et l'autre para-vertébrale mesurant 10 cm).
- Un syndrome de condensation présent chez 1 patient, soit 1,7% des cas.

#### 4.4. Atteinte neurologique :

Cinq malades ont eu une atteinte neurologique, soit 8,6% des cas.

Les manifestations initiales de l'atteinte neurologique sont :

- Un déficit moteur chez 4 patients, soit 6,9% des cas :
  - ü Siégeant au niveau des membres inférieurs chez 3 patients (5,1%), et au niveau des membres inférieurs et supérieurs chez 1 patient (7,1%).
  - ü Le type du déficit moteur :
    - Une parésie des membres inférieurs chez 1 patient, soit 1,7% des cas.
    - Une paraparésie des membres inférieurs chez 1 patient, soit 1,7% des cas.
    - Une paraplégie chez 2 patients, soit 3,4% des cas.
- Quatre patients ont présenté des anomalies au niveau des reflexe ostéo-tendineux (ROT), soit 6,9% des cas. Il s'agit de ROT abolis chez 3 patients (5,1%), et vifs chez 1 patient (1,7%).
- Les troubles sphinctériens ont été notés chez 1 patient, soit 1,7% des cas, se manifestant par une rétention aigue d'urine.

#### 4.5. Atteinte ophtalmologique :

Onze patients ont présenté une atteinte ophtalmologique, soit 19% des cas, répartis comme suit :

- Huit patients ont présenté des ecchymoses périorbitaires, soit 13,8% des cas.
- Cinq patients ont présenté une exophtalmie bilatérale, soit 8,6% des cas.
- Trois patients ont présenté une exophtalmie unilatérale, soit 5,1% des cas.
- Deux patients ont présenté un syndrome de Claude Bernard-Horner, soit 3,4% des cas.

#### 4.6. Atteinte de l'appareil locomoteur:

Douze patients ont présenté une atteinte de l'appareil locomoteur, soit 20,7% des cas, répartis comme suit :

- Sept patients ont présenté une boiterie, soit 12% des cas.
- Neuf patients ont présenté des douleurs osseuses à la palpation, soit 15,5% des cas. (ces douleurs ont siégé au niveau du fémur gauche chez 2 patients (3,4%), au niveau du genou gauche chez 2 patients (3,4%), au niveau du rachis chez 2 patients (3,4%), au niveau de la ceinture pelvienne chez 2 patients (3,4%), et au niveau du membre supérieur gauche chez 1 patient (1,7%).

#### 4.7. Nodule sous cutané :

Deux patients ont présenté un nodule sous cutané, mesurant 1 et 1,5 cm, soit 3,4% des cas.

#### 4.8. Aires ganglionnaires :

Deux patients (3,4%) ont présenté des adénopathies (ADP) périphériques réparties selon les territoires suivants :

- Cervical : 1 patients (1,7%).
- Jugulo-carotidien et inguinal : 1 patients (1,7%).



#### 4.9. Autres atteintes :

##### § Masses Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL):

Cinq patients (8,6%) ont présenté une masse aux dépens de la sphère ORL réparties selon les territoires suivants :

- Cervicale : 4 patients (6,9%).
- Jugale et sous mandibulaire : 1 patients (1,7%).

##### § Masses crâniennes:

Quatre patients (6,9%) ont présenté une masse crânienne, réparties selon les territoires suivants :

- Temporale : 2 patients (3,4%).
- Périorbitaire : 2 patients (3,4%).

## IV. EVALUATION PARACLINIQUE :

### 1. Bilan d'orientation diagnostique :

#### 1.1. Radiographie thoracique :

Réalisée chez tous les patients de face et de profil. La radiographie thoracique a objectivé des anomalies chez 8 patients, soit 13,8% des cas. Il s'agit de :

- Une masse médiastinale postérieure chez 7 patients (12%).
- Une ostéolyse des côtes chez 1 patient (1,7%).

#### 1.2. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 52 patients, soit 89,6% des cas. Elle a objectivé :

- Des masses tissulaires abdominales chez 46 patients (79,4%).

Ces masses abdominales siègent :

- ü Au niveau de la surrénale droite chez 13 patients, soit 22,4% des cas.
- ü Au niveau de la surrénale gauche chez 12 patients, soit 20,6% des cas.
- ü Au niveau de la surrénale droite et gauche chez 2 patients, soit 3,4% des cas.
- ü Au niveau de la région para-vertébrale abdominale chez 17 patients, soit 29,3% des cas.
- ü Au niveau de l'hypogastre chez 1 patient, soit 1,7% des cas.
- ü Au niveau de la fosse iliaque droite chez 1 patient, soit 1,7% des cas.

- Des adénopathies profondes dans 12 cas (20,7%).
- Des métastases hépatiques dans 10 cas (17,2%).
- L'échographie abdominale n'a pas objectivé d'anomalie chez 3 patients, soit 5,1% des cas.

Les Caractéristiques des masses tissulaires abdominales sont comme suit (tableau 2) (figure 17):

Tableau 2: caractéristiques échographiques des masses abdominales neuroblastiques.

| Caractéristiques échographiques |                            | Effectifs | Pourcentages |
|---------------------------------|----------------------------|-----------|--------------|
| Echogénicité                    | Hyperéchoaène              | 22        | 38%          |
|                                 | Hypoéchoaène               | 24        | 41.3%        |
| Limites                         | Régulières                 | 28        | 48.2%        |
|                                 | Irrégulières               | 18        | 31%          |
| Englobement vasculaire          | -Présent                   | 28        | 48.2%        |
|                                 | -Absent                    | 18        | 31%          |
| Calcifications                  | -Présent                   | 13        | 22.4%        |
|                                 | -Absent                    | 33        | 57%          |
| Localisations                   | Surrénalienne droite       | 13        | 22.4%        |
|                                 | Surrénalienne gauche       | 12        | 20.6%        |
|                                 | Surrénalienne bilatérale   | 2         | 3.4%         |
|                                 | Para-vertébrale abdominale | 17        | 29.3%        |
|                                 | Hypodasrique               | 1         | 1.7%         |
|                                 | Fosse iliaque droite       | 1         | 1.7%         |

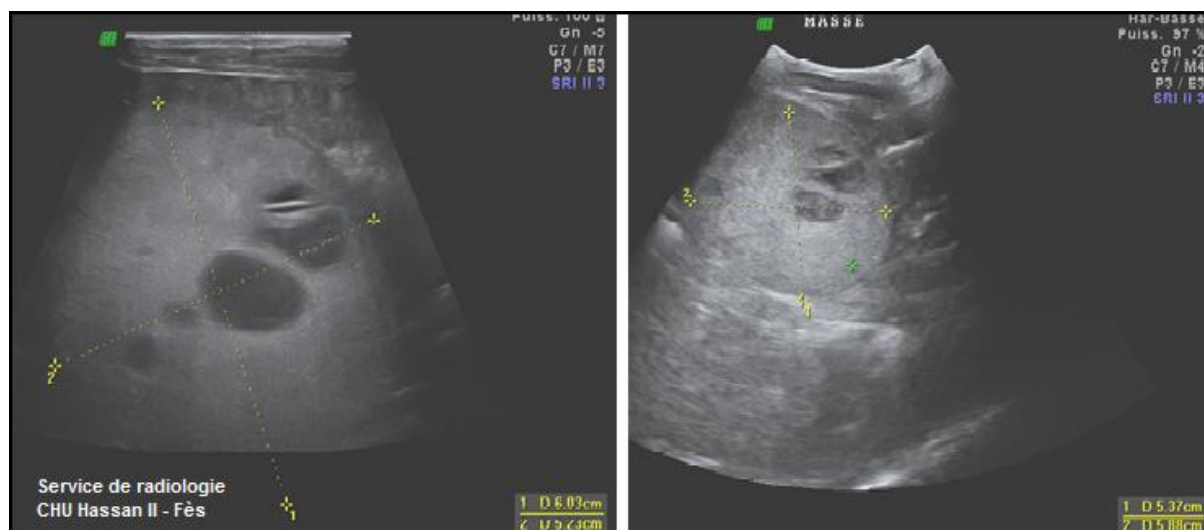


Figure 17: échographie abdominale montrant des masses surrénaliennes bilatérales, d'échostructure hétérogène chez un enfant de 9 mois.

### 1.3. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM abdominale a été réalisée chez tous les patients. Elle a mis en évidence un processus tumoral à localisation unique chez 51 patients, soit 88% des cas. Ils sont répartis selon les localisations suivantes (tableau 3) (figure 18,19,20) :

- ü Au niveau de la surrénale droite chez 13 patients (22,4%).
- ü Au niveau de la surrénale gauche chez 10 patients (17,2%).
- ü Au niveau de la région para-vertébrale abdominale chez 11 patients (19%).
- ü Au niveau du pelvis chez 5 patients (8,6%).
- ü Au niveau du médiastin postérieur chez 9 patients (15,5%).
- ü Au niveau cervical chez 3 patients (5,1%).

Et à double localisation chez 7 patients, soit 12% des cas. Il s'agit de :

- ü Au niveau de la surrénale droite+ surrénale gauche chez 2 patients (3,4%).
- ü Au niveau surrénale gauche+ médiastin postérieur chez 2 patients (3,4%).
- ü Au niveau surrénale droite+ médiastin postérieur chez 1 patient (1,7%).
- ü Au niveau para-vertébrale + médiastin postérieur chez 2 patients (3,4%).

La taille du processus a varié entre 10\*8,5\*11 mm et 160\*152\*142 mm avec une taille tumorale scannographique moyenne de 71\*68,2\*83,6mm.

La TDM nous a permis d'étudier les caractéristiques scannographiques des masses neuroblastiques, il s'agit de (tableau 4) :

- ü Densité tissulaire a été objectivée dans 93,1% des cas.
- ü Rehaussement hétérogène a été objectivé dans 93,1% des cas.
- ü Prise de contraste a été objectivée dans 74,1% des cas.
- ü Calcifications ont été objectivées dans 69% des cas.
- ü Nécrose tissulaire a été objectivée dans 41,3% des cas.

Tableau 3: localisations scannographiques du neuroblastome.

|                        | Localisations                                     | Effectifs | Pourcentages |
|------------------------|---------------------------------------------------|-----------|--------------|
| Une seule localisation | Surrénale droite                                  | 13        | 22,4%        |
|                        | Surrénale gauche                                  | 10        | 17,2%        |
|                        | Para-vertébrale abdominale                        | 11        | 19%          |
|                        | Pelvis                                            | 5         | 8,6%         |
|                        | Médiastin postérieur                              | 9         | 15,5%        |
|                        | Cervicale                                         | 3         | 5,1%         |
| Double localisation    | Surrénale droite+ surrénale gauche                | 2         | 3,4%         |
|                        | Surrénale gauche+ médiastin                       | 2         | 3,4%         |
|                        | Surrénale droite+ médiastin postérieur            | 1         | 1,7%         |
|                        | Para-vertébrale abdominale + médiastin postérieur | 2         | 3,4%         |

Tableau 4: caractéristiques scannographiques du neuroblastome dans notre série.

| Caractéristiques        | Effectifs | Pourcentages |
|-------------------------|-----------|--------------|
| Densité tissulaire      | 54        | 93,1%        |
| Rehaussement hétérogène | 48        | 82,7%        |
| Prise de contraste      | 43        | 74,1%        |
| Calcifications          | 40        | 69%          |
| Nécrose tissulaire      | 24        | 41,3%        |

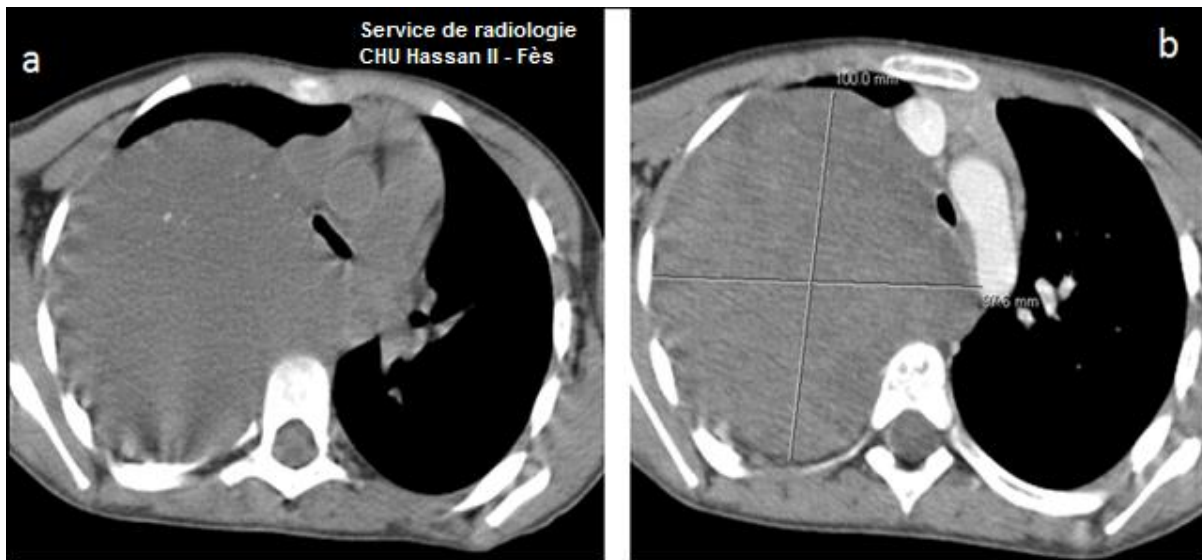


**Figure 18:** images scannographiques thoraciques montrant une volumineuse masse médiastinale postéro- supérieure droite.

*images scannographiques c- (a) et injecté (b) en coupe axiale montrant une volumineuse masse médiastinale postéro- supérieure droite, hypodense contenant des calcifications, faiblement rehaussée après contraste. Elle vient au contact de la VCS, la trachée, l'artère sus Clavière, la crosse de l'aorte et l'aorte descendante avec perte du liseré de séparation, les murs antérieurs des CV de D1 à D6 sans extension canalaire, les arcs postérieurs de la 1ère à la 4eme côte droite, et les arcs moyens de la 1ère à la 5eme côte droite chez une fille de 6 ans.*



**Figure 19:** images scannographiques abdominales montrant 02 masses intéressants les 02 loges surrénaliennes.

*Images scannographiques injecté en coupe axiale et reconstructions coronale montrant 02 processus tissulaires intéressants les 02 loges surrénaliennes, qui restent à distance des corps vertébraux D11 D12 chez un garçon de 3 mois.*

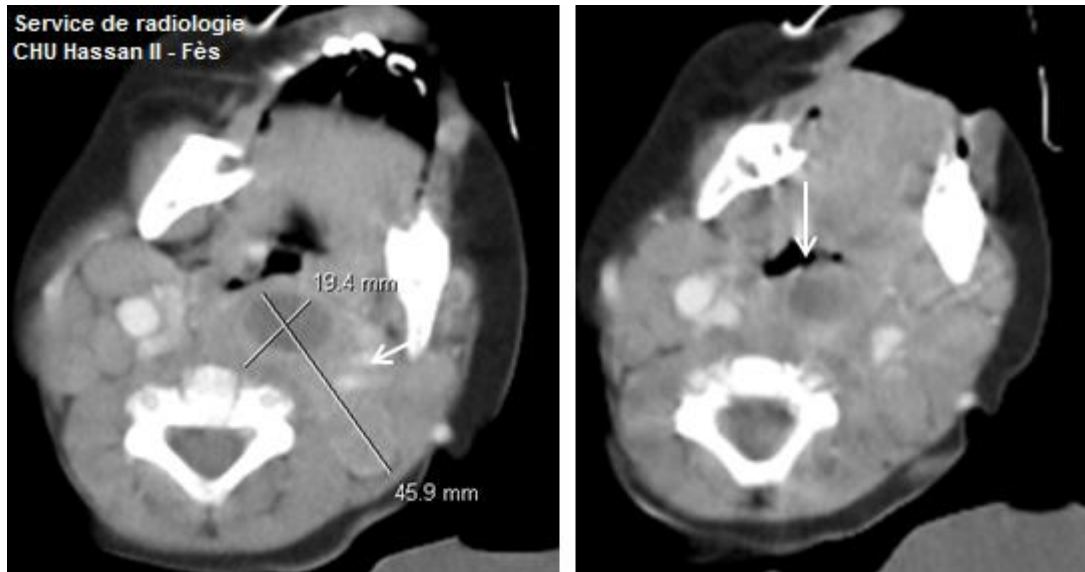


**Figure 20:** images scannographiques cervicales montrant une masse latéro-cervicale gauche.

*Images scannographiques injectées en coupe axiale montrant une masse latéro-cervicale gauche rehaussée de façon hétérogène après injection du PC, massivement nécrosée. Cette masse englobe l'artère carotide interne homolatérale qui reste perméable et comprime la veine jugulaire interne homolatérale qui est collabée chez un garçon de 10 mois.*

## 2. Bilan de Confirmation diagnostique :

Le diagnostic de certitude est basé sur l'étude anatomo-pathologique et le dosage des catécholamines urinaires. Le diagnostic de neuroblastome a été confirmé par (figure 21) :

- § Biopsie de la masse tumorale chez 49 patients, soit 84,4% des cas.
- § Biopsie ostéo-médullaire (BOM) chez 9 patients, soit 15,5% des cas.

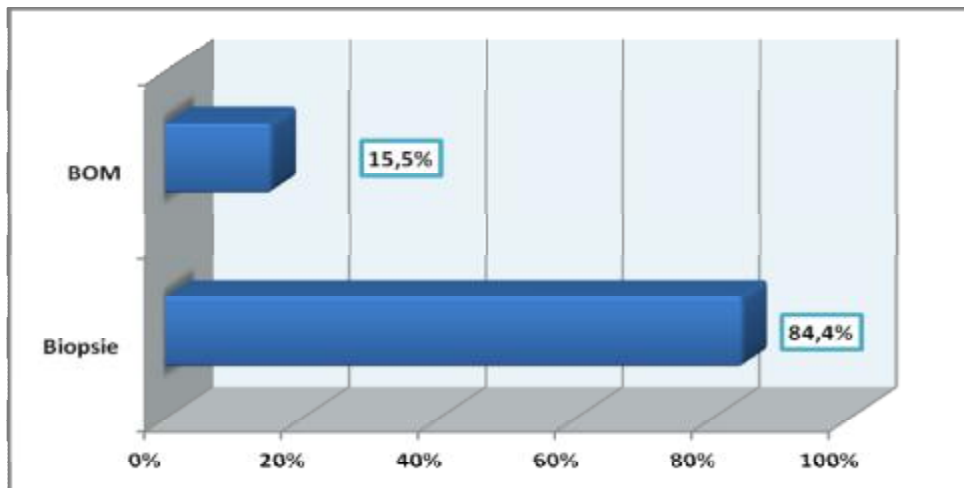


Figure 21: répartition des neuroblastomes selon leur moyen de diagnostic.

### 2.1. Catécholamines urinaires :

Dans la présente étude le dosage des catécholamines a été réalisé chez tous les patients. L'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanyl mandélique (VMA) et la dopamine ont été élevés chez 51 patients soit 88% et normaux chez 7 patients, soit 12% des cas.

### 2.2. Diagnostic histologique :

Ø La biopsie a été réalisée chez tous les patients, il s'agit de :

ü 49 patients, soit 81% des cas, ont bénéficié d'une biopsie de la masse tumorale. Qui a été soit chirurgicale, échoguidée, scannoguidée ou sous forme de cytoponction (figure 22) :

- ✚ Chirurgicale Chez 7 patients, soit 12% des cas.
- ✚ Échoguidée chez 38 patients, soit 65,5% des cas.
- ✚ Scannoguidée chez 2 patients, soit 3,4% des cas.
- ✚ Cytoponction chez 2 patients, soit 3,4% des cas.

ü Neuf patients, soit 15,5% des cas ont bénéficié que d'une BOM.



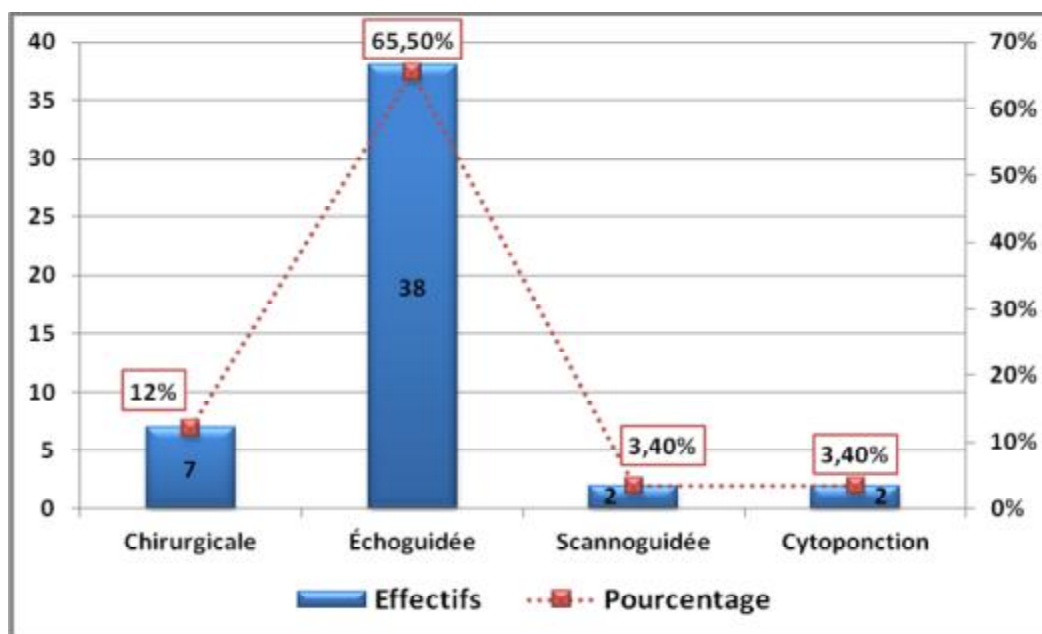


Figure 22: répartition des neuroblastomes selon les modalités de biopsie de la masse tumorale.

L'analyse anatomopathologique a mis en évidence les types histologiques suivants (tableau 5) :

Tableau 5: types histologiques des neuroblastomes étudiés.

| Types histologiques           | Effectifs | Pourcentages |
|-------------------------------|-----------|--------------|
| Neuroblastome peu différencié | 10        | 17,2%        |
| Ganglioneurome                | 3         | 5,1%         |
| Non précisé                   | 45        | 77,5%        |

### 3. Bilan d'extension :

#### 3.1. Tomodensitométrie thoraco-abdomino pelvienne (TAP):

Dans la présente étude, la TAP nous a permis de déceler les extensions locorégionales et générales suivantes (figure 23,24,25,26) :

#### ♂ Envahissement locorégionale:

ü Un envahissement vasculaire chez 23 patients, soit 40% des cas.

ü Une extension endocanalaire chez 9 patients, soit 15,5% des cas.

### ð Métastases à distances :

ü Métastases hépatiques chez 11 patients, soit 19% des cas.

ü Métastases pulmonaires chez 3 patients, soit 5,1% des cas.

ü Métastases osseuses chez 18 patients, soit 31% des cas.

ü Métastases cérébrales chez 3 patients, soit 5,1% des cas.

ü Métastases orbitaires chez 4 patients, soit 6,9% des cas.

ü Adénopathies chez 31 patients, soit 53,4% des cas.

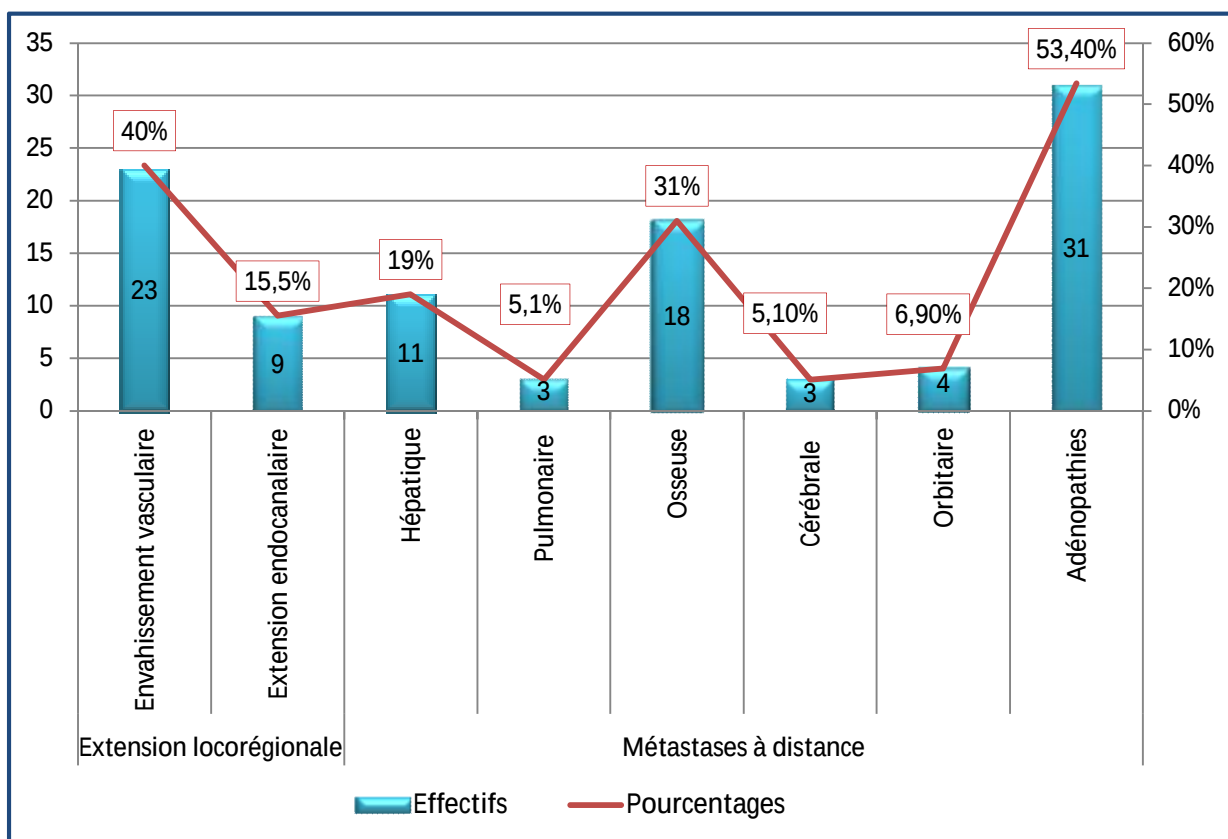


Figure 23: extension locorégionale et générale des neuroblastomes.

### § Envahissement vasculaire par la masse tumorale a intéressé :

ü L'aorte abdominale dans 24,1% des cas (14 cas).

ü Le pédicule rénal dans 13,8% des cas (8 cas).

ü La veine cave inférieure dans 10,3% des cas (6 cas).

ü Le tronc cœliaque dans 12% des cas (7 cas).

- ü Le tronc porte dans 3,4% des cas (2 cas).
- ü L'artère iliaque interne dans 1,7% des cas (1 cas).
- ü L'artère mésentérique inférieure dans 1,7% des cas (1 cas).

§ Métastases osseuses, siégeant au niveau de :

- ü Crâne dans 12% des cas (7 cas).
- ü Orbite dans 10,3% des cas (6 cas).
- ü Côtes dans 6,9% des cas (4 cas).
- ü Vertèbres dans 5,1% des cas (3 cas).
- ü Ceinture pelvienne dans 5,1 % des cas (3 cas).
- ü Fémur dans 1,7% des cas (1 cas).
- ü Humérus dans 1,7% des cas (1 cas).

§ Adénopathies, ont siégé au niveau :

- ü Rétropéritonéale dans 25,8% des cas (15 cas).
- ü Coeliomésentérique dans 12% des cas (7 cas).
- ü Jugulo-carotien dans 6,9% des cas (4 cas).
- ü Sus-claviculaire dans 6,9% des cas (4 cas).
- ü Axillaire dans des cas 1,7% des cas (1 cas).
- ü Iliaque interne dans 6,9% des cas (4 cas).
- ü Inguinale dans 1,7% des cas (1 cas).
- ü Médiastinale dans 5,1% des cas (3 cas).

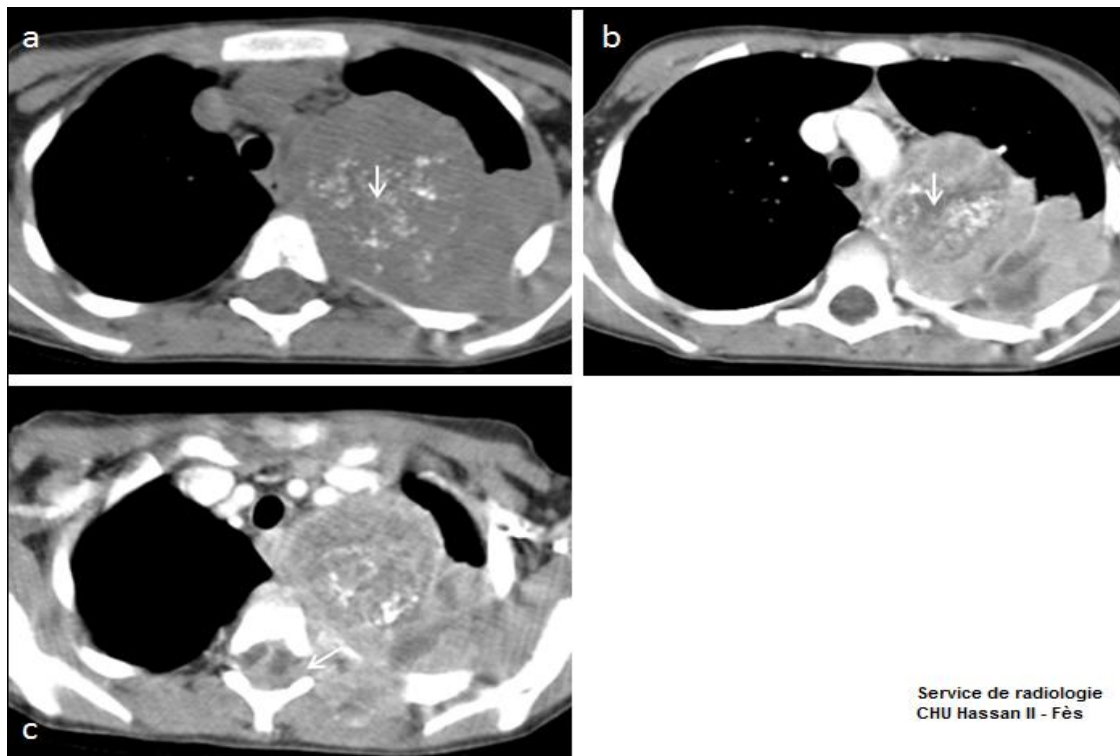


**Figure 24:** images scannographiques thoraciques en coupe axiale montrant une masse médiastinale postérieur.

*Images scannographiques en coupe axiale c- (a), et c+ (b,c) montrant une masse médiastinale postérieur latéralisée à gauche, qui présente un contact intime avec l'œsophage thoracique, la crosse de l'aorte, la carotide commune gauche, avec liseré graisseux de séparation sans signe d'envahissement nettement visible avec extension endocanalaire chez une fille de 5 ans.*

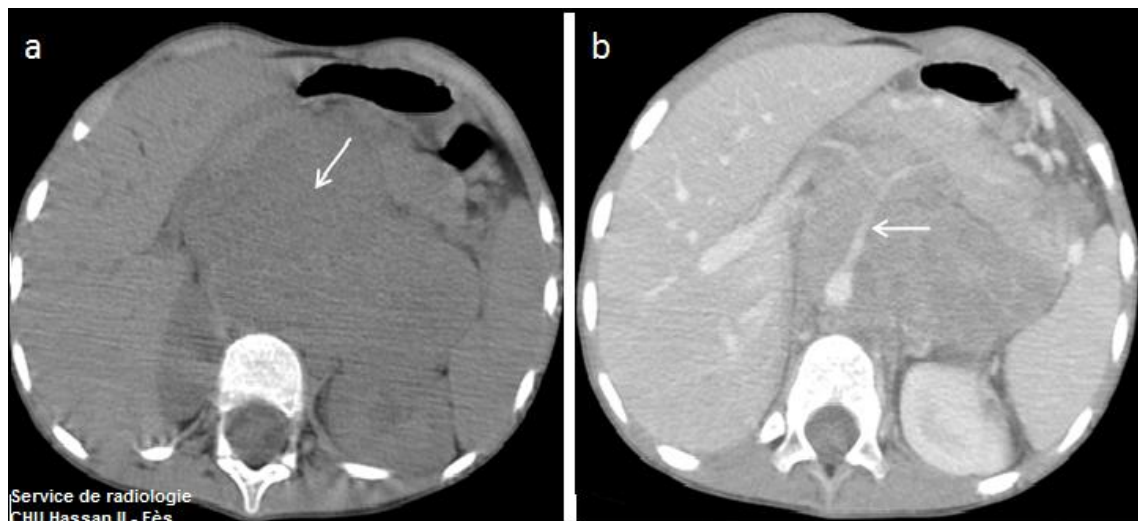


**Figure 25:** images scannographiques abdominales montrant l'englobement vasculaire d'une masse retro-péritonéale gauche.

*Images scannographiques en coupe axiale c- (a) et c+ (b): masse tissulaire retro-péritonéale latéralisée à gauche, se rehaussant de façon hétérogène. Elle dépasse la ligne médiane arrivant jusqu'au hile hépatique, englobe l'aorte abdominale ainsi que le tronc cœliaque, l'AMS et les 02 artères rénales sur toute leur circonférence qui restent perméables chez une fille de 5 ans.*

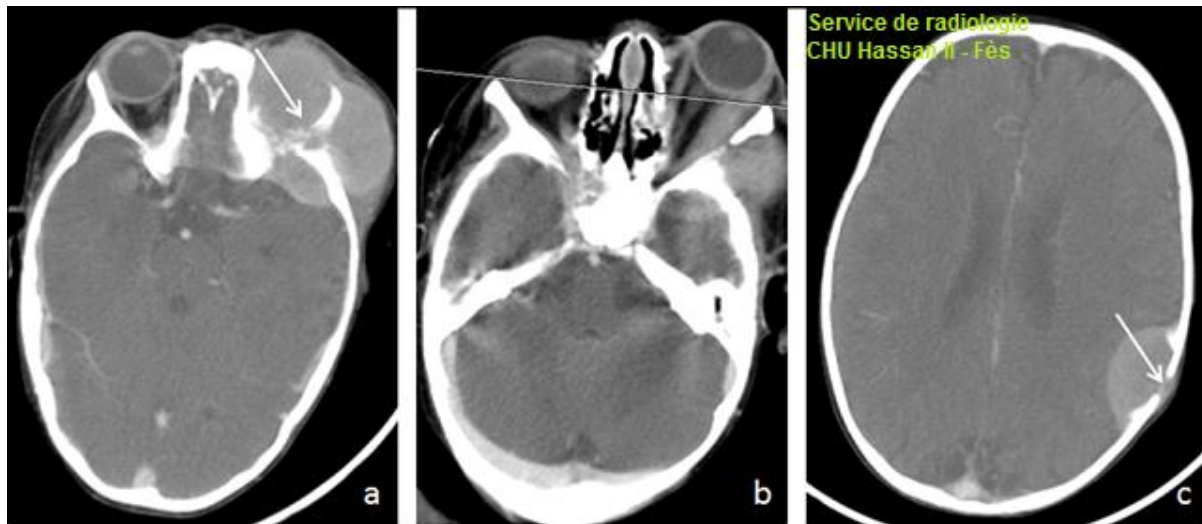


**Figure 26:** images scannographiques cérébrales en coupe axiale montrant des processus tumoraux en rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes.

*Images scannographiques cérébrales en coupe axiale c+: (a) volumineux processus tissulaire ostéolytique centré sur la grande aile du sphénoïde à gauche, bien limité, rehaussé de façon homogène et intense après contraste. Ce processus présente un développement intra orbitaire gauche endocrânien extra axiale et sous cutanée et responsable d'une lyse osseuse de la paroi externe et du toit de l'orbite, et d'une exophtalmie grade III (b). (c) présence également d'un autres processus lésionnel centré sur l'os pariétal gauche avec extension endocrânienne. En rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes chez une fille âgée de 13 ans.*

### 3.2. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

La BOM a été faite chez 57 patients, soit 98,2% des cas, au niveau des deux crêtes droites et gauches (figure 27).

- ü 18 patients, soit 31% des cas, ont présenté une infiltration médullaire par des cellules tumorales neuroblastiques.
- ü 39 patients, soit 67,2% des cas, ont présenté une moelle réactionnelle riche sans infiltration tumorale.

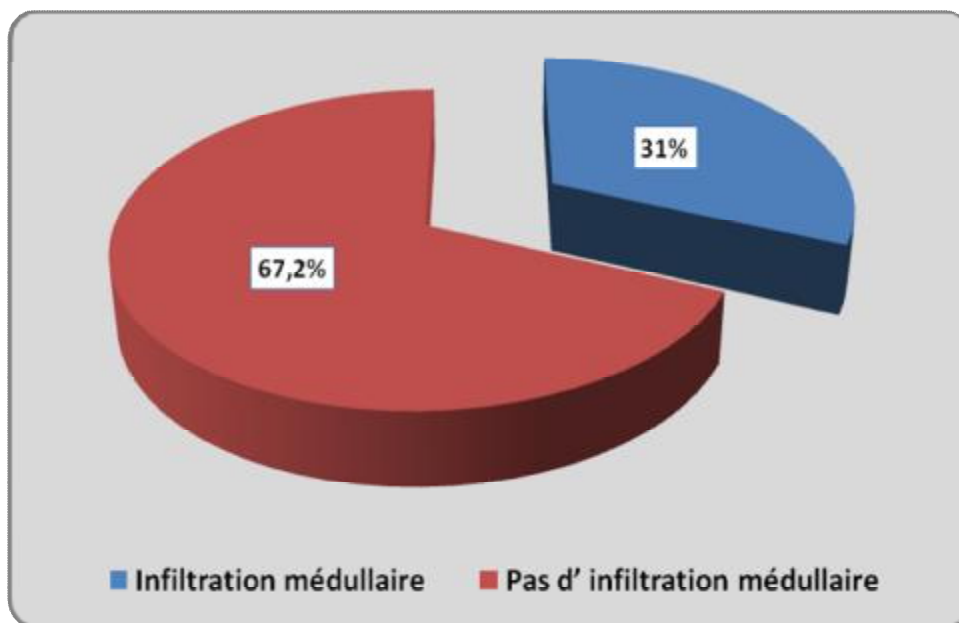


Figure 27: répartition des cas selon les données de la biopsie ostéo-médullaire.

### 3.3. Myélogramme:

Le myélogramme a été réalisé chez tous les patients.

- ü 18 patients, soit 31% des cas, ont présenté une moelle osseuse avec une infiltration métastatique par des cellules de neuroblastes.
- ü 40 patients, soit 69% des cas, ont présenté une moelle riche avec absence d'infiltration métastatique.

### 3.4. Radiographie du squelette :

La radiographie du squelette a été faite chez 17 patients, soit 29,3% des cas. Elle a objectivé chez 1 patient, soit 1,7% des cas, une ostéolyse du col fémoral gauche.

### 3.5. Scintigraphie osseuse :

L'objectif spécifique de la scintigraphie osseuse a été de déceler l'extension métastatique osseuse. En effet, elle a été réalisée chez 35 patients, soit 60,3% des cas. Elle a objectivé :

- ü Des lésions osseuses au niveau du rachis dorso-lombaire chez 8 patients, soit 13,8% des cas.
- ü Des lésions du crâne chez 6 patients, soit 10,3% des cas.
- ü Des lésions du membre supérieur gauche chez 4 patients, soit 6,9% des cas.
- ü Des lésions costales chez 7 patients, soit 12% des cas.
- ü Des lésions de la ceinture pelvienne chez 4 patients, soit 6,9% des cas.
- ü Des lésions du membre inférieur gauche chez 9 patients, soit 15,5% des cas.
- ü Des lésions orbitaires chez 1 patient, soit 1,7% des cas.
- ü La scintigraphie osseuse n'a objectivé aucune anomalie chez 19 patients, soit 32,7% des cas.

### 3.6. IRM médullaire :

L'IRM médullaire a été réalisée spécialement en cas de suspicion d'une extension endocanalaire. Huits patients, soit 13,8% des cas, ont bénéficié de cet examen qui a objectivé chez eux une tumeur en sablier (figure 28).



**Figure 28:** images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado montrant une masse épidurale antérieure en regard de S1-S2

*Images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado: Masse épidurale antérieure en regard de S1-S2, en discret hypersignal T2, se rehaussant de façon homogène après contraste mesurant 26 mm de hauteur et 23 mm de diamètre transverse et 12 mm de diamètre antéropostérieure, qui refoule les racines nerveuses de la queue de cheval, en rapport avec une localisation secondaire épidurale chez un enfant de 4 ans.*

### 3.7. Explorations isotopiques :

Les explorations isotopiques (scintigraphie à la MIBG et tomographie par émission de positons (TEP) au 18FFDG) n'ont été réalisées chez aucun de nos patients pour un bilan d'extension initial. Par contre elles ont été réalisées après le traitement administré, afin de bénéficier d'un suivi post-thérapeutique.



### 3.7.1. Scintigraphie à la MIBG :

Dans la présente étude, la scintigraphie à la MIBG, n'a été réalisée que chez 3 patients, soit 5,1% des cas, en raison de sa non disponibilité et de son prix onéreux.

Chez les 3 patients, la scintigraphie à la MIBG a été réalisée après le traitement administré, afin de bénéficier d'un suivi post-thérapeutique.

- Chez 1 patient, elle a objectivé une fixation de la masse rétro-péritonéale para-médiale résiduelle.
- Chez 1 patient, elle a objectivé une absence de traduction scintigraphique de la masse pré-sacrée résiduelle.
- Chez 1 patient, elle a objectivé une absence de la traduction scintigraphique de la masse cervicale résiduelle.

### 3.7.2. Tomographie par émission de positrons (TEP) au 18FFDG :

Dans notre étude, le PET scan a été demandé chez 2 patients, soit 3,4% des cas, en raison de sa non disponibilité et de son prix onéreux. Chez les 2 cas, le PET scan a été réalisé après le traitement administré.

- Chez 1 patient, soit 1,7% des cas, il a indiqué une absence de fixation.
- Chez 1 patient, soit 1,7% des cas, il a objectivé une discrète fixation de la masse tumorale résiduelle.

## 4. Facteurs pronostiques :

### 4.1. Ferritinémie :

Le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez 43 patients soit 74,1% des cas. Celle-ci a varié entre 15,90 et 1706 ng/ml avec une moyenne de 301, 519 ng/ml. Le taux de la ferritinémie a été élevé ( $\geq 143$  ng/ml) chez 25 patients soit 43,1% des cas.

#### 4.2. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez tous les patients. Celle-ci a varié entre 219 et 6036 UI/L avec une moyenne de 1365UI/L. Le taux de LDH a été élevé ( $\geq 750$  UI/L) chez 35 patients soit 60,3% des cas.

#### 4.3. Amplification N-myc :

Dans notre série, l'amplification N-myc a été réalisée que chez 2 patients, soit 3,4% des cas, et dont le résultat a été en faveur d'une amplification inférieure à 10 copies.

#### 4.4. Neuron specific enolase (NSE) :

Le dosage de la NSE n'a pas été réalisé, car il n'est pas disponible dans notre contexte.

### 5. Bilan de retentissement :

#### 5.1. Bilan hydro-électrolytique

Six patients ont présenté un syndrome de lyse tumorale, soit 10,3% des cas :

- Le taux de l'acide urique a varié entre 5 et 119 mg/l avec une moyenne de 43,94 mg/l. Il a été élevé ( $> 70$ mg/l) chez 6 patients, soit 10,3% des cas.
- La kaliémie a varié entre 3 et 5,5 meq/l avec une moyenne de 4,25 meq/l.
- La calcémie a varié entre 81 et 135 mg/l avec une moyenne de 95,1 mg/l.
- Le taux de la phosphorémie a varié entre 25 et 96 mg/l avec une moyenne de 40,7 mg/l. Il a été élevé ( $> 45$  mg/l) chez 3 patients soit 5,1% des cas la valeur maximale de la phosphorémie observée était de 96 mg/l.

### 5.2. Bilan protidique :

Huit patients (13,79%) ont présenté une hypoprotidémie à l'admission, la valeur la plus basse a été de 30 g/l.

L'hypoalbuminémie a été présente chez 5 patients (8,6%), la valeur la plus basse a été de 20 g/l.

### 5.3. Autres bilans :

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'autres examens biologiques de suivi notamment le bilan hépatique, la fonction rénale et les sérologies virales (HVB, HVC, HIV) qui sont revenus normaux chez tous les patients.

## V. LOCALISATIONS PRIMITIVES DE LA TUMEUR :

Au terme des bilans réalisés sus-décrits et des données de la clinique on déduit :

### 1. Localisations primaires :

Dans notre série, 51 patients (86,2%) ont présenté une localisation primitive unique du neuroblastome. Alors que 7 patients (12%) ont présenté une double localisation primitive à deux sites différents. Ils sont répartis comme suit (tableau 6) (Figure 29) :

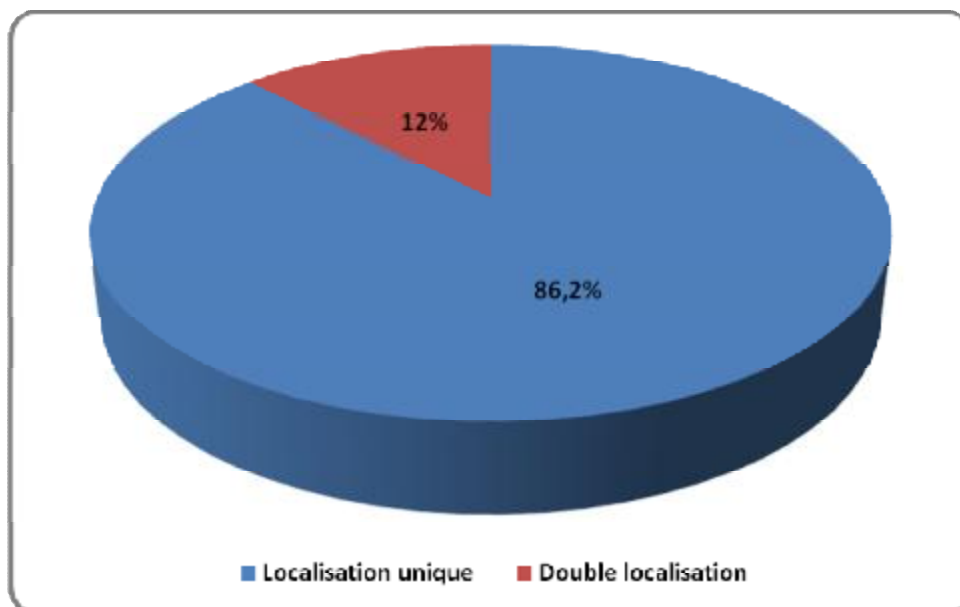


Figure 29: localisation primitive du neuroblastome.

δ Les neuroblastomes à une seule localisation ont siégé au niveau :

- ü Surrénale droite chez 13 patients, soit 22,4% des cas.
- ü Surrénale gauche chez 10 patients, soit 17,2% des cas.
- ü Para-vertébrale abdominale chez 11 patients, soit 19% des cas.
- ü Pelvis chez 5 patients, soit 8,6% des cas.
- ü Médiastin postérieur chez 9 patients, soit 15,5% des cas.
- ü Cervicale chez 3 patients, soit 5,1% des cas.

ð Les neuroblastomes à double localisation ont siégé au niveau :

- ü Surrénale droite+ surrénale gauche chez 2 patients (3,4%).
- ü Surrénale gauche+ médiastin postérieur chez 2 patients (3,4%).
- ü Surrénale droite+ médiastin postérieur chez 1 patient (1,7%).
- ü Para-vertébrale abdominale + médiastin postérieur chez 2 patient (3,4%).

Tableau 6: localisations primitives du neuroblastome.

|                        | Localisation                                     | Effectifs | Pourcentages |
|------------------------|--------------------------------------------------|-----------|--------------|
| Une seule localisation | Surrénale droite                                 | 13        | 22,4%        |
|                        | Surrénale gauche                                 | 10        | 17,2%        |
|                        | Para-vertébrale abdominale                       | 11        | 19%          |
|                        | Pelvis                                           | 5         | 8,6%         |
|                        | Médiastin postérieur                             | 9         | 15,5%        |
|                        | Cervicale                                        | 3         | 5,1%         |
| Double localisation    | Surrénale droite+ surrénale gauche               | 2         | 3,4%         |
|                        | Surrénale gauche+ médiastin                      | 2         | 3,4%         |
|                        | Surrénale droite+ médiastin                      | 1         | 1,7%         |
|                        | Para-vertébrale abdominale+ médiastin postérieur | 2         | 3,4%         |

Parmi les 58 patients colligés, nous avons diagnostiqué 9 cas de neuroblastomes avec exctention endocanalaire « en sablier », soit 15,5% des cas.

Répartis en :

- o Cinq patients ont développé un neuroblastome en sablier à localisation para-vertébrale abdominale, soit 8,6% des cas.
- o Quatre patients ont développé un neuroblastome en sablier à localisation médiastinale postérieure, soit 6,8% des cas.

## 2. Localisations secondaires :

Parmi 58 patients atteints en neuroblastome, 33 patients ont été métastatiques au diagnostic, soit 57% des cas, (parmi eux 6 patients (10,3%) ont un syndrome de Pepper, et 27 patients (46,5%) sont classés stade IV INSS) (figure 30) :

§ Les métastases médullaires ont été présentes chez 20 patients, soit 34,5% des cas.

§ Les métastases osseuses ont été présentes chez 18 patients, soit 31% des cas.

§ Les métastases ganglionnaires ont été présentes chez 14 patients, soit 24,1% des cas.

§ Les métastases orbitaires ont été présentes chez 9 patients, soit 15,5% des cas.

§ Les métastases cutanées ont été présentes chez 2 patients, soit 3,4% des cas.

§ Les métastases pleurales ont été présentes chez 1 patients, soit 1,7% des cas.

§ Les métastases cérébrales ont été présentes chez 5 patients, soit 8,6% des cas.

§ Les métastases hépatiques ont été présentes chez 11 patients, soit 19% des cas.

§ Les métastases pulmonaires ont été présentes chez 3 patients, soit 5,1% des cas.

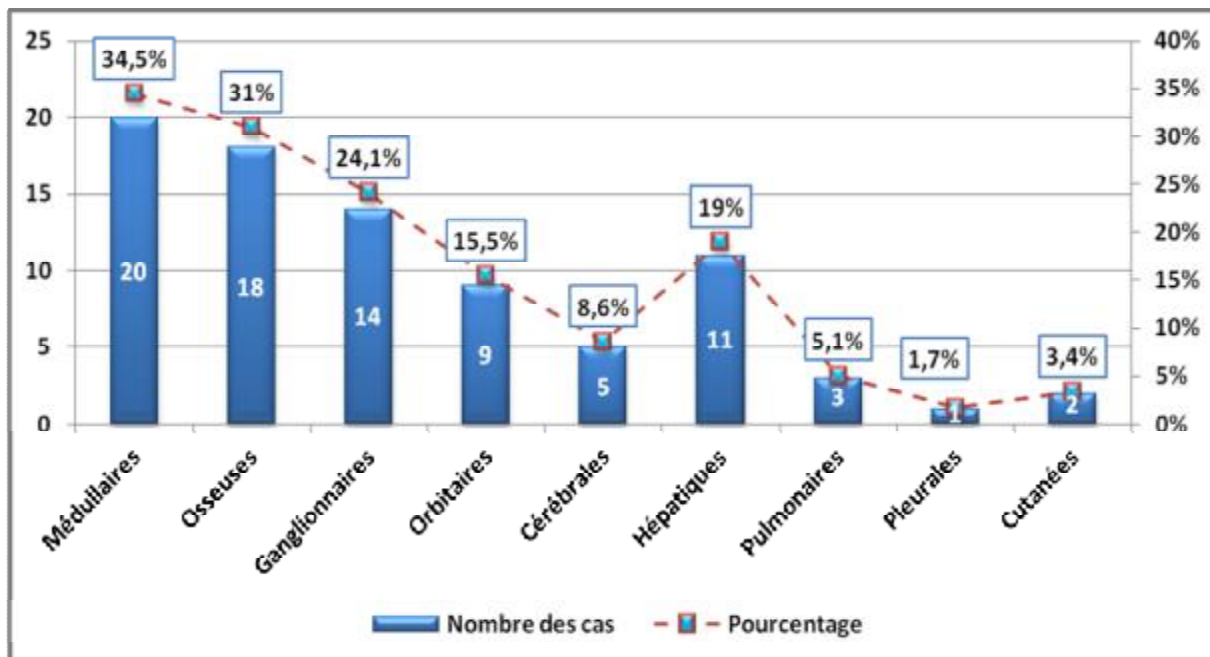


Figure 30: localisations des métastases neuroblastiques.

## VI.CLASSIFICATION PRÉ-THÉRAPEUTIQUE :

Afin de mieux guider la prise en charge thérapeutique, nous avons divisé les patients atteints de neuroblastome en groupes de risques, et nous les avons classés selon la classification INSS en tenant compte des données cliniques, biologiques, radiologiques et pathologiques de la tumeur.

### 1.Classification INSS :

Selon la classification INSS, nos patients ont été répartis en (tableau 7):

- § Vingt sept patients ont été classés stade IV, soit 46,5% des cas.
- § Dix sept patients ont été classés stade III, soit 29,3% des cas.
- § Sept patients ont été classés stade II, soit 12% des cas.
- § Un patient a été classé stade I, soit 1,7% des cas.
- § Six patients ont présenté un syndrome de Pepper (classe IVs), soit 10,3% des cas.

Tableau 7: classification INSS des patients atteints de neuroblastome.

| CLASSIFICATION | NOMBRE DE CAS | POURCENTAGES |
|----------------|---------------|--------------|
| I              | 1             | 1,7%         |
| II             | 7             | 12%          |
| III            | 17            | 29,3%        |
| IV             | 27            | 46,5%        |
| IVS            | 6             | 10,3%        |

## 2. Groupes de risque :

Dans notre série, 31 patients ont été classés en groupe haut risque, soit 53,4% des cas. Il s'agit de :

§ Vingt-sept patients sont classés stade IV de la classification INSS.

§ Quatre patients sont classés stade III de la classification INSS.

Vingt patients ont été classés en groupe risque intermédiaire, soit 34,4% des cas, et 7 patients ont été classés de faible risque, soit 12% des cas (figure 31).

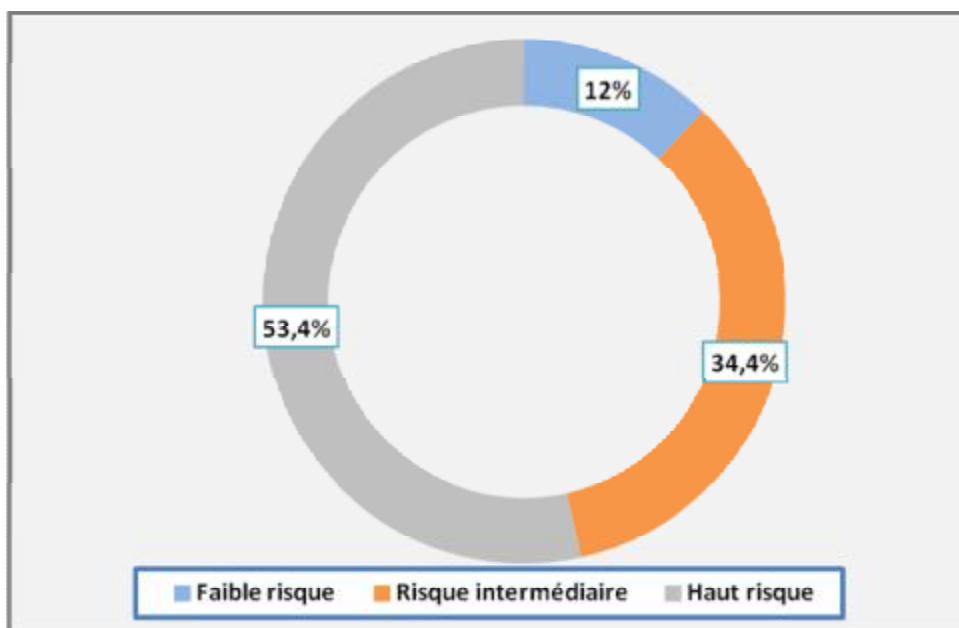


**Figure 31:** répartition des patients atteints de neuroblastome en fonction des groupes de risque pronostiques.



## VII. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

### 1. Délai entre la 1ere consultation et le diagnostic :

Il signifie le délai entre l'admission dans notre formation et la confirmation du diagnostic du neuroblastome. Il a été variable allant de 1 à 8 semaines avec une médiane de 3,4 semaines. Il s'agit de (figure 32) :

- § Six patients ont été diagnostiqués dans un délai < 15 jours, soit 10,3% des cas.
- § Trente-cinq patients ont été diagnostiqués dans un délai de 15 à 30 jours, soit 60,3% des cas.
- § Seize patients ont été diagnostiqués dans un délai de 1 à 2 mois, soit 27,6% des cas.
- § Un patient a été diagnostiqué dans un délai > à 2 mois, soit 1,7% des cas.

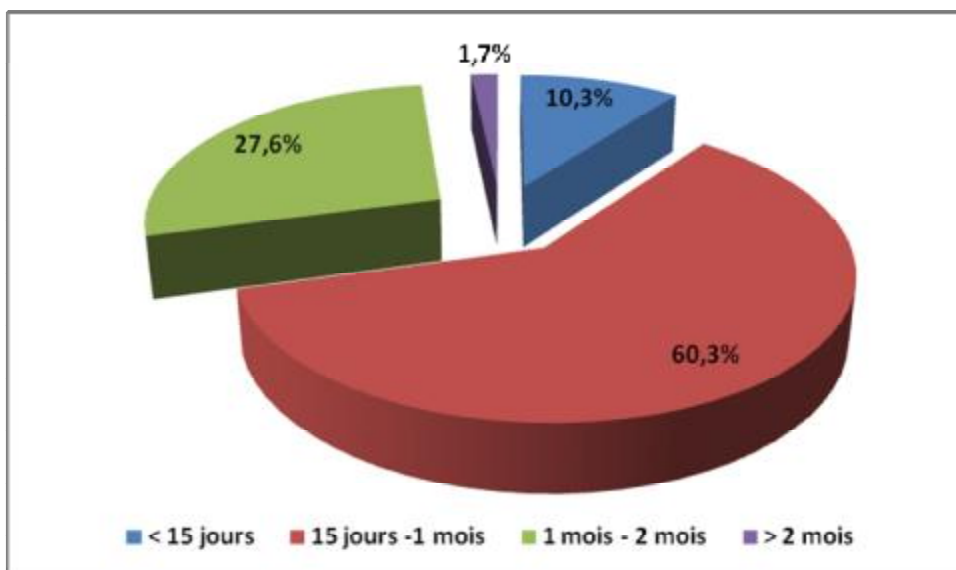


Figure 32 : délai entre la 1ere consultation et le diagnostic du neuroblastome.

## 2. Mise en condition des patients:

### 2.1. Réanimation métabolique :

Pour corriger ou prévenir le syndrome de lyse tumorale (SLT), tous les patients ayant un neuroblastome ont reçu une hyperhydratation à raison de 3 litres de sérum glucosé par m<sup>2</sup> de surface corporelle, associée à l'administration d'un uricinhibiteur (Allopurinol 10 mg/Kg/j) en cas d'hyperuricémie ou bien au rasburicase (0,1 à 0,2 mg/kg/jr) quand il est disponible. L'hypocalcémie n'est corrigée qu'en cas de manifestations cliniques. Une fois le syndrome de lyse tumorale est jugulé l'hyperdiurèse est arrêtée. Ces patients ont bénéficié, au cours des premiers jours de traitement, d'une surveillance biologique rigoureuse avec un ionogramme biquotidien et un monitoring clinique pour détecter les signes d'hyperkaliémie ou d'hypocalcémie.

### 2.2. Réanimation hématologique

Sept patients (12%) ont reçu une transfusion de culots globulaires (CG), 6 autres (10,3%) celle de culots plaquettaires (CP) avant le début du traitement.

### 2.3. Réanimation infectieuse

Tous les patients ont bénéficié d'un déparasitage digestif, un traitement énergétique des foyers infectieux identifiés avant le début du traitement et ils ont été mis sous une prophylaxie contre le *Pneumocystis Carnii* par le trimetoprim-sulfaméthoxazole à dose prophylactique de 25mg/kg trois fois par semaine.

### 2.4. Traitement anti-hypertenseur :

L'HTA a été notée chez 13 patients, soit 22,4% des cas. Ces patients ont été mis sous traitement à base d'inhibiteur calcique avec une bonne évolution.

### 3. Chimiothérapie néo-adjuvante :

La chimiothérapie néo-adjuvante a été administrée chez 51 patients soit 88% des cas. Un patient, soit 1,7% des cas, a été traité chirurgicalement d'emblée, 4 patients, soit 6,9% des cas, ont été mis sous surveillance clinique et radiologique uniquement (3 patients ont un syndrome de Pepper et 1 patient a un ganglioneurome), 2 patients, soit 3,4% des cas, sont décédés avant leur première cure de chimiothérapie néo-adjuvante.

#### § Protocoles et nombres de cures :

Le nombre de cures et de cycles administrés est variable en fonction du stade et du risque de la maladie, du protocole, de l'âge de l'enfant et de la réponse au traitement.

- Vingt patients, soit 34,5% des cas, ont été traités par le protocole SMOP-NBL1 alternant : CADO/CARBO-VP16. Parmi eux :

- ü Dix-sept patients ont reçu 2 cycles de traitement.

- ü Un patient, soit 1,7% des cas, est décédé avant la fin de son 2eme cycle de chimiothérapie.

- ü Deux patients, soit 3,4% des cas, sont au cours de traitement.

- Tous les patients ayant un neuroblastome haut risque (25 patients stade IV et 4 patients stade III) ont été traités par le protocole HR-NBL-MA-2010 qui contient 5 cures alternant Ci/VP, VCA, I/VP, Ca/VP, Ci/VP. Il s'agit de 29 patients (50%) :

- ü 22 patients, soit 38% des cas, ont reçu les 5 cures.

- ü Cinq patients, soit 8,6% des cas, n'ont pas terminé leur chimiothérapie d'induction soit suite au décès, à une progression ou à l'abandon du traitement. Il s'agit de :

- Trois patients, soit 3,4% des cas, qui sont décédés après leur 2eme cure de chimiothérapie.
- Un patient, soit 1,7% des cas, qui est perdu de vue après la 1ère cure d'induction.

- Un patient, soit 1,7% des cas, qui a développé une progression de la maladie.

ü Deux patients, soit 3,4% des cas, sont en cours de traitement néo-adjuvant.

- Deux patients dont l'âge est inférieur à un an ont été traité par :

ü Un patient, soit 1,7% des cas, a été traité par 4 cures CADO.

ü Un patient, soit 1,7% des cas, a été traité par 4 cures CO.

#### § Durée de la chimiothérapie :

La durée de la chimiothérapie néo-adjuvante administrée a varié entre 2 semaines et 5 mois avec une moyenne de 2,5 mois.

#### § Toxicité de la chimiothérapie :

Les manifestations toxiques de la chimiothérapie ont été dominées par l'installation de neutropénie fébrile (tableau 8).

- Une neutropénie fébrile a été notée chez 34 patients, soit 58,6% des cas.
- Une anémie a survenu chez 12 patients, soit 20,7% des cas.
- Une infection respiratoire a été notée chez 6 patients, soit 10,3% des cas.
- Une mucite a été observée chez 8 patients, soit 13,8% des cas.
- Un syndrome hémorragique (purpura) a été noté chez 4 patients, soit 6,9% des cas.
- Une pancytopénie a été notée chez 2 patients, soit 3,4% des cas.
- Une thrombopénie a été notée chez 2 patients, soit 3,4% des cas.

Tableau 8: manifestations toxiques de la chimiothérapie néo-adjuvante dans notre série.

| Manifestations :       | Nombre de fois | Pourcentages |
|------------------------|----------------|--------------|
| Neutropénie fébrile    | 34             | 58,6%        |
| Anémie                 | 12             | 20,7%        |
| Syndrome hémorragique  | 4              | 6,9%         |
| Infection respiratoire | 6              | 10,3%        |
| Mucite                 | 8              | 13,8%        |
| Pancytopénie           | 2              | 3,4%         |
| Thrombopénie           | 2              | 3,4%         |

## § Evolution après traitement néo-adjuvant :

### Ø Au niveau de la tumeur primitive :

Dans la présente étude, en se basant sur une comparaison de la taille scannographique de la tumeur initiale avant et après administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante, un pourcentage de réduction a pu être calculé chez 41 patients. Il a varié entre 30 et 60% de réduction avec une moyenne de 43,4%. La réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante a été une très bonne rémission partielle chez 10 patients, soit 24,4% des cas, partielle chez 25 patients soit 61% des cas, une progression a été notée chez 6 patients (ils ont été classés groupe haut risque), soit 14,6% des cas. Aucune rémission complète n'a été objectivée (tableau 9).

Tableau 9: évolution de la tumeur primitive après administration de la chimiothérapie néo-adjuvante.

| DESIGNATION                    | Effectifs | Pourcentages |
|--------------------------------|-----------|--------------|
| Rémission complète             | 0         | 0%           |
| Très bonne rémission partielle | 10        | 24,4%        |
| Rémission partielle            | 25        | 61%          |
| Progression                    | 6         | 14,6%        |

### Ø Au niveau des métastases :

Dans notre série, la chimiothérapie néo-adjuvante a été administrée à 25 malades en stades métastatique, soit 43,1% des cas. La réponse des métastases à la chimiothérapie néo-adjuvante a été (tableau 10) :

Tableau 10: évolution des métastases après administration de la chimiothérapie néo- adjuvante.

| Métastases     | Rémission complète | Rémission partielle | Persistance |
|----------------|--------------------|---------------------|-------------|
| Osseuses       | 14,3%              | 40%                 | 45,7%       |
| Hépatiques     | 0%                 | 50%                 | 50%         |
| Pulmonaires    | 100%               | 0%                  | 0%          |
| Médullaires    | 62,5%              | 0%                  | 37,5%       |
| Ganglionnaires | 0%                 | 50%                 | 50%         |
| Orbitaires     | 0%                 | 0%                  | 100%        |
| Cérébrales     | 0%                 | 0%                  | 100%        |

#### 4. Décision thérapeutique après la chimiothérapie néo- adjuvante :

L'objectif de l'évaluation de la réponse à l'administration de la chimiothérapie néo-adjuvante est l'appréciation des critères d'opérabilité de la masse existante. En effet, après la fin de la chimiothérapie d'induction, nous avons été obligés d'ajouter quelques cures supplémentaires de chimiothérapie chez certains patients qui n'ont pas bien répondu au traitement néo-adjuvant ou bien en cas de persistance d'un contact vasculaire.

Quarante et un patients ont été évalués après la chimiothérapie d'induction, parmi eux 6 patients n'ont pas eu recours au traitement chirurgical soit suite à un décès, une progression ou un abandon du traitement. Il s'agit de :

- o Un patient a refusé la chirurgie, soit 1,7% des cas.
- o Deux patients ont gardé une persistance de métastases médullaires, et dont la conduite à tenir a été de passer au traitement palliatif, soit 3,4% des cas.
- o Trois patients sont décédés suite à une progression développée de leur maladie, soit 5,1% des cas.

Vingt patients, soit 34,5% des cas, ont bénéficié d'un traitement chirurgical directement après la chimiothérapie néo-adjuvante. Par contre, l'addition de cures de chimiothérapie supplémentaires a été nécessaire chez 15 patients soit 26% des cas. Il s'agit de :

- ü Deux cures de VCA ont été ajoutées chez 5 patients atteints d'un neuroblastome haut risque (8,6%).
- ü Un cycle CADO/CARBO-VP16 a été ajouté chez 4 patients atteints d'un neuroblastome haut risque (6,9%).
- ü Deux cycles CADO/CARBO-VP16 ont été ajoutés chez 3 patients atteints d'un neuroblastome haut risque (5,1%).
- ü Une cure CADO a été ajoutée chez 2 patients atteints d'un neuroblastome risque intermédiaire (3,4%).
- ü Deux cures CADO ont été ajoutées chez 1 patient atteint d'un neuroblastome risque intermédiaire (1,7%).

Quatre patients, soit 6,9% des cas, chez qui on a administré des cures de chimiothérapies supplémentaires, n'ont pas bénéficié d'un traitement chirurgical soit suite au décès, à une progression ou à l'abandon du traitement. Il s'agit de :

- ü Un patient, soit 1,7% des cas, a refusé la chirurgie.
- ü Un patient, soit 1,7% des cas, est décédé.
- ü Un patient, soit 1,7% des cas, n'a pas répondu aux cures de chimiothérapie supplémentaires ajoutées, et par conséquent il a passé au traitement palliatif.
- ü Un patient, soit 1,7% des cas, est perdu de vue.

## 5. Traitement chirurgical :

Dans la présente série, 32 patients soit 55,2% des cas, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. 31 patients (53,4%) ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante afin de réduire le volume tumoral (20 patients ont été opérés d'emblée après le traitement néo-adjuvant et 11 patients ont été opérés après l'administration de cures supplémentaires de chimiothérapie). Alors qu'un patient (1,7%) a bénéficié d'une résection chirurgicale d'emblée.

### 5.1. Délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie :

Il signifie le délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et l'acte chirurgical. Il a varié entre une semaine et 2 mois, avec une moyenne de 1 mois. Il s'agit de (figure 33) :

§Trois patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai < 2 semaines après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante, soit 9,6% des cas.

§Cinq patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 2 et 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante, soit 16,1% des cas.

§Onze patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 4 et 6 semaines après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante, soit 35,4% des cas.

§Douze patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai entre 6 et 8 semaines après la dernière cure de chimiothérapie néo-adjuvante, soit 38,7% des cas.

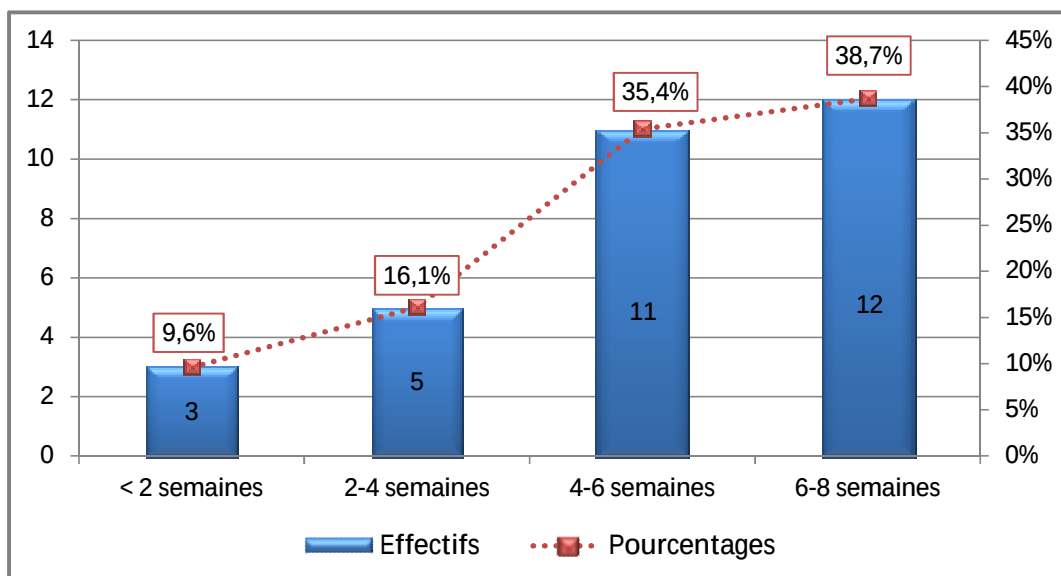


Figure 33: délai entre la dernière cure de chimiothérapie administrée et la chirurgie .



### 5.2. Type d'exérèse :

L'exérèse tumorale a été (figure 34) :

- ü Complète chez 22 patients soit 38% des cas.
- ü Incomplète chez 10 patients soit 17,2% des cas.

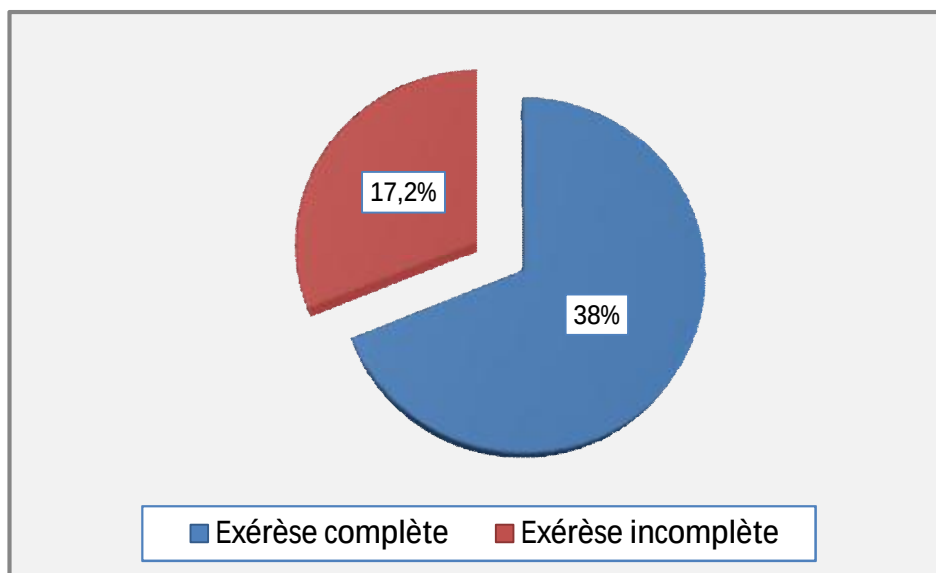


**Figure 34:** répartition des neuroblastomes selon le type d'exérèse chirurgicale.

### 5.3. Résultats de l'anatomie-pathologique post-opératoire:

Après une analyse anatomopathologique de la pièce opératoire les types et les pronostics histologiques sont (tableau 11 et 12) :

**Tableau 11:** résultat histologique des pièces opératoires.

| Types histologiques            | Effectifs | Pourcentages |
|--------------------------------|-----------|--------------|
| NB peu différencié             | 6         | 18,7%        |
| NB en voie de différenciation  | 2         | 6,2%         |
| Ganglioneuroblastome mélangé   | 9         | 28,1%        |
| Ganglioneuroblastome nodulaire | 2         | 6,2%         |
| Ganglioneurome                 | 1         | 3,1%         |
| Non précisé                    | 12        | 37,5%        |

Tableau 12: pronostic histologique.

| Pronostic histologique | Effectifs | Pourcentages |
|------------------------|-----------|--------------|
| Favorable              | 9         | 28,1%        |
| Défavorable            | 7         | 21,8%        |
| Non précisé            | 16        | 50%          |

#### 5.4. Classification post-opératoire :

Une évaluation scannographique a été réalisée chez tous les patients après l'acte chirurgical et a permis une classification post-opératoire chez 31 patients (53,4%). Il s'agit de (tableau 13) :

- ü Deux patients ont été classés PSI, soit 6,2% des cas.
- ü Un patient a été classé PSIIIA, soit 3,1% des cas.
- ü Onze patients ont été classés PSIIIB, soit 34,3% des cas.
- ü Quatorze patients ont été classés PSIIIC, soit 43,7% des cas.
- ü Quatre patients ont été classés PSIV, soit 12,5% des cas.

Tableau 13: classification post opératoire.

| Classification post opératoire | Effectifs | Pourcentages |
|--------------------------------|-----------|--------------|
| PSI                            | 2         | 6,2%         |
| PSIIIA                         | 1         | 3,1%         |
| PSIIIB                         | 11        | 34,3%        |
| PSIIIC                         | 14        | 43,7%        |
| PSIV                           | 4         | 12,5%        |

#### 6.Chimiothérapie adjuvante :

Parmi les 32 patients qui ont bénéficié du traitement chirurgical, la chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 31 patients, soit 53,4% des cas. Un patient, soit 1,7% des cas, est mis sous traitement palliatif suite à une progression de sa maladie. Il s'agit de :

- Vingt-deux patients, soit 38% des cas, ont été traités par le protocole SMOP-NBL1 alternant des cures : CADO/CARBO-VP16:
  - o Vingt patients (34,5%) ont reçu 4 cures.
  - o Deux patients (3,4%) sont décédés suite à une progression de la maladie après la 1ère cure de chimiothérapie adjuvante.
- Neuf patients, soit 15,5% des cas, ont été traités par le protocole HR-NBL-MA-2010.
  - o Huit patients, soit 13,8% des cas, ont reçu 4 cures de chimiothérapie
  - o Un patient, soit 1,7% des cas, est décédé après la 3ème cure de chimiothérapie suite à une progression de la maladie.

Dans notre série, une évaluation post chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 28 patients. La réponse à la chimiothérapie adjuvante a été une rémission complète chez 14 patients, soit 50% des cas, une rémission partielle chez 12 patients, soit 42,8% des cas, et une progression a été notée chez 2 patients, soit 7,1% des cas (tableau 14).

Tableau 14: réponse à la chimiothérapie adjuvante.

| Réponse             | Effectifs | Pourcentages |
|---------------------|-----------|--------------|
| Rémission complète  | 14        | 50%          |
| Rémission partielle | 12        | 42,8%        |
| Progression         | 2         | 7,1%         |

## 7. Radiothérapie :

Dans notre étude suite à la persistance d'un résidu tumoral, 4 patients, soit 6,9% des cas, ont bénéficié d'une radiothérapie post-chimiothérapie adjuvante. il s'agit de :

- Un patient a bénéficié d'une radiothérapie de 16,2 Grays (1,8gy/séance) en 9 séances de 13 jours. Une radiothérapie conférentielle en photons 6MEV, sur le résidu tumoral abdominal avec une bonne tolérance clinique, et sans toxicité développée.
- Un patient a bénéficié d'une radiothérapie de 21,6 Grays (1,8gy/séance) en 12 séances de 16 jours. Une radiothérapie au 2 champs ANT/POST sur le résidu tumoral intra-thoracique et abdominal avec une bonne tolérance clinique, et sans toxicité développée.
- Un patient a bénéficié d'une radiothérapie de 21,6 Grays (1,8gy/séance) en 12 séances de 15jours. Une radiothérapie au 2 champs ANT/POST sur le résidu tumoral abdominal avec une bonne tolérance clinique, et sans toxicité développée.
- Un patient a bénéficié d'une radiothérapie de 21,6 Grays (1,8gy/séance) en 12 séances de 14 jours. Une radiothérapie au 2 champs ANT/POST sur le résidu tumoral intra-thoracique avec une bonne tolérance clinique, et sans toxicité développée.

## 8. Acide 13 cis-rétinoïque :

L'acide 13 cis-rétinoïque a été administré chez 6 patients atteints de neuroblastome haut risque, soit 10,3% des cas. La tolérance a été bonne durant les 6 mois de traitement.

## 9. Cytaphérèse :

La cytapphérèse a été réalisée chez 2 patients, soit 3,4% des cas, dans le cadre de la préparation à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

## 10. Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

L'autogreffe des CSH, a été réalisée chez un seul patient, soit 1,7% des cas, atteint de neuroblastome métastatique haut risque avec une rémission complète, nous somme à un an de recul avec une bonne évolution.

## 11. Chimiothérapie métronomique :

Sept patients ont bénéficié d'un traitement métronomique, soit 12% des cas. Ils sont tous atteints d'un neuroblastome stade IV haut risque. Elle a été à base de :

- VP16 (cp50et 100mg) :25 mg/m<sup>2</sup>/j per os pendant 3 semaines puis repos une semaine, soit 100 mg/m<sup>2</sup> par voie veineuse pendant 3 jours de suite.
- Endoxan (cp 50mg) : 30 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 semaines puis repos 1 semaine.
- Valproate de Sodium : 20 à 30 mg/kg/j en continue sans arrêt.

Le traitement métronomique a été administré chez :

- Cinq patients (8,6%) ont reçu la chimiothérapie métronomique suite à une progression.
- Deux patients (3,4%) ont reçu la chimiothérapie métronomique suite à une réponse incomplète à la chimiothérapie adjuvante.

## 12. Chimiothérapie palliative :

Le recours à la chimiothérapie palliative s'est avéré nécessaire chez 3 patients, soit 5,1% des cas (ils sont tous atteints d'un neuroblastome stade IV haut risque). Elle a été à base d'Endoxan 10 mg/kg/jour une semaine sur deux.

## VIII. EVOLUTION :

### 1. Rémission :

Dans notre série, 34 patients, soit 60,3% sont vivants et en cours de suivi (20 patients sont décédés et 4 patients ont été perdus de vue). Parmi eux, 4 patients (6,8%) sont en cours d'évaluation, et 30 patients (51,7%) sont en rémission appréciée cliniquement, biologiquement et radiologiquement (figure 35) il s'agit:

ü Vingt deux patients (38%) sont en rémission complète.

ü Huit patients (13,7%) sont en rémission partielle.

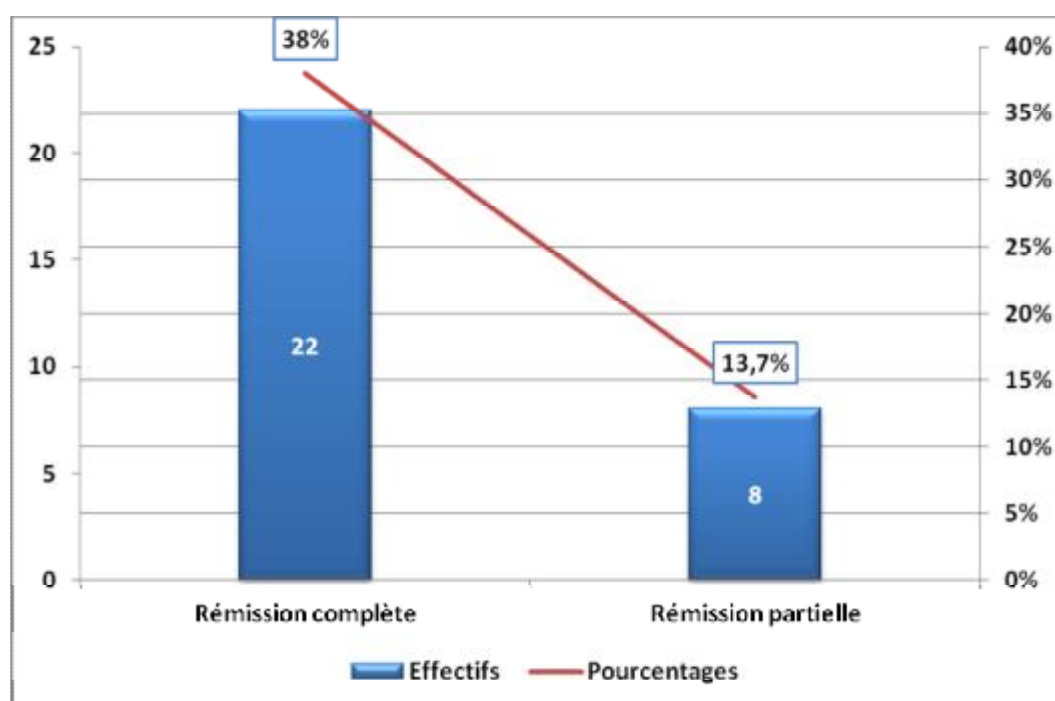


Figure 35: répartition des patients selon type de rémission.

## 2. Progression de la maladie :

Une aggravation sous traitement a été observée chez 15 patients soit 26% des cas . Répartis comme suit (figure 36) :

- Quatre patients, soit 6,9% des cas, ont développé une progression durant le traitement de la chimiothérapie néo-adjuvante.
- Deux patients, soit 3,4% des cas, ont développé une progression après la fin du traitement de la chimiothérapie néo-adjuvante.
- Trois patients, soit 5,1% des cas, ont développé une progression lors de la prise de cures supplémentaires de chimiothérapie précédant la prise en charge chirurgicale.
- Trois patients, soit 5,1% des cas, ont développé une progression de leur maladie durant la période du traitement adjuvant.
- Deux patients, soit 3,4% des cas, ont développé une progression de leur maladie après leur traitement adjuvant.
- Un patient, soit 1,7% des cas, a développé une progression de sa maladie durant la période du traitement d'entretien (Acide 13 cis-rétinoïque).

La progression de la maladie a été noté dans différents sièges (osseux, orbitaire, para-vertébrale abdominale, et cérébrale). Ainsi, le siège de la progression a été (tableau 15) :

- Osseux chez 7 patients, soit 12% des cas.
- Orbitaire chez 3 patients, soit 5,1% des cas.
- Para-vertébrale abdominale chez 2 patients, soit 3,4% des cas.
- Cérébrale chez 3 patients, soit 5,1% des cas.

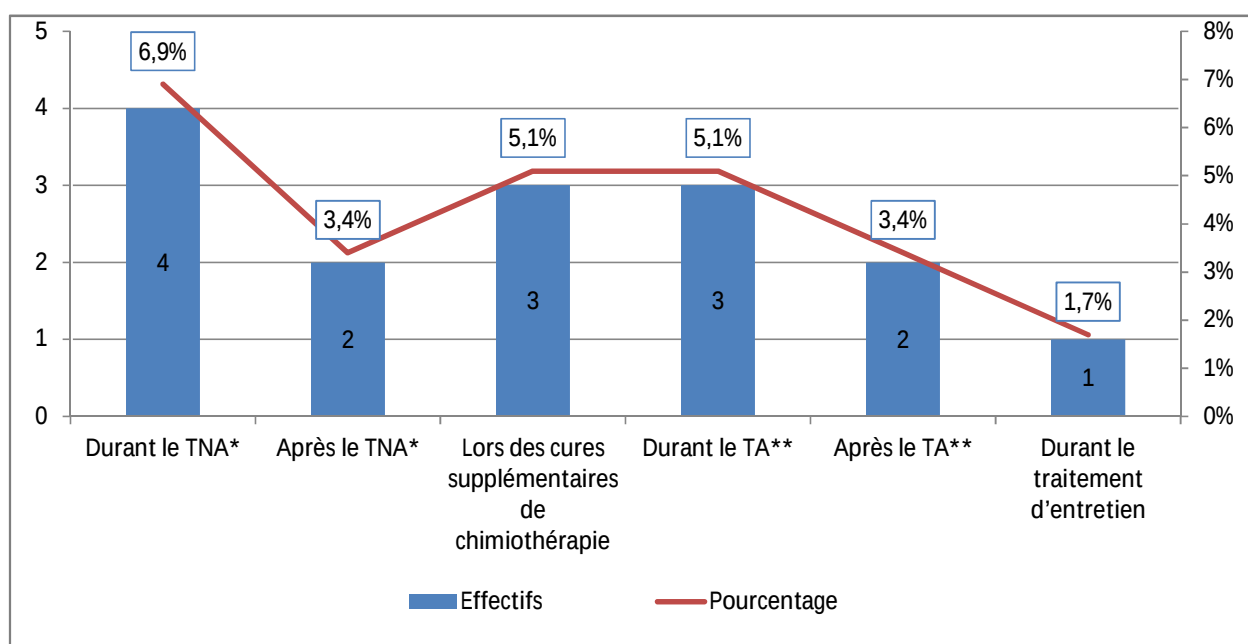


Figure 36: répartition des patients ayant progressé en fonction de la phase du traitement.

\*TNA : traitement de la chimiothérapie

\*\*TA : traitement

néo-adjuvante.

adjuvant

Tableau 15: siège de la progression du neuroblastome

| Siège de la progression     | Effectifs | Pourcentages |
|-----------------------------|-----------|--------------|
| Osseux                      | 7         | 12%          |
| Orbitaire                   | 3         | 5,1%         |
| Para-vertébrale (abdominal) | 2         | 3,4%         |
| Cérébrale                   | 3         | 5,1%         |

### 3. Perte de vue :

Quatre patients, soit 6,8% des cas, ont été perdus de vue.

- ü Un patient (1,7%) a été perdu de vue durant la période de la chimiothérapie néo-adjuvante.
- ü Un patient (1,7%) a été perdu de vue à la fin de la chimiothérapie néo-adjuvante.
- ü Deux patients (3,4%) ont été perdus de vue après les cures supplémentaires de chimiothérapie néo-adjuvante.



#### 4. Décès :

Le délai entre le diagnostic de la maladie et le décès a varié entre 3 mois et 2 années avec une moyenne de 11,2 mois. 20 cas de décès (34,4%) ont été dénombrés dans notre série. Il s'agit de (figure 37) :

- ü Deux patients, soit 3,4% des cas, sont décédés avant le début du traitement suite à une détresse respiratoire causée par la maladie avancée.
- ü Cinq patients, soit 8,6% des cas, sont décédés durant la période de la chimiothérapie néo-adjuvante, il s'agit de :
  - Quatre patients sont décédés suite à une progression de la maladie.
  - Un patient est décédé suite à une neutropénie fébrile.
- ü Cinq patients, soit 10,3% des cas, sont décédés après la chimiothérapie néo-adjuvante, il s'agit de :
  - Un patient est décédé suite à un refus de chirurgie.
  - Un patient est décédé suite à une neutropénie fébrile.
  - Un patient est décédé suite à une progression de la maladie.
  - Deux patients sont décédés suite à une persistance des métastases médullaires.
- ü Deux patients, soit 3,4% des cas, sont décédés après les cures supplémentaires de chimiothérapie administrées avant le traitement chirurgical, la cause du décès a été :
  - Un patient est décédé suite à une persistance de l'infiltration médullaire.
  - Un patient est décédé suite à une progression de la maladie.
- ü Trois patients, soit 5,1% des cas, sont décédés durant la période du traitement adjuvant, suite à une progression de la maladie.
- ü Deux patients, soit 3,4% des cas, sont décédés après la fin du traitement adjuvant, suite à une progression de la maladie.
- ü Un patient, soit 1,7% des cas, est décédé durant la période du traitement d'entretien (Acide 13 cis-rétinoïque), suite à une progression.

Répartition des décès selon le stade INSS et le groupe de risque :

Parmi les 58 patients colligés, 20 patients sont décédés (34,5%). Ils sont répartis en 14 patients classés stade IV haut risque (70%), 1 patient classé stade III haut risque (5%) et 5 patients classés stade III risque intermédiaire (25%). Il s'agit de (figure 39):

• Quatorze patients classés stade IV haut risque :

- Deux patients (10% des décès), sont décédés avant le début du traitement suite à une détresse respiratoire causée par la maladie avancée.
- Trois patients, (15% des décès), sont décédés durant la période de la chimiothérapie néo-adjuvante, suite à une progression de la maladie.
- Cinq patients, (25% des décès), sont décédés après la chimiothérapie néo-adjuvante, il s'agit de :
  - Un patient est décédé suite à un refus de chirurgie.
  - Un patient est décédé suite à une neutropénie fébrile.
  - Un patient est décédé suite à une progression de la maladie.
  - Deux patients sont décédés suite à une absence de réponse chimiothérapique. (Persistance des métastases médullaires).
- Deux patients, (10% des décès), sont décédés après les cures supplémentaires de chimiothérapie administrées avant le traitement chirurgical, la cause du décès a été :
  - Un patient est décédé suite à une absence de réponse chimiothérapique. (Persistance des métastases médullaires).
  - Un patient est décédé suite à une progression de la maladie.
- Un patient (5% des décès) est décédé durant la période du traitement adjuvant, suite à une progression de la maladie.
- Un patient, (5% des décès) est décédé durant la période du traitement d'entretien (Acide 13 cis-rétinoïque) suite à une progression.

ð Un patient classé stade III haut risque (5% des décès) est décédé durant la période de la chimiothérapie néo-adjuvante, suite à une progression de la maladie.

ð Cinq patients classés stade III risque intermédiaire :

- Un patient, (5% des décès), est décédé durant la période de la chimiothérapie néo-adjuvante suite à une neutropénie fébrile.
- Deux patient, (10% des décès), sont décédés durant la période du traitement adjuvant, suite à une progression de la maladie.
- Deux patients, (10% des décès), sont décédés après la fin du traitement adjuvant, suite à une progression de la maladie.

Répartition des décès selon les années (figure 38) :

ü Six patients, soit 10,3% des cas, sont décédés au cours de l'année 2012.

ü Six patients, soit 10,3% des cas, sont décédés au cours de l'année 2013.

ü Trois patients, soit 5,1% des cas, sont décédés au cours de l'année 2014.

ü Cinq patients, soit 8,6% des cas, sont décédés au cours de l'année 2015.

ü Aucun patient n'est décédé en 2016 (pendant les 6 mois).

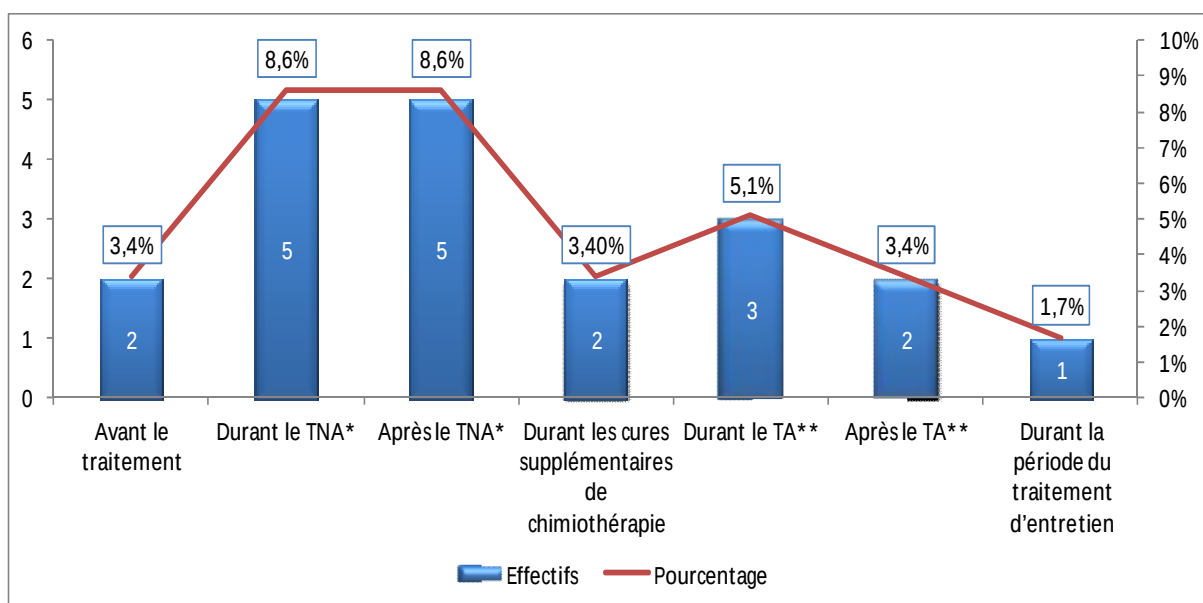


Figure 37: répartition des décès du neuroblastome selon la période de survenu.

\*TNA : traitement de la chimiothérapie néo-adjuvante. \*\*TA : traitement adjuvant

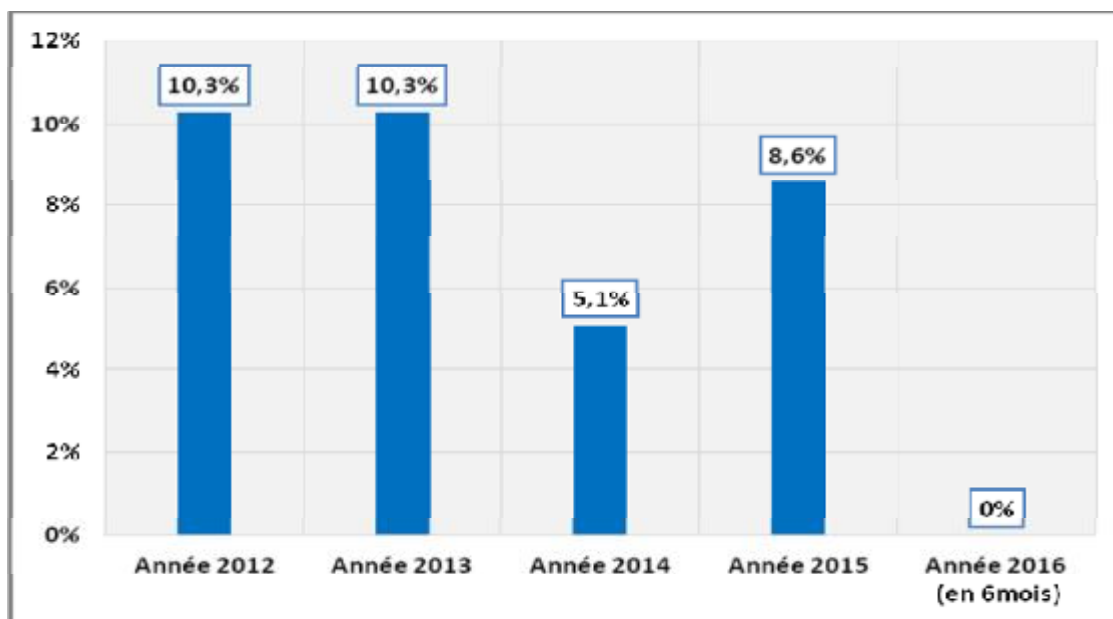


Figure 38: fréquence du décès des neuroblastomes par année.

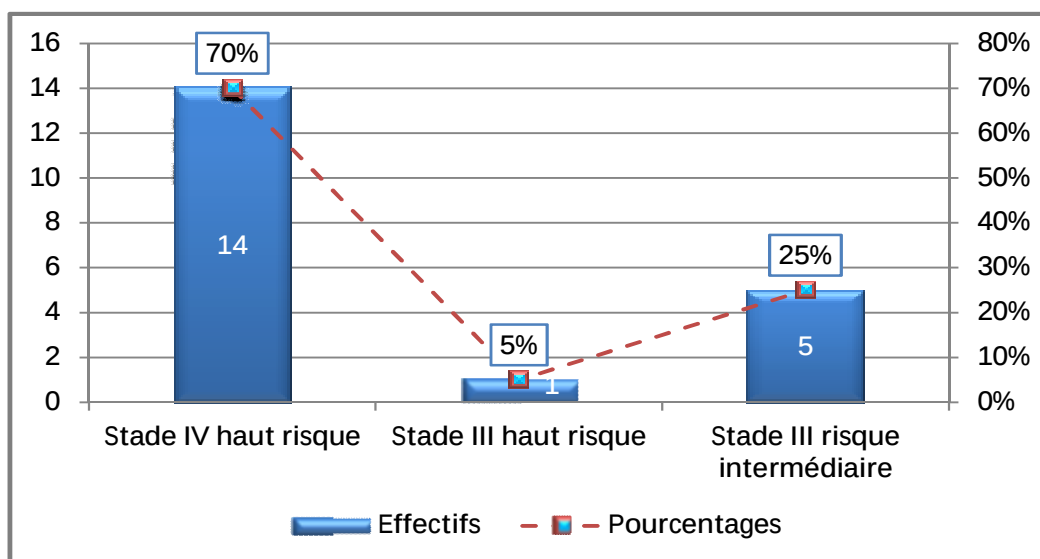


Figure 39: répartition des décès du neuroblastome selon le stade INSS et le groupe de risque.

## 5. Evolution des patients atteints du neuroblastome ayant bénéficié d'une simple surveillance.

Parmi les 58 patients colligés, 4 patients, soit 6,9% des cas, ont été mis sous surveillance clinique et radiologique uniquement. Parmi eux ,3 patients ont un syndrome de Pepper et 1 patient a un ganglioneurome. Il s'agit de :

- § Un patient, âgé de 6 mois au moment de diagnostic, admis pour prise en charge d'un syndrome de Pepper, il a été mis sous surveillance clinique et radiologique. Il est en rémission complète.
- § Un patient, âgé de 1 mois au moment de diagnostic, admis pour prise en charge d'un syndrome de Pepper. Il a été mis sous surveillance clinique et radiologique. Il est en rémission complète.
- § Un patient, âgé de 3 mois au moment de diagnostic, admis pour prise en charge d'un syndrome de Pepper. Il a été mis sous surveillance clinique et radiologique. Il est en rémission complète.
- § Un patient âgé de 6 ans au moment du diagnostic, atteint d'un ganglioneurome surrénalien droit. Il est en rémission partielle.

## 6. Evolution des neuroblastomes en sablier :

Parmi les 58 patients colligés, nous avons diagnostiqué 9 cas de neuroblastome avec extention endocranienne « en sablier », soit 15,5% des cas. Six d'entre eux sont en rémission appréciée cliniquement, biologiquement et radiologiquement (4 cas sont en rémission complète et 2 cas sont en rémission partielle), 2 sont décédés et 1 patient a été perdu de vue. Il s'agit de :

- § Deux patients (3,4%), atteints de neuroblastome en sablier a localisation para-vertébrale abdominale classés stade III (selon la classification INSS), et de risque intermédiaire traités selon le protocole SMOP-NBL1, ils sont en rémission complète.

- § Deux patients (3,4%), atteint de neuroblastome en sablier à localisation médiastinale postérieure classé stade III (selon la classification INSS), et de risque intermédiaire traité selon le protocole SMOP-NBL1, ils sont en rémission complète.
- § Un patient (1,7%), atteint de neuroblastome en sablier à localisation médiastinale postérieure classé stade III (selon la classification INSS), et de haut risque traité selon le protocole HR-NBL-MA-2010, il est en rémission partielle.
- § Un patient (1,7%), atteint de neuroblastome en sablier a localisation para-vertébrale abdominale classé stade IV (selon la classification INSS), et de haut risque traité selon le protocole HR-NBL-MA-2010, il est en rémission partielle.
- § Un patient (1,7%), atteint de neuroblastome en sablier a localisation para-vertébrale abdominale classé stade III (selon la classification INSS), et de risque intermédiaire traité selon le protocole SMOP-NBL1, il est décédé durant la période du traitement adjuvant, suite à une progression de la maladie.
- § Un patient (1,7%), atteint de neuroblastome en sablier a localisation médiastinale postérieure classé stade IV (selon la classification INSS), et de haut risque traité selon le protocole HR-NBL-MA-2010, il a été perdu de vue durant la période de la chimiothérapie néo-adjuvante (après une progression de la maladie).
- § Un patient (1,7%), atteint de neuroblastome en sablier a localisation para-vertébrale abdominale classé stade IV (selon la classification INSS) et de haut risque, est décédé avant le début du traitement suite à une détresse respiratoire causée par la maladie avancée.

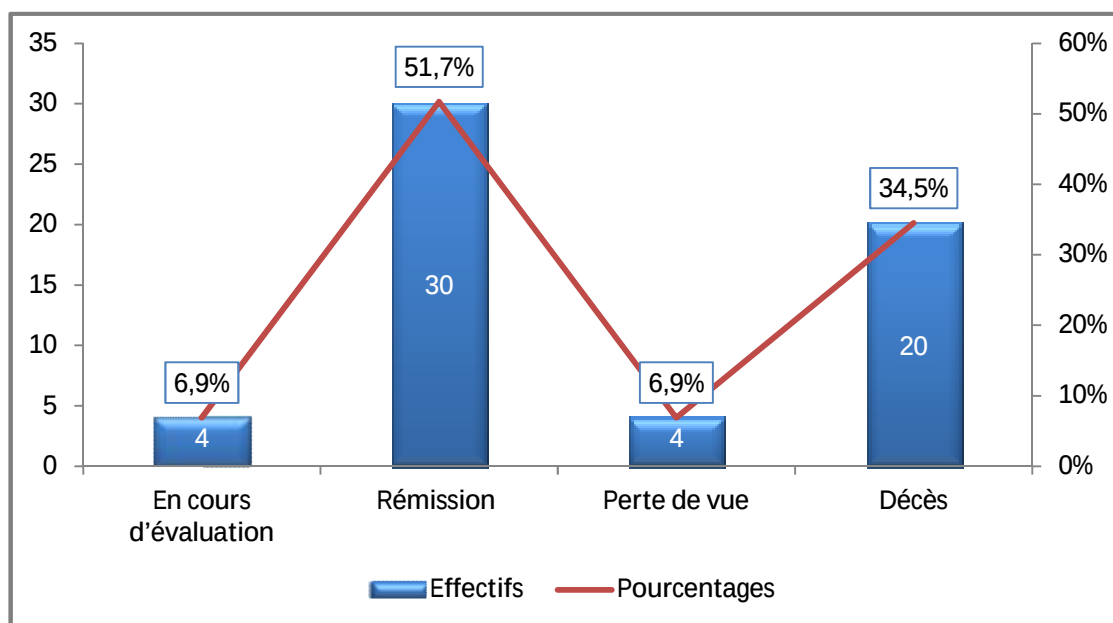
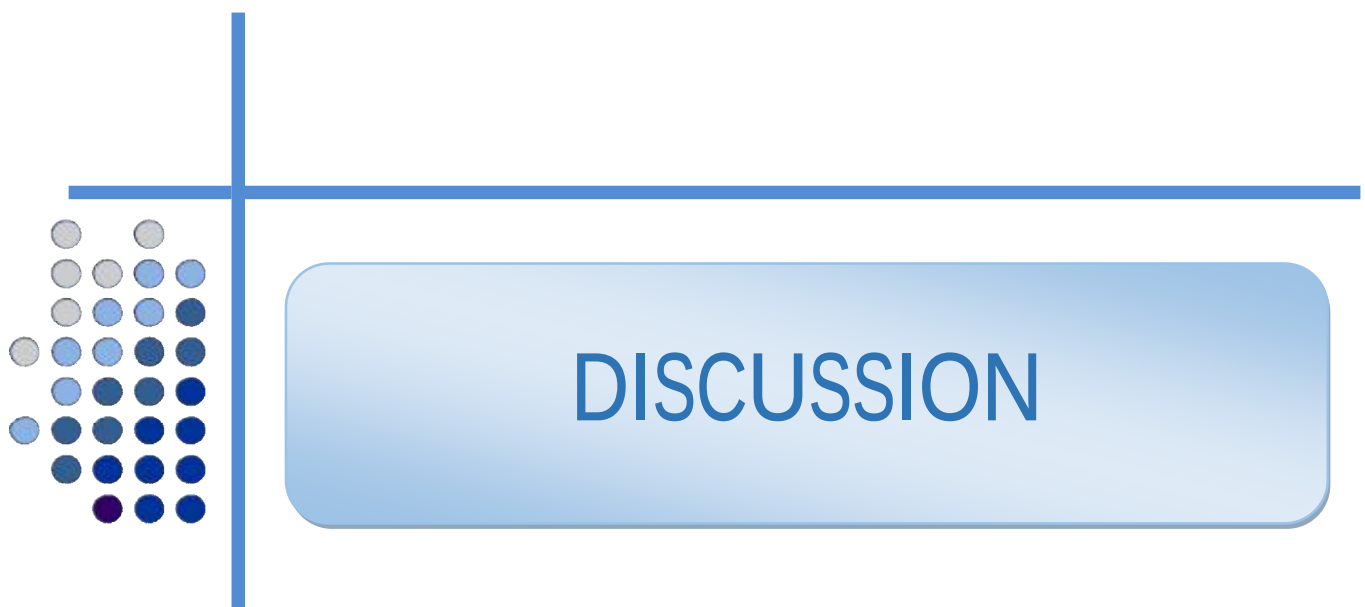


Figure 40: résultats globaux du traitement des neuroblastomes.





## I. EPIDEMIOLOGIE :

### 1.Fréquence :

Le neuroblastome représente la troisième cause des cancers chez l'enfant de moins de 15 ans, après la leucémie et les tumeurs du système nerveux central. Il représente 7 à 10% des tumeurs malignes dans cette tranche d'âge et il est responsable de 15% des décès par cancer [20-22]. La fréquence du neuroblastome dans les pays développés est relativement la plus élevée. Elle est rapportée en Suède dans 14,3% des cas, en Europe dans 7% des cas, et au Japon dans 7,6% des cas [24,26,29]. Dans les populations africaines et asiatiques les fréquences sont plus basses. Ceci peut être expliqué par une prévalence augmentée des autres cancers de l'enfant au sein de ces populations [23]. Au Maroc, le neuroblastome vient en quatrième position après les leucémies, les lymphomes et les néphroblastomes. Il représente près de 8% de l'activité de l'Unité d'Hémo-Oncologie pédiatrique de Rabat [23]. Dans notre expérience, le neuroblastome a représenté 10% des autres cancers de l'enfant.

### 2.Incidence :

L'incidence du neuroblastome semble uniforme à travers tous les pays du monde, tout du moins dans les pays industrialisés.

o À l'échelle européenne : plus de 1500 cas de neuroblastomes sont diagnostiqués chez l'enfant chaque année en Europe. En effet, son incidence est estimée à 10,9 cas par million d'enfants par an, variant d'une région à l'autre [24] :

ü Europe de l'est : 10 cas par million d'enfants.

ü Europe du nord : 9 cas par million d'enfants.

ü Europe du sud : 12,4 cas par million d'enfants.

ü Europe de l'ouest : 12 cas par million d'enfants.

ü Royaume uni : 9,1 cas par million d'enfants.

Tableau 16: fréquence du neuroblastome dans différents pays.

|                          | Pays            | Etudes/ Durée                      | Nombre des cas | Fréquence (%) |
|--------------------------|-----------------|------------------------------------|----------------|---------------|
| Amérique du nord /Europe | Europe          | C. Spix (1978-1997) [24]           | 355            | 7             |
|                          | USA             | (SEERS 2003) (1973-2000) [25]      |                | 7,2           |
|                          | Suède           | L. Jungman et al. (1983-2007) [26] |                | 14,3          |
| Afrique                  | Abidjan         | F. Traoré et al. [27]              |                | 3             |
|                          | Antananarivo    |                                    |                | 7,5           |
|                          | Bamako          |                                    |                | 3             |
|                          | Dakar           |                                    |                | 4             |
|                          | Lome            |                                    |                | 5             |
|                          | Lubumbashi      |                                    |                | 3             |
|                          | Ouagadougou     |                                    |                | 3             |
|                          | Alger           |                                    |                | 7             |
|                          | Rabat           |                                    |                | 10            |
|                          | Niger           | O. Ochicha et al. (2001-2010) [28] | 12             | 2,7           |
|                          | Madagascar      | C. Stiller (9 ans) [29]            | 8              | 1,4           |
|                          | Malawi          |                                    | 5              | 2,1           |
|                          | Niger, Ibadan   |                                    | 41             | 4,3           |
|                          | Tanzanie        |                                    | 1              | 0,4           |
|                          | Uganda, Kampala |                                    | 2              | 1,0           |
|                          | Zimbabwe        |                                    | 7              | 9,0           |
|                          | Sudan, Sudanic  |                                    | 4              | 1,8           |
|                          | Sudan, Arab     |                                    | 12             | 2,2           |
|                          | Tunisie         |                                    | 37             | 4,1           |
| Asie                     | Iraq            | C. Stiller (9 ans) [29]            | 115            | 4,8           |
|                          | Koweït          |                                    | 11             | 7,7           |
|                          | Inde            |                                    | 80             | 4,6           |
|                          | Bangladesh      |                                    | 4              | 0,3           |
|                          | Japan           |                                    | 260            | 7,6           |
|                          | Chine           |                                    | 132            | 3,8           |
|                          | Philippines     |                                    | 7              | 1,2           |
|                          | Thailand        |                                    | 61             | 5,6           |
|                          | Vietnam         |                                    | 3              | 1,3           |
|                          | Singapour       |                                    | 5              | 3,4           |
|                          | Indonésie       |                                    | 9              | 4,2           |
|                          | Notre série     | 2012-2016 (6 mois)                 | 58             | 10            |

- § En France : l'incidence annuelle du neuroblastome chez l'enfant est estimée à 13,9 cas par million, ce qui représente environ 130 à 150 nouveaux cas par an [30,31].
- § En Suède : l'incidence du neuroblastome selon une étude réalisée par L. Jungman et al, sur une durée de 24 ans, est de 10,3 cas par million d'enfants [26].
- o Aux Etats-Unis : environ 650 nouveaux cas de neuroblastomes sont diagnostiqués annuellement chez l'enfant [32]. L'incidence du neuroblastome est estimée à 10,2 par million d'enfants dont l'âge est inférieur à 15 ans [25].
- o Au Canada : on estime l'incidence annuelle du neuroblastome à 11,3 cas par million d'enfants, ce qui représente environ 292 nouveaux cas par an [21].
- o En Afrique : dans les pays en développement, les informations sont plus rares. Il y a peu de statistiques et peu de registres concernant le neuroblastome. L'incidence annuelle du neuroblastome au Niger est de 6 cas par million d'enfants. En Ouganda, Kampala, elle est estimée à 1,1 cas par million d'enfants [29]. En Egypte, l'incidence annuelle du neuroblastome est de 5,4 cas par million d'enfants et au Zimbabwe, 4 cas par million d'enfants [33]. Au Maroc l'incidence du neuroblastome n'a pas pu être calculée puisque les registres sont au cours de formation.
- o En Asie : l'incidence annuelle du neuroblastome varie selon plusieurs études [29,33], au :
- ü Japon : 12,5 cas par million d'enfants.
  - ü Thaïlande : 2,7 cas par million d'enfants.
  - ü Chine : 4,5 cas par million d'enfants.
  - ü Philippines : 1 cas par million d'enfants.
  - ü Singapour : 3,4 par million d'enfants.

- o En Amérique latine: l'incidence annuelle du neuroblastome rapportée dans les pays de l'Amérique latine est semblable à celle enregistrée dans certains pays asiatiques et africains, tel que :
  - § Au Mexique : l'incidence annuelle du neuroblastome est estimée à 3,8 cas par million d'enfants [34].
  - § En Argentine, l'incidence est estimée à 8,3 cas par million d'enfants [35].
  - § En Uruguay, l'incidence annuelle du neuroblastome chez l'enfant est estimée à 2,9 cas par million d'enfants [33].

L'incidence des neuroblastomes est variable, elle est plus augmentée dans les pays développés comme l'Europe, l'Amérique du nord et le Japon. Il est probable que l'incidence du neuroblastome dans les pays en voie de développement soit réellement inférieure à celle rapportée dans les pays développés. Néanmoins, cette variation doit être interprétée avec prudence, car les données dans les pays en voie de développement sont essentiellement hospitalières et font appel à des enquêtes limitées dans le temps, ne permettant pas de faire porter des conclusions épidémiologiques valides.

### 3. Age et sexe :

Le neuroblastome est la tumeur solide maligne de la petite enfance. Wilson et al, ont indiqué que les jeunes enfants dont l'âge est inférieur à 1 an ont une forte incidence du neuroblastome [36]. Dans l'étude réalisée aux Etats Unis, entre 1975-2000 basée sur SEER PROGRAM, le neuroblastome est survenu de façon prédominante au cours de la première année de vie, puis les taux d'incidence ont considérablement diminué pour devenir peu fréquents au-delà de la 10 ème année de vie [25]. Ceci est similaire aux résultats tirés des registres européens (1993-1997), du registre français (2000-2004) et de l'étude mexicaine (Figure 41) [24,34,37].

Les études menées au Danemark par H. Schroeder et al, et en Turquie par G. Aydin et al, ont rapporté une fréquence de 32% et de 21,8% respectivement chez les enfants âgés moins de 12 mois au moment du diagnostic [38,39]. Toutefois, dans la série de T. Hassan et al, réalisée en Egypte, l'âge de la majorité des patients au moment de diagnostic a été supérieur à un an (75,8%) [40]. Dans notre expérience, l'âge de la majorité des patients au moment du diagnostic se situe entre 1 an et 4 ans (39,6%). Ceci peut être attribué à la régression spontanée du neuroblastome dans le groupe d'âge plus jeune (<1 an), à l'absence de diagnostic dans les centres de soins de santé primaires, et à la non spécificité des symptômes, ce qui peut conduire à un retard de diagnostic (Tableau 17).

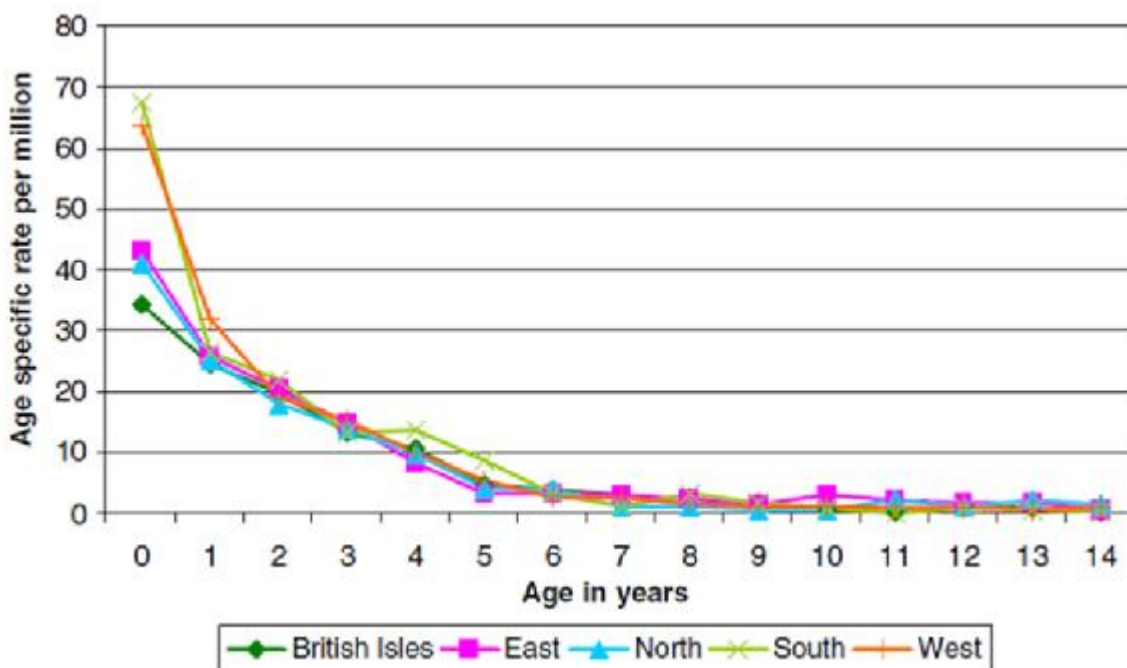


Figure 41: taux d'incidence du neuroblastome pour un million en 1988 à 1997 par âge et par région (Europe) [24].

Tableau 17: tableau récapitulatif de l'incidence du neuroblastome dans différents pays.

| Régions                          | Période d'étude | Fréquence d'âge en années (%) |      |      |       |
|----------------------------------|-----------------|-------------------------------|------|------|-------|
|                                  |                 | 0                             | 1-4  | 5-9  | 10-14 |
| Europe [24] :                    | 1993-1997       | 57,8                          | 19,4 | 2,6  | 1     |
| - Îles britanniques              |                 | 34,8                          | 15,4 | 2,4  | 0,5   |
| - Est                            |                 | 64,4                          | 21,4 | 2,7  | 1,6   |
| - Nord                           |                 | 33,7                          | 17,8 | 1,3  | 1,6   |
| - Sud                            |                 | 82,4                          | 17,7 | 3,2  | 0,7   |
| - Ouest                          |                 | 70,6                          | 21,4 | 2,9  | 0,9   |
| USA [25]                         | 1985-2000       | - -                           | 19,6 | 2,9  | 0,7   |
| France (Registre 2000-2004) [37] | 2000-2004       | 75,1                          | 21,6 | 4,4  | 1,3   |
| Danemark [38]                    | 1981-2000       | 42,6                          | 16,1 | 2,2  | - -   |
| Mexique [34]                     | 1996-2005       | 18,5                          | 5,4  | 1,1  | 0,2   |
| Notre série                      | 2012-2016       | 31                            | 39,6 | 25,8 | 3,4   |

Dans notre expérience, l'âge moyen des malades au moment du diagnostic est de 32 mois. Il est de 24 mois aux Etats-Unis, 19 mois aux Royaumes-Unies, 18 mois en Afrique du sud, 27 mois au Mexique et au Danemark, 30 mois en Egypte, 36 mois en Arabie Saoudite et 43 mois en Turquie [25,34,38,39,41-43]. Par ailleurs, différentes études ont rapporté une prédominance masculine du neuroblastome (sex-ratio variant entre 1,1 et 1,5), tandis qu'en Afrique du sud, une prédominance féminine marginale a été identifiée (Sex-ratio : 0,9) [43]. Dans notre étude, nous avons noté une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,8 (Tableau 18).

Tableau 18: âge moyen et sexe ratio du neuroblastome dans différents pays.

| ETUDE                | AGE MOYEN | SEX- RATIO |
|----------------------|-----------|------------|
| USA [25]             | 24 mois   | 1,2        |
| USA – Alabama [44]   | 22 mois   | 1,2        |
| Danemark [38]        | 27 mois   | 1,1        |
| Turquie [39]         | 43 mois   | 1,3        |
| Mexique [34]         | 27 mois   | 1,1        |
| Afrique du sud [43]  | 18 mois   | 0,9        |
| Arabie saoudite [41] | 36 mois   | 1,5        |
| Mali [27]            | 48 mois   | 2,1        |
| Notre série          | 32 mois   | 0,8        |

## II. ETIOLOGIES DU NEUROBLASTOME :

L'étiologie du neuroblastome n'est pas bien connue. Il a été souligné par l'étude de Shojaei et al, que cette tumeur survient de façon sporadique dans la majorité des cas, et que les neuroblastomes familiaux représentent seulement 1 à 2% des cas diagnostiqués [45]. Cependant, il y a un nombre considérable de cas de cancers distincts chez les membres de la famille des patients atteints de neuroblastome [45]. Dans l'étude de S. Juárez-Ocaña et al, aucun des 68 cas de la série n'a eu des antécédents familiaux de neuroblastome, mais 27,6% des cas ont eu une histoire familiale d'autres cancers [34]. Dans notre expérience, une histoire familiale de cancer n'a été notée que chez 8,6% des cas. A partir de ces données, nous pensons qu'il existe peut-être une susceptibilité génétique non spécifique pour le neuroblastome. Les associations entre neuroblastome et neurocristopathies, des syndromes malformatifs congénitaux de la crête neurale sont bien connues. Nous citerons aussi la maladie de Hirschsprung ou encore le syndrome congénital d'hypoventilation centrale. Ainsi, l'existence de neuroblastomes familiaux, même si cela reste rare et les taux de survenue du neuroblastome plus élevés en cas de syndromes congénitaux bien définis ont favorisé la recherche de gènes prédisposant au neuroblastome [46]. En 1972, la notion de facteurs de prédisposition au neuroblastome a été soulevée pour la première fois en proposant un modèle génétique d'apparition du neuroblastome [47]. Le modèle avancé a décrit que la survenue de deux mutations consécutives va favoriser l'initiation de la tumeur. Les personnes prédisposées au neuroblastome développent ainsi la maladie plus tôt et sous forme multiple.

Le premier gène de prédisposition au neuroblastome identifié fut PHOX2B (the transcription factor Paired-like Homeobox 2B), un facteur de transcription codé par le gène situé en 4p12 (le 12eme locus du bras cour du chromosome 4). PHOX2B joue un rôle clé au cours du développement du système nerveux autonome et des mutations de ce gène ont été retrouvées dans des cas familiaux et sporadiques de

syndromes congénitaux d'hypoventilation centrale. Des mutations de ce gène ont ainsi été recherchées dans des cas de neuroblastome. Les résultats ont montré que des mutations germinales dans le locus de PHOX2B prédisposent au neuroblastome dans des formes familiales (dans 6% des cas) [48]. Et dans de rares cas sporadiques (entre 2 et 4% des cas) [48,50]. Cependant, la faible pénétrance et la fréquence limitée de ces mutations dans les cas familiaux et sporadiques suggèrent le rôle d'autres gènes de prédisposition.

Plus récemment, une seconde altération génétique en rapport avec l'initiation du neuroblastome a été identifiée. Elle concerne un gène situé en 2p23, codant pour ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), un récepteur à Tyrosine Kinase (TK). Le rôle oncogénique de cette protéine a été identifié dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (ALCL). 50 à 60% des cas d'ALCL sont associés à la translocation chromosomique t(2;5)(p23;q35), générant un gène hybride formé du domaine intracellulaire (comprenant le domaine TK) de ALK et la région cytoplasmique de la nucléophosmine (NPM) [51]. S'en suit, l'expression d'une protéine de fusion NPM-ALK, possédant une activité TK constitutive. Il a été démontré que cette protéine avait un pouvoir transformant sur des cellules hématopoïétiques in vitro et induisait la formation de tumeurs in vivo [52]. D'autres protéines de fusion impliquant ALK ont ensuite été associées à l'initiation de différents cancers. Concernant le neuroblastome, des altérations de ALK de type mutations ou amplifications ont été mises en relation avec l'initiation de la maladie [53-56]. Des mutations localisées exclusivement dans le domaine TK, conduisant à l'activation constitutive de la protéine ont été retrouvées dans 80% des cas familiaux de neuroblastome ainsi que dans environ 10% des cas sporadiques [59-57].

Il faut noter que la pénétrance des altérations génétiques citées précédemment est incomplète dans les histoires familiales de neuroblastome. Même si la quasi-totalité des cas familiaux de neuroblastome peut être corrélée à des mutations de ALK ou PHOX2B, ces altérations ne sont retrouvées que peu fréquemment dans les cas sporadiques. Il semble donc que d'autres variations



génétiques provoquent l'initiation de la maladie. Des variations de type SNP (Single Nucleotide Polymorphism) dans les gènes FLJ22536 et BARD-1 ont été associées récemment à une survenue plus fréquente de neuroblastome mais ces altérations génétiques restent à définir plus précisément [58,59]. Ces données suggèrent également, comme récapitulé à la figure (42), que la susceptibilité au neuroblastome est régie par l'apparition d'altérations génétiques associée à l'exposition à des agents environnementaux [46].

Un certain nombre d'études épidémiologiques se sont intéressées à l'influence de multiples facteurs environnementaux sur le développement du neuroblastome. Certaines études ont soulevé la présence de malformations congénitales ou l'exposition à des médicaments durant la grossesse comme facteurs de risque accru du neuroblastome [60-62]. En revanche, à ce jour, aucune étude n'a pu définir l'association formelle entre la survenue du neuroblastome et l'un de ces facteurs suspectés, cités précédemment.

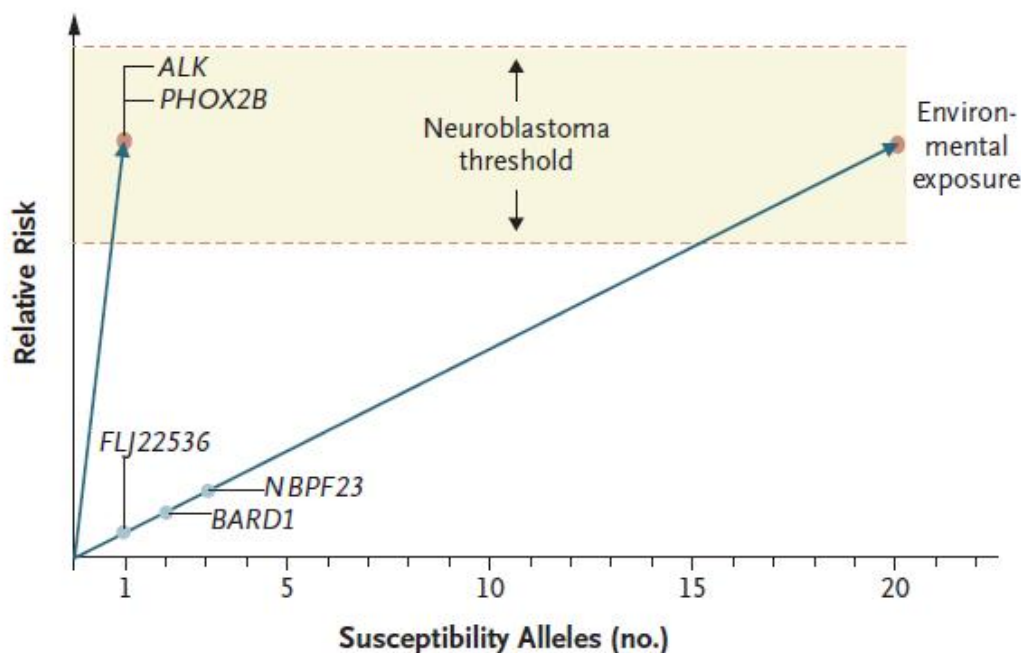


**Figure 42:** modèle génétique de susceptibilité au neuroblastome [46].

L'axe y représente le risque relatif de développer un neuroblastome et l'axe x le nombre d'allèles liés à une susceptibilité au neuroblastome. Le seuil génétique de développement de la maladie (genetic threshold) (choisi arbitrairement) est certainement modifié par l'exposition environnementale [46].

### III. DÉPISTAGE DU NEUROBLASTOME :

D'abord extensivement développé dès les années 1970 au Japon, avec un début des résultats paraissant encourageants, le dépistage du neuroblastome basé sur la recherche d'une sécrétion urinaire de catécholamines chez le nourrisson de moins de 1 an s'est progressivement étendu en Europe et en Amérique du Nord. Avec le recul, toutes ces expériences convergent pour conclure qu'on augmente de façon significative le nombre de neuroblastomes détectés chez l'enfant de moins de 1 an. Mais il s'agit de formes volontiers de petite taille, d'histologie favorable et de biologie favorable dont la plupart auraient disparu spontanément ou n'auraient jamais évolué. Par contre, il n'y a pas de réduction de l'incidence des formes graves des tumeurs diagnostiquées après l'âge de 1 an, et pas non plus de diminution de la mortalité par neuroblastome. Ainsi, en augmentant de 50% l'incidence des neuroblastomes du premier âge par un « sur-diagnostic » avant 1 an, on augmente la morbidité et la mortalité potentielles dues à des traitements qui n'auraient pas toujours été nécessaires. Le dépistage à l'âge de 1 an donne des résultats identiques et n'apparaît pas plus utile pour les patients [63].

## IV. PRESENTATION CLINIQUE :

### 1. Circonstances de découverte :

Le neuroblastome est une tumeur caractérisée par son ubiquité, les manifestations cliniques sont très variables en rapport avec la tumeur primitive, les signes généraux ou en rapport avec des métastases et éventuellement un syndrome paranéoplasique. Le neuroblastome prend naissance au niveau du système nerveux sympathique, le plus souvent au niveau surrénalien. Les formes localisées sont habituellement asymptomatiques, parfois de découverte fortuite [63,64].

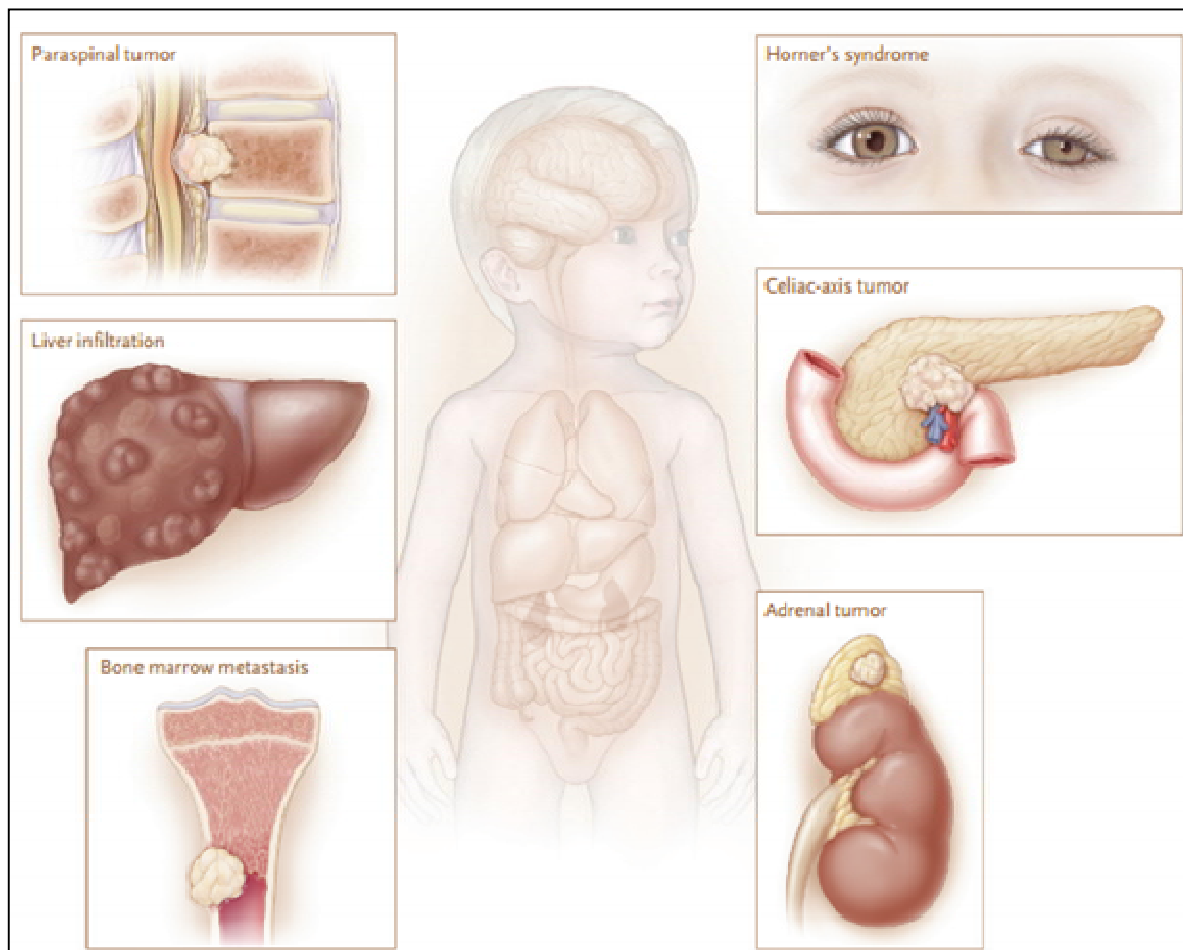


**Figure 43:** présentations cliniques du neuroblastome [45].

### 1.1. Découverte fortuite :

Elle se voit souvent lorsque l'environnement de l'enfant permet un accès facile aux soins. Le diagnostic suppose que le praticien aura été attentif à son malade et aura pratiqué les explorations nécessaires au diagnostic, ou parce que la tumeur aura été objectivée en anté-natal lors d'une échographie obstétricale [65]. Dans notre étude aucun patient n'a été découvert fortuitement.

### 1.2. Découverte non spécifique :

#### 1.2.1. Signes généraux :

Les signes généraux peuvent survenir au premier plan et traduire une maladie agressive [64] (tableau 19). Les signes généraux Comprennent :

- Une fièvre, variable, non spécifique, parfois prolongée, correspondant à l'hypermétabolisme généré par la tumeur et/ou à l'apparition, fréquente, de zones nécrotiques intra-tumorales [65]. La fièvre est un signe d'appel clinique dans 30,4 à 62,1% des cas selon les séries [40,41,66,67]. Dans notre étude, la fièvre a été un motif de consultation dans 41,3% des cas.
- Une pâleur, une léthargie et/ou une irritabilité traduisant l'installation d'un syndrome anémique. La pâleur est un signe d'appel clinique dans 25 à 58,7% des cas selon les séries [40,41,67]. Dans notre expérience la pâleur a été un motif de consultation dans 3,4% des cas.
- Une altération de l'état général (AEG), principalement présente dans les formes métastatiques. Elle a été notée dans 12,1 à 41,3% des cas selon les séries [40,41,66,67]. Dans notre étude, l'AEG a été un motif de consultation dans 34,4% des cas.

### 1.2.2. Douleurs abdominales :

Les douleurs abdominales représentent un motif de consultation dans 15,2 à 52,2% des cas selon les séries [40,66-70]. Dans notre étude, 10,3% des cas ont consulté pour des douleurs abdominales.

### 1.2.3. Symptômes respiratoires :

Il est à type d'infection respiratoire et de dyspnée. Il est le plus souvent l'apanage de neuroblastome à localisation thoracique haute [65]. L'infection et la détresse respiratoire ont été un motif de consultation dans 13 à 64% des cas et dans 10,3 à 15% des cas respectivement selon les séries [66,69,76-78]. Dans notre expérience, elles ont été notées dans 3,4 et 5,1% des cas respectivement.

### 1.2.4. Symptômes urinaires :

Il s'agit de dysurie, pollakiurie ou de rétention aigue d'urine. Ceci est fortement évocateur de la localisation pelvienne du neuroblastome [65]. La rétention aigue d'urine a été un signe d'appel clinique des neuroblastomes à localisation pelvienne dans 2,2 à 9,1% des cas selon les études [40,66,67]. Dans notre expérience, elle a été un motif de consultation dans 1,7% des cas.

### 1.2.5. Constipation :

La constipation est le plus souvent l'apanage de neuroblastome à localisation pelvienne [65]. Elle a été notée dans 4,6 à 34% des cas selon les séries [40,66,67]. Dans notre expérience, elle a été rapportée dans 5,1% des cas.

### 1.2.6. Signes fonctionnels en rapport avec une compression médullaire :

Ils sont souvent témoin d'un neuroblastome a développement intrarachidien « sablier ». Ils sont à type de faiblesse des membres inférieurs et de dysfonction sphinctérienne [65]. La faiblesse des membres inférieurs a été un motif de

consultation dans 2,2 à 58% des cas selon les séries [40,66,67,83]. La boiterie a été un motif de consultation dans 2,2 à 20,7% des cas selon les études [66,67]. La dysfonction sphinctérienne a été un signe d'appel clinique dans 3,4 à 44% des cas selon les séries [66,81]. Dans notre expérience, la faiblesse des membres inférieurs, la boiterie, et la dysfonction sphinctérienne ont été un signe d'appel clinique dans 6,9%,12% et 5,1% des cas respectivement (tableau 20).

Tableau 19: fréquence des signes généraux du neuroblastome selon les séries.

| Auteurs                | Fièvre | Pâleur | Perte de poids |
|------------------------|--------|--------|----------------|
| Al-Mulhim et al,       | 40%    | 25%    | 35%            |
| T. Hassan et al, [40]  | 45,50% | 57,60% | 12,10%         |
| B. Keikhaei et al,     | 62,10% |        | 37,90%         |
| S. Aldaqal et al, [67] | 30,40% | 58,70% | 41,30%         |
| Notre série            | 41,30% | 3,40%  | 34,40%         |

## 2. Symptomatologie clinique :

### 2.1 *Symptômes en rapport avec la localisation de la tumeur primitive :*

Le neuroblastome peut se développer à tout point du système nerveux sympathique [71]. Ainsi, sa topographie varie de la première vertèbre cervicale à la dernière sacrée. Au niveau thoracique, il est localisé dans la région postérolatérale, au niveau de la gouttière costo-vertébrale, et s'étend volontiers dans les espaces intercostaux et dans le canal rachidien par les trous de conjugaison (tumeur en « sablier »). À l'étage abdominal, on le retrouve dans la région supra-rénale, développé aux dépens de la surrénale, ou la région médiane (para-vertébrale). Les signes cliniques sont extrêmement variables en fonction de la localisation, de la taille, et de l'existence des métastatiques [72]. Dans 40% des cas, le neuroblastome est localisé [73] (tableau 21) (figure 34).

a. Au niveau de l'abdomen : c'est la tumeur primitive la plus fréquente (2/3 des cas). Elle peut se localiser au niveau du sympathique rétro-péritonéal ou au

niveau de la surrénale. Ces neuroblastomes sont longtemps latents du fait de leur développement postérieur. Les signes cliniques révélateurs sont en général une masse abdominale fixée en profondeur, ferme, dure, irrégulière, parfois accompagnée d'une distension abdominale ou de signe de compression digestive [74,65]. La masse abdominale peut représenter la première manifestation clinique de la maladie. C'est un motif de consultation dans 55 à 97,8% des cas selon les séries [40,41,67,68]. Dans notre expérience, la masse abdominale a été notée dans 50% des cas.

b. Au niveau du thorax : cette localisation représente 15 à 20% des cas, la tumeur siège dans le médiastin postérieur et elle est la cause de presque toutes les tumeurs du médiastin postérieur chez l'enfant [65]. Une atteinte thoracique peut être l'origine d'une dyspnée, une dysphagie, des complications infectieuses pulmonaires ou une compression lymphatique. Parfois, les signes révélateurs sont découverts de façon fortuite sur une radiographie thoracique [66,69,76-78]. Dans notre étude, la localisation médiastinale postérieure a été rapportée dans 15,5% des cas.

c. Au niveau cervical : cette localisation représente 5% des cas, la tumeur primitive est évidente le plus souvent sur le plan clinique, avec des signes de compression francs et parfois alarmants [65]. Il s'agit habituellement d'une masse parfois associée à un syndrome de Claude Bernard Horner (ptosis, myosis, enophtalmie), une hétérochromie irienne ou une anisocorie [64]. Dans notre étude, la localisation cervicale a été notée dans 5,1% des cas.

d. Au niveau pelvien : cette localisation représente 5% des cas, la tumeur primitive est profonde et ne se manifeste que par des signes de compression des organes de voisinage (constipation, rétention aigue d'urines) [40,65-67]. Dans notre série, la localisation pelvienne a été notée dans 8,6% des cas.

e. Une tumeur para-rachidienne à développement intra-rachidien dit « en sablier » peut provoquer une compression médullaire, à n'importe quel niveau (dans

40% des cas de localisation thoracique) [65]. Les signes cliniques en rapport avec une compression médullaire comportent un ensemble très polymorphe de symptômes incluant une douleur radiculaire ou neuropathique, des douleurs dorsales, une régression motrice, des troubles de la marche, la faiblesse d'un membre ou sa paralysie (incluant une monoplégie ou une paraplégie), une cyphoscoliose, un trouble sphinctérien (vésical et/ou anal) et des signes sensoriels dont la douleur [77,78]. Les manifestations cliniques d'un neuroblastome à développement intra-rachidien « sablier » sont difficiles à identifier, et précisément chez les enfants avant l'âge de l'acquisition de la marche et de la propreté. Et c'est la raison pour laquelle elles doivent être systématiquement recherchées [40,66,67,79,81] (Tableau 20). Dans notre expérience, le neuroblastome en sablier a été rapporté dans 15,5% des cas.

Le neuroblastome peut être mixte avec des localisations cervico-thoraciques ou thoraco-abdominales, de même que certaines tumeurs primitives peuvent être multifocales ou ne pas être retrouvées. Dans notre expérience, une double localisation du neuroblastome a été notée dans 12% des cas.

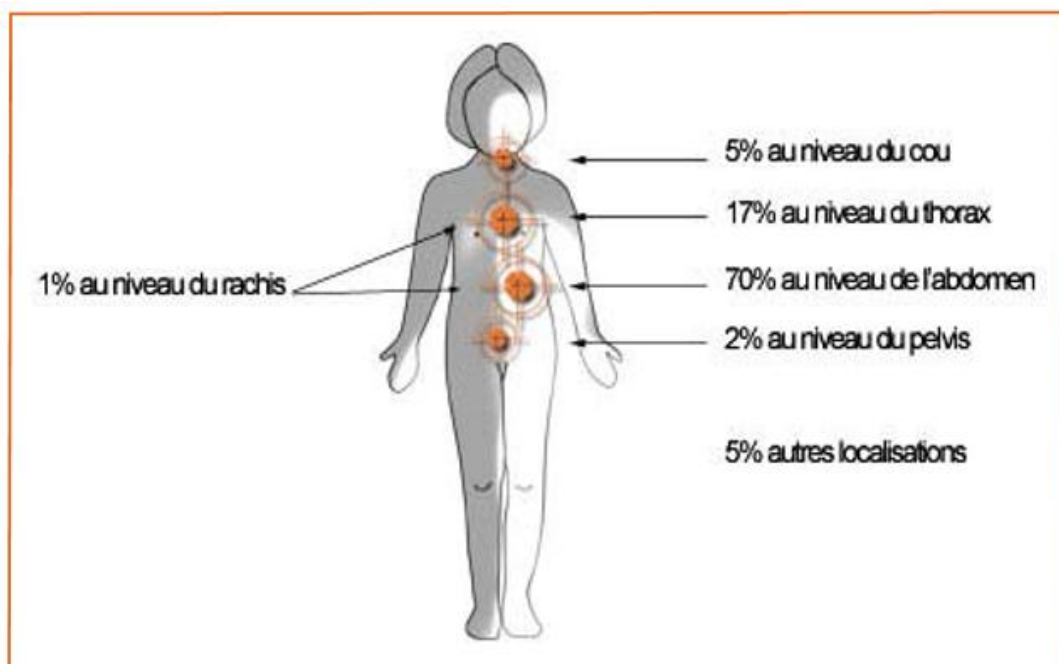


**Figure 44:** fréquence des localisations primitives du neuroblastome [75].



Tableau 20: signes cliniques en rapport avec la compression médullaire.

|                  | Faiblesse des membres inférieurs | Boiterie | Douleurs neurogènes | Dysfonction sphinctérienne |
|------------------|----------------------------------|----------|---------------------|----------------------------|
| T. Hassan [40]   | 30,3%                            | -        | -                   | -                          |
| B. Keikhaei [66] | 19,5%                            | 20,7%    | 13,8%               | 3,4%                       |
| S. Aldaqaal [67] | 2.2%                             | 2.2%     | -                   | -                          |
| T. Simon [81]    | 58.0%                            | -        | 56.0%               | 44.0%                      |
| Notre série      | 6.9%                             | 12.0%    | -                   | 5.1%                       |

Tableau 21: fréquences des localisations du neuroblastome selon les séries.

|                          | Nombre de patients | Localisations |            |             |            |            |         |        |
|--------------------------|--------------------|---------------|------------|-------------|------------|------------|---------|--------|
|                          |                    | abdominales   | surrénales | thoraciques | cervicales | pelviennes | sablier | autres |
| M. Cohen et al, [97]     | -                  | 60%           | 32%        | 15%         | 5%         | 2%         | -       | 1%     |
| Andan et al, [63]        | 173                | 70%           | -          | 17%         | 5%         | 2%         | 1%      | -      |
| Juárez-Ocaña et al, [34] | 58                 | 63,9%         | 34,5%      | 10,3%       | 12,1%      | 10,3%      | -       | -      |
| G. Aydın et al, [39]     | 462                | 72,2%         | -          | 14,9%       | 3,2%       | 3,8%       | -       | 5,9%   |
| Al-Mulhim et al, [41]    | -                  | -             | 55%        | 10%         | 5%         | 5%         | 5%      | 5%     |
| Notre série              | 58                 | 58,6%         | 39,6%      | 19%         | 5,1%       | 10,3%      | 12%     | -      |

## 2.2. Signes cliniques en rapport avec les métastases :

Les neuroblastomes sont métastatiques dans 50 à 80% des cas au moment du diagnostic selon les séries [27,34,39,73,82]. Dans notre expérience, le neuroblastome a été métastatique au moment du diagnostic dans 55,1% des cas. Les métastases du neuroblastome peuvent emprunter les voies lymphatiques ou être hématogènes. Elles peuvent siéger fréquemment au niveau de la moelle osseuse, de l'os ou le foie [64].

- a. Les métastases médullaires au moment de diagnostic ont été notées dans 20 à 70% des cas [39,75,83,84]. Dans notre série, les métastases médullaires ont été présentes dans 34,5% des cas.
- b. Les métastases osseuses au diagnostic sont rapportées dans 28,1 à 84% des cas [39,75,83,84]. Dans notre expérience, elles ont été notées dans 31% des cas. Les localisations osseuses métastatiques donnent lieu à des douleurs souvent insomniantes et/ou une boiterie [64]. Chez le nourrisson, elles peuvent s'exprimer par une irritabilité. La douleur osseuse et la boiterie ont été un motif de consultation dans 25,3 à 36,4% et dans 2,2 à 25% des cas selon les séries respectivement [40,66,67,74]. Dans notre expérience, la douleur osseuse et la boiterie ont été révélatrices de métastases osseuses dans 13,8 et 12% des cas respectivement.
- c. Les métastases hépatiques sont surtout observées chez le nouveau-né. Elles s'expriment habituellement par une hépatomégalie monstrueuse pouvant être à l'origine d'une compression digestive ou détresse respiratoire avec compression du système cave menaçant le pronostic vital [64]. Les métastases hépatiques ont été rapportées dans 7 à 30% des cas [39,83,84]. Dans notre étude, elles ont été notées dans 13,8% des cas (figure 45)



Figure 45: syndrome de Pepper [75].

*Une fille de 6 semaines, avec une hépatomégalie massive et atteinte surrénalienne bilatérale primaire occasionnant chez elle une distension abdominale.*

- d. Les métastases ganglionnaires peuvent se voir sous formes d'adénopathies en particulier sus-calviculaires, dont la nature peut être déterminée par une ponction cytologique en cas de doute [63]. L'atteinte ganglionnaire est un signe d'appel clinique dans 25,8 à 68% des cas [39,75,83,84]. Dans notre expérience, elle est objective dans 20,6% des cas.
- e. Les métastases orbitaires s'expriment habituellement par un hématome périorbitaire (syndrome de Hutchinson). On peut observer également une exophtalmie, une masse supra-orbitaire, un œdème des paupières et des conjonctives ou un ptosis [64]. Le syndrome de Hutchinson représente un motif de consultation dans 2,2 à 42,2% des cas selon les séries [40,41,66,67]. Dans notre étude, ce syndrome a été un signe d'appel clinique dans 10,3% des cas (figure 46).



Figure 46: syndrome de Hutchinson [75].

- f. Les métastases cutanées s'expriment sous forme de nodules sous cutanés enchâssés dans le derme parfois de couleur bleutée [63]. Les métastases cutanées sont rapportées dans 4 à 12% des cas [39,75,83]. Dans notre étude, les nodules sous cutanés sont notés dans 3,4% des cas (figure 47).
- g. Les métastases pulmonaires sont présentes au moment du diagnostic dans 1 à 11% [39, 83,84]. Dans notre étude, elles ont été notées dans 5,1% des cas.
- h. Les métastases cérébrales sont rares. Elles s'expriment sous forme d'un œdème papillaire, une hémorragie rétinienne, une atrophie optique ou un strabisme [64]. Dans notre série, elles ont été notées dans 8,6% des cas.



Figure 47: nodule sous cutané bleuté [75].

*Métastases sous cutanées chez un nouveau-né avec un neuroblastome stade 4S.*

### 2.3. Symptomatologie en rapport avec le syndrome paranéoplasique :

Ils sont souvent déconcertants et doivent faire appel au savoir-faire du clinicien afin de trouver un lien avec le neuroblastome.

- a. Une hypertension artérielle, avec accès de pâleur et sueurs, témoigne le plus souvent de la compression d'une artère rénale plutôt que de la sécrétion intense de catécholamines. Ce symptôme nécessite une surveillance attentive en cas de tumeur abdominale et ce, d'autant plus que les enfants sont petits [64]. Dans notre expérience, l'hypertension artérielle a été notée dans 22,4% des cas.
- b. Le syndrome WDHA (watery diarrhoea-hypokaliema-achlorhydria) ou syndrome de Kerner-Morisson se traduit par des diarrhées prolongées, avec une déshydratation et des pertes en potassium dues à la sécrétion du

vasoactive intestinal peptide (VIP) par la tumeur [64]. Une diarrhée liquidienne a été rapportée dans 5 à 9,1% des cas [40,41,66]. Dans notre étude, la diarrhée liquidienne a été un signe d'appel clinique dans 6,8% des cas.

- c. Le syndrome d'opsomyoclonique, comportant des épisodes de mouvements oculaires anarchiques et des mouvements incontrôlés du tronc et des membres, avec souvent présence de troubles cognitifs ainsi qu'un retard psychomoteur. Ce syndrome, parfois sensible aux corticoïdes, peut précéder de plusieurs mois la découverte du neuroblastome puis régresser lentement après l'ablation tumorale [63]. Dans certains cas, le retard mental persiste malgré l'ablation tumorale [64]. Le syndrome opsoniomyoclonique est rapporté dans 1,1 à 6,1% des cas [40,41,66]. Dans notre expérience, il a été noté dans 1,7% des cas.

## V. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Cette étape doit être le fruit d'une collaboration multidisciplinaire qui aboutira à la réalisation des examens nécessaires et suffisants où les données de l'imagerie, de la biologie, voire même de l'histologie constitueront l'essentiel de l'arsenal paraclinique [65,73].

### 1. Délai entre le début de la symptomatologie et l'hospitalisation :

C'est le temps écoulé entre le début de la symptomatologie et la date d'hospitalisation. Cette durée est variable allant de 19 jours à 3 mois selon les séries [27,34,43,73]. Dans notre expérience, le délai moyen d'évolution avant la consultation a été de 2 mois, et le diagnostic évoqué initialement a été erroné dans 3,4% des cas. Le retard diagnostique des neuroblastomes soulève peut-être le manque de sensibilisation continue des médecins généralistes de la probabilité de ce cancer, de l'absence d'utilisation de l'échographie dans le monde rural et aussi de la sous-estimation des patients de la symptomatologie initiale [65].

### 2. Diagnostic :

#### 2.1. Anomalies radiologiques :

L'imagerie a un rôle fondamental dans le diagnostic du neuroblastome. Elle permet de localiser la tumeur primitive et son extension loco-régionale. Elle permet aussi de fournir au chirurgien les informations utiles lui permettant de juger de l'opérabilité. Enfin, elle oriente la cytoponction ou la biopsie à l'aiguille notamment si la tumeur est d'emblée inopérable ou déjà métastatique [65].

### 2.1.1. Radiologie conventionnelle :

#### 2.1.1.1. Radiographie de thorax :

Elle est le premier examen réalisé en cas de point d'appel thoracique. En présence d'un élargissement médiastinal, l'analyse sémiologique permet d'identifier et de localiser la masse, qui siège typiquement dans le médiastin postérieur (figure 48). La radiographie thoracique a objectivé une localisation médiastinale postérieur du neuroblastome dans 98,4 à 100% des cas selon les séries [80,85,86]. Dans notre expérience, cet examen a mis en évidence une localisation postérieure chez tous les patients ayant un neuroblastome médiastinal. Ceci se traduit à la radiographie thoracique par une opacité de tonalité hydrique contenant des calcifications fines et irrégulières.

Par ailleurs, cet examen peut également s'avérer utile dans la détection des anomalies vertébrales [87,88]. Assurément, elle peut objectiver un élargissement d'un espace inter-pédiculaire sur le rachis évocateur d'une extension en sablier ou un tassement vertébral. La radiographie du thorax peut objectiver aussi des atteintes osseuses ostéolytiques sous forme d'un amincissement des arcs postérieurs des côtes, ou encore des métastases pulmonaires qui sont exceptionnelles lors du diagnostic. Les signes d'extension osseuses ont été soulevés dans 29,6 à 36,6% des cas selon les séries [80,85]. Dans notre expérience, ils ont été objectivés par une radiographie thoracique dans 1,7% des cas. Cet examen montre parfois, en cas d'un neuroblastome abdominal étendu à l'espace infra-médiastinal postérieur, le déplacement d'une ligne para-médiastinale (syndrome de l'iceberg) [87,88].

#### 2.1.1.2. Radio du squelette :

La radiographie conventionnelle du squelette, permet d'identifier des métastases osseuses, localisées soit au long des os longs, de la colonne vertébrale, des côtes ou du crâne [89]. Les lésions sont habituellement destructrices, et parfois,



ayant une masse de tissus mous associée (Figure 49) [89]. Les métastases osseuses ont été identifiées dans 7,4 à 67,4% des cas selon les séries [80,89]. Dans notre étude, la radiographie du squelette a soulevé une anomalie dans 1,7% des cas. Elle n'a pas été demandée systématiquement car tous les patients bénéficient d'une scintigraphie osseuse.

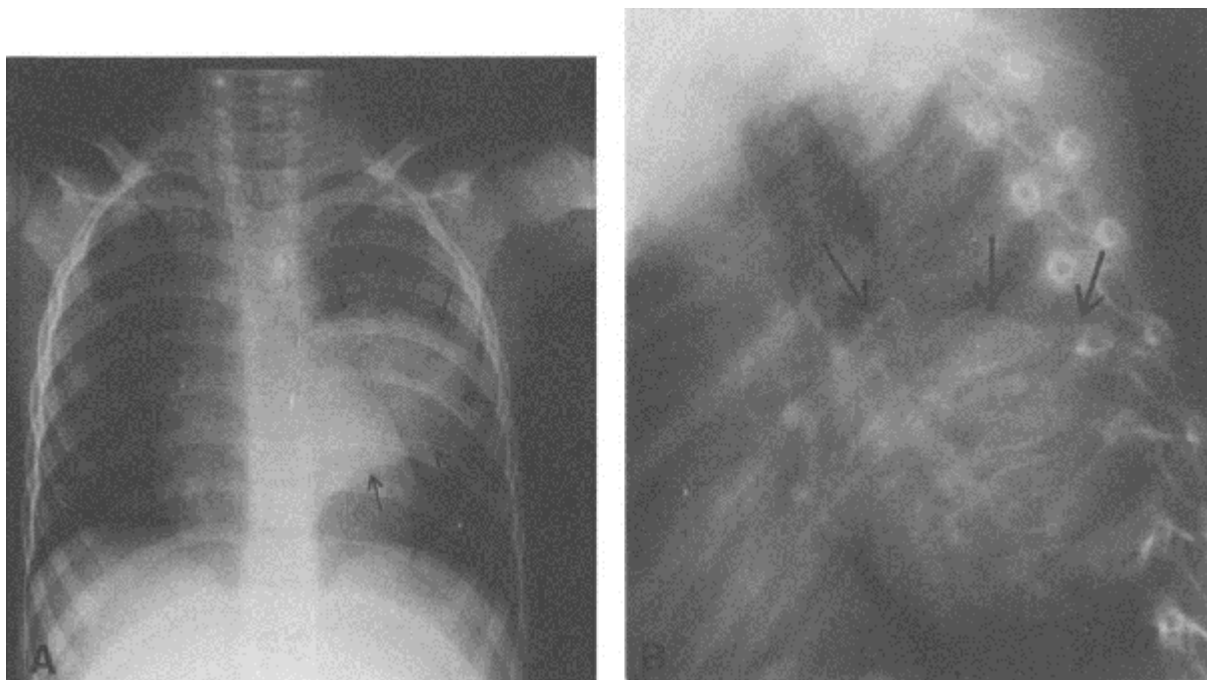


Figure 48: radiographie de thorax montrant une masse médiastinale à localisation postérieure [89].

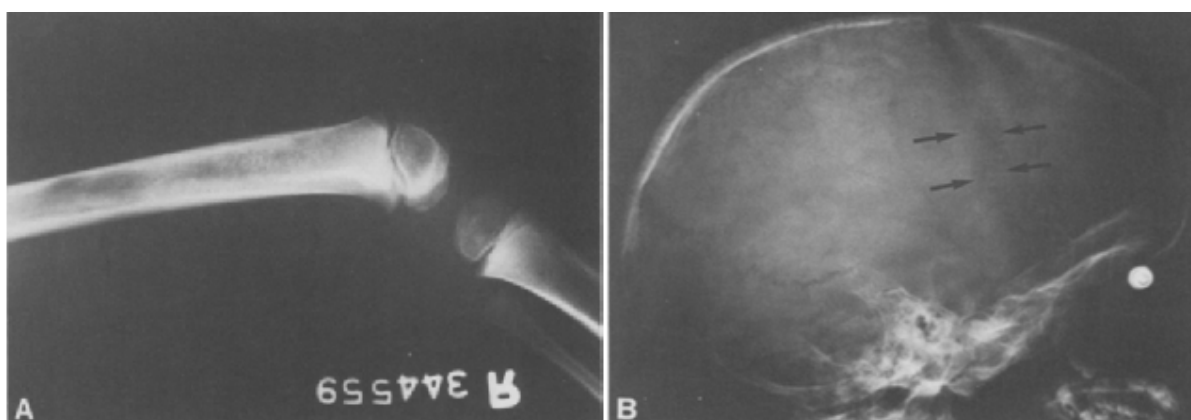


Figure 49: radiographie du squelette montrant métastases au niveau des os long (A) et disjonction des sutures du crane (B) [89].

### 2.1.1.3. Abdomen sans préparation

Il n'est pas indispensable au diagnostic. Lorsqu'il est réalisé, il peut objectiver une opacité refoulant les clartés digestives et contenant de fines calcifications punctiformes. Il peut montrer des modifications osseuses liées aux extensions intra-rachidiennes et foraminales (amincissement des arcs postérieurs des côtes, érosion des pédicules, élargissement des distances interpédiculaires, scalloping vertébral) (figure 50) [88,89].

### 2.1.2. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale, anodine et fiable, est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. Elle offre l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Son caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours du traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie. Pour les neuroblastomes abdomino-pelviens, l'échographie morphologique en temps réel peut être complétée par les techniques doppler pour l'évaluation des rapports vasculaires. Les neuroblastomes se présentent en règle sous la forme de masses tissulaires échogènes contenant parfois des zones punctiformes hyperéchogènes plus ou moins atténuantes liées aux calcifications. L'existence de plages liquidiennes de nécrose tumorale est possible. L'échographie garde la primauté pour l'étude des localisations hépatiques [83,91]. Cet examen a mis en évidence une localisation abdominale du neuroblastome dans 91 à 99,4% des cas selon les séries [86,92]. Dans notre expérience, elle a objectivé une tumeur primitive abdominale dans 77,5% des cas (tableau 22) (figure 51,52).



Figure 50: abdomen sans préparation démontrant des calcifications déchiquetées [86].

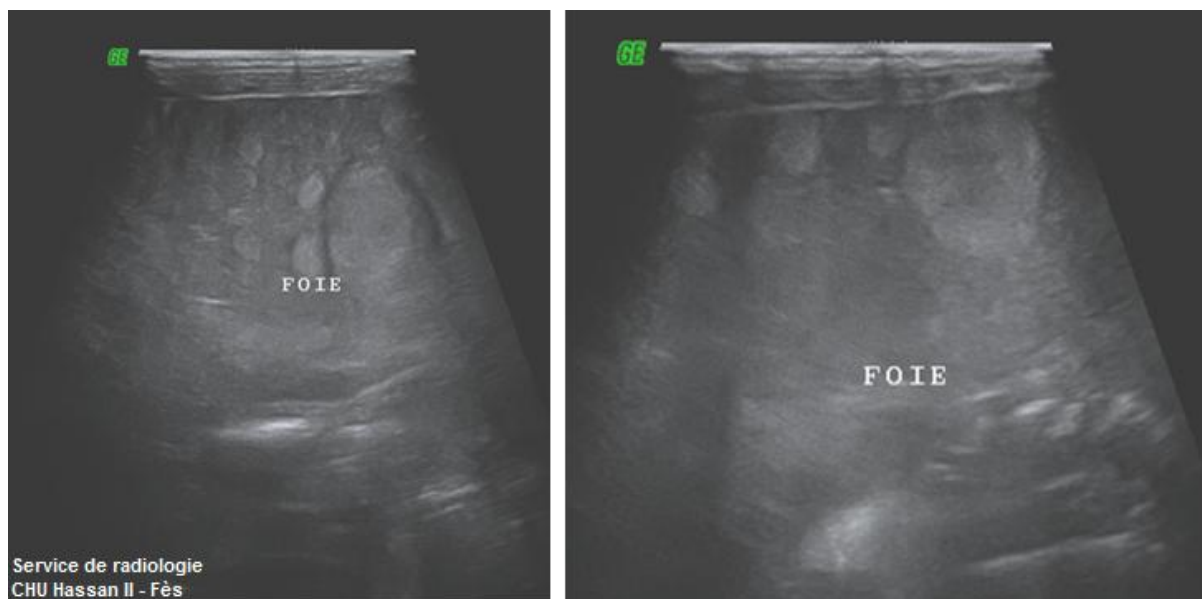


Figure 51: échographie abdominale objectivant un foie hétérogène multi-nodulaire chez un nourrisson de 09 mois atteint de syndrome de Pepper.

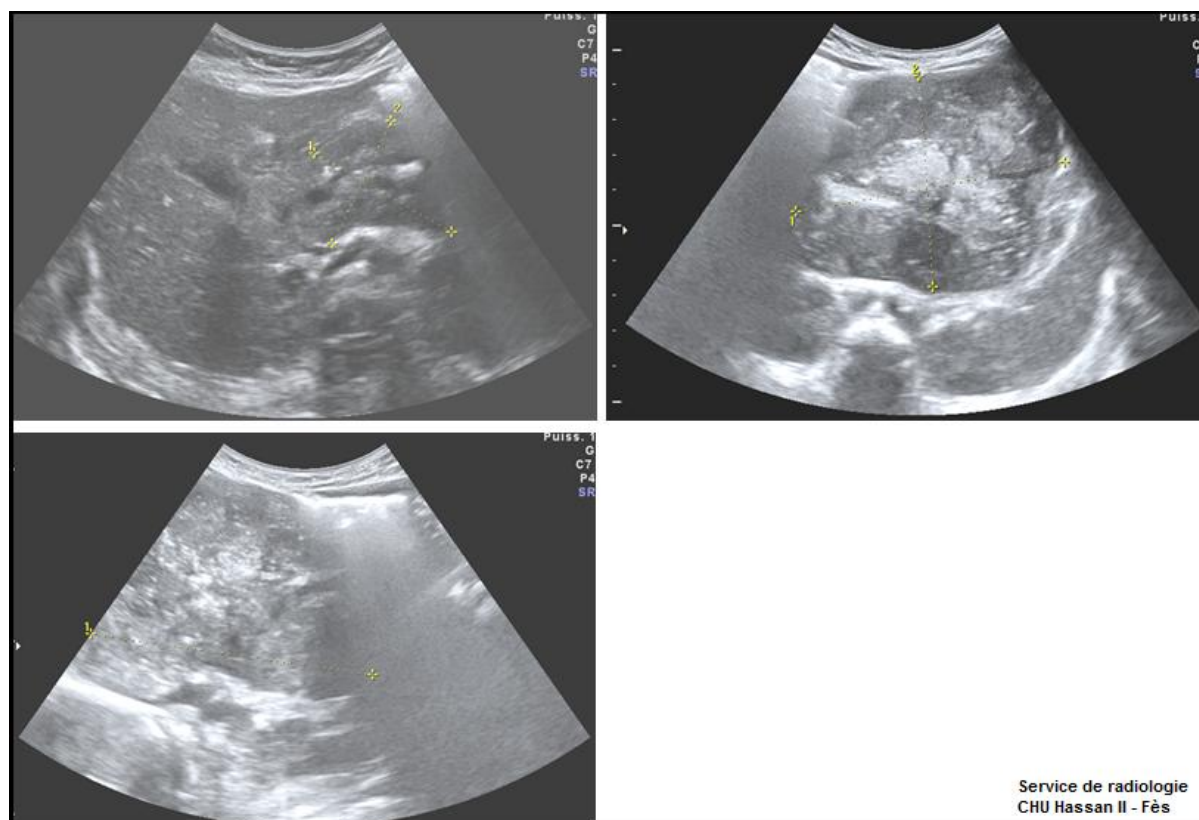


**Figure 52:** échographie abdominale montrant la présence d'une volumineuse masse abdominale pré vertébrale.

*Échographie abdominale montrant la présence d'une volumineuse masse abdominale pré vertébrale, mal limitée d'échostructure hétérogène, contenant des calcifications, qui refoule le foie, et les anses digestives chez un garçon de 4 mois.*

**Tableau 22:** récapitulatif des anomalies objectivées par l'échographie selon les études.

|                   | Localisation<br>surrénalienne | Masse<br>tissulaire | Calcifications | Adénopathies | Métastases<br>hépatiques |
|-------------------|-------------------------------|---------------------|----------------|--------------|--------------------------|
| J. Zourk [147]    | 89,4%                         | 89,4%               | 47,3%          | 15,7%        | 21%                      |
| R. Moujahid [149] | -                             | 97%                 | 90%            | -            | -                        |
| Notre série       | 41,3%                         | 50%                 | 22,4%          | 20,7%        | 15,5%                    |

### 2.1.3. Tomodensitométrie (TDM) :

L'examen scannographique est plus délicat à réaliser car il nécessite souvent une pré-médication chez le petit enfant, Une opacification digestive haute est indispensable dans les explorations abdomino-pelviennes, pour différencier les anses des masses tumorales [75]. La TDM permet d'évaluer l'opérabilité de la tumeur primitive en la localisant de façon précise. Elle permet de réaliser une vision globale de la région anatomique concernée : cavité abdominale, médiastin, région cervico-thoracique ou pelvis. Elle permet aussi la mensuration de la tumeur. Cet examen établit ses rapports avec les organes de voisinage et les vaisseaux. Elle évalue l'existence de kystes et de calcifications, elle recherche les adénopathies satellites fréquentes vers le pédicule vasculaire et le hile du rein lorsque la tumeur est surrénalienne et pouvant englober l'aorte et la naissance de ses branches de division (tronc cœliaque et artère mésentérique supérieure). La veine cave inférieure est souvent laminée, adhérente à la tumeur et à ses extensions ganglionnaires. La bifurcation aortique et les vaisseaux iliaques sont concernés dans les neuroblastomes pelviens. Le scanner correspond à l'examen de choix pour les tumeurs abdominales, pelviennes ou médianes [63,73]. L'acquisition hélicoïdale permet d'obtenir une opacification vasculaire de meilleure qualité et d'excellentes reconstructions dans les plans verticaux. Des coupes de 5 à 6 mm sont utilisées. Une première étude sans injection est nécessaire pour identifier les calcifications tumorales. La TDM présente l'avantage de les bien mettre en évidence, parfois situées très à distance de la tumeur primitive, et signant l'existence d'une extension ganglionnaire régionale. Elle met en évidence les calcifications tumorales dans 79 à 90% des cas des neuroblastomes, et une prise de contraste hétérogène a été identifiée dans 88,2 à 100% des cas selon les séries [92,94-95]. Une injection de produit de contraste est par la suite nécessaire pour étudier le rehaussement de la masse. Dans notre expérience, la TDM a objectivé des calcifications, et le rehaussement a été hétérogène dans 65,5 et 79,3% des cas respectivement. La

réalisation d'une urographie post-scanner permet d'analyser en pré-opératoire les trajets des uretères.

Les neuroblastomes se présentent, à la TDM, comme des masses de densité tissulaire faiblement rehaussées par l'injection du produit de contraste, contenant des zones ne prenant pas le contraste correspondant aux zones de liquéfaction (zones de nécroses), associées ou non à des adénopathies locorégionales et englobant les axes vasculaires. La masse, objectivée par la TDM, est à densité tissulaire dans 100% des cas, contenant une nécrose tumorale dans 67 à 91,2% des cas, et l'englobement des vaisseaux a été mis en évidence dans 32 à 53% des cas selon les séries [92,96,97]. Les adénopathies locorégionales ont été détectées dans 5,8 à 67% des cas, le dépassement de la ligne médiane a été observé dans 48,7 à 53% des cas, l'extension endocanalaire a été objectivée dans 3,6 à 33,3% des cas, et les métastases hépatiques ont été objectivées dans 9 à 34% des cas selon les séries [79,92,94-96]. Dans notre expérience, la densité tissulaire de la masse, la présence de nécrose tumorale et l'englobement des vaisseaux ont été objectivés par la TDM dans 88, 39,6 et 40% des cas respectivement, et les adénopathies locorégionales, l'extension endocanalaire et les métastases hépatiques ont été mis en évidence dans 53,4, 19 et 20% des cas respectivement. La TDM permet une étude concomitante des atteintes osseuses en fenêtré osseuse (Figures 42 et 43) [87,89]. Les atteintes métastatiques du crâne sont variables, elles se présentent sous forme d'ostéolyse hétérogène des os de la base ou de la voûte, de masses tissulaires sous-périostées le long de la paroi externe des orbites, de prises de contraste rétro-orbitaires, de prises de contraste épidurales prédominant le long des sutures ou sur le toit des orbites [95]. Une lyse vertébrale et costale a été observée dans 11,7 à 35,2% des cas selon les séries [94,96]. Dans notre étude, une atteinte métastatique osseuse a été identifiée dans 31% des cas et les métastases orbitaires ont été objectivées dans 6,7% des cas (tableau 23) (figure 53-60).

La TDM est très recommandée dans l'évaluation de l'opérabilité, mais aussi dans le contrôle post-opératoire et le bilan de fin de traitement [75].

Tableau 23: tableau récapitulatif des anomalies objectivées par la TDM en rapport avec un neuroblastome dans différentes études.

|                            | Densité tissulaire | Calcifications | Nécrose | Prise de contraste hétérogène | Contours irréguliers | Atteinte ganglionnaire | Englobement des vaisseaux | Métastases hépatiques | Métastases orbitaires | Dépassement de la ligne médiane | Extension endocanalaire | Extension autres organes |
|----------------------------|--------------------|----------------|---------|-------------------------------|----------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| J. Zourk                   | 100%               | 90%            | 67%     | 100%                          | 27%                  | 67%                    | 50%                       | 34%                   | -                     | -                               | -                       | -                        |
| S. Sedrati (NB abdominaux) | 100%               | 65%            | 91,2%   | 100%                          | 21,2%                | 40%                    | 42,5%                     | -                     | -                     | 48,7%                           | 15%                     | -                        |
| S. Sedrati (NB thoracique) | 100%               | 64,7%          | 82,3%   | 88,2%                         | 47,5%                | 5,8%                   | 52,9%                     | -                     | -                     | 52,9%                           | -                       | -                        |
| R. Mojahid                 | -                  | -              | 46%     | -                             | -                    | -                      | -                         | 9%                    | 10%                   | -                               | 3,6%                    | 20,9%                    |
| R. Lowe et al,             | -                  | 36%            | 87%     | -                             | 82%                  | -                      | 32%                       | -                     | -                     | 55%                             | -                       | -                        |
| Notre série                | 88%                | 65,5%          | 39,6%   | 79,3%                         | -                    | 53,4%                  | 40%                       | 19%                   | 6,7%                  | -                               | 19%                     | 37,8%                    |

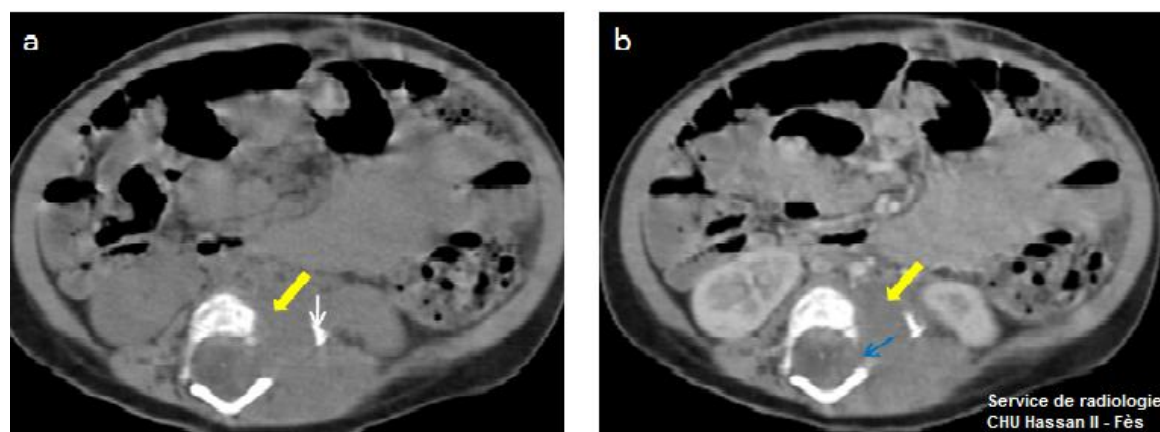


Figure 53: images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant une masse rétro-péritonéale gauche.

images scannographiques en coupe axiale C- (a) et C+ (b) montrant une masse rétro-péritonéale gauche à double composante calcique (flèche blanche), et tissulaire, rehaussée de façon faible et hétérogène après contraste, avec envahissement du muscle psoas lombaire, des muscles para-vertébraux et extension endocanalaire foraminale L3-L4 et L4-L5 (flèche bleue) chez une fille de 6 mois.

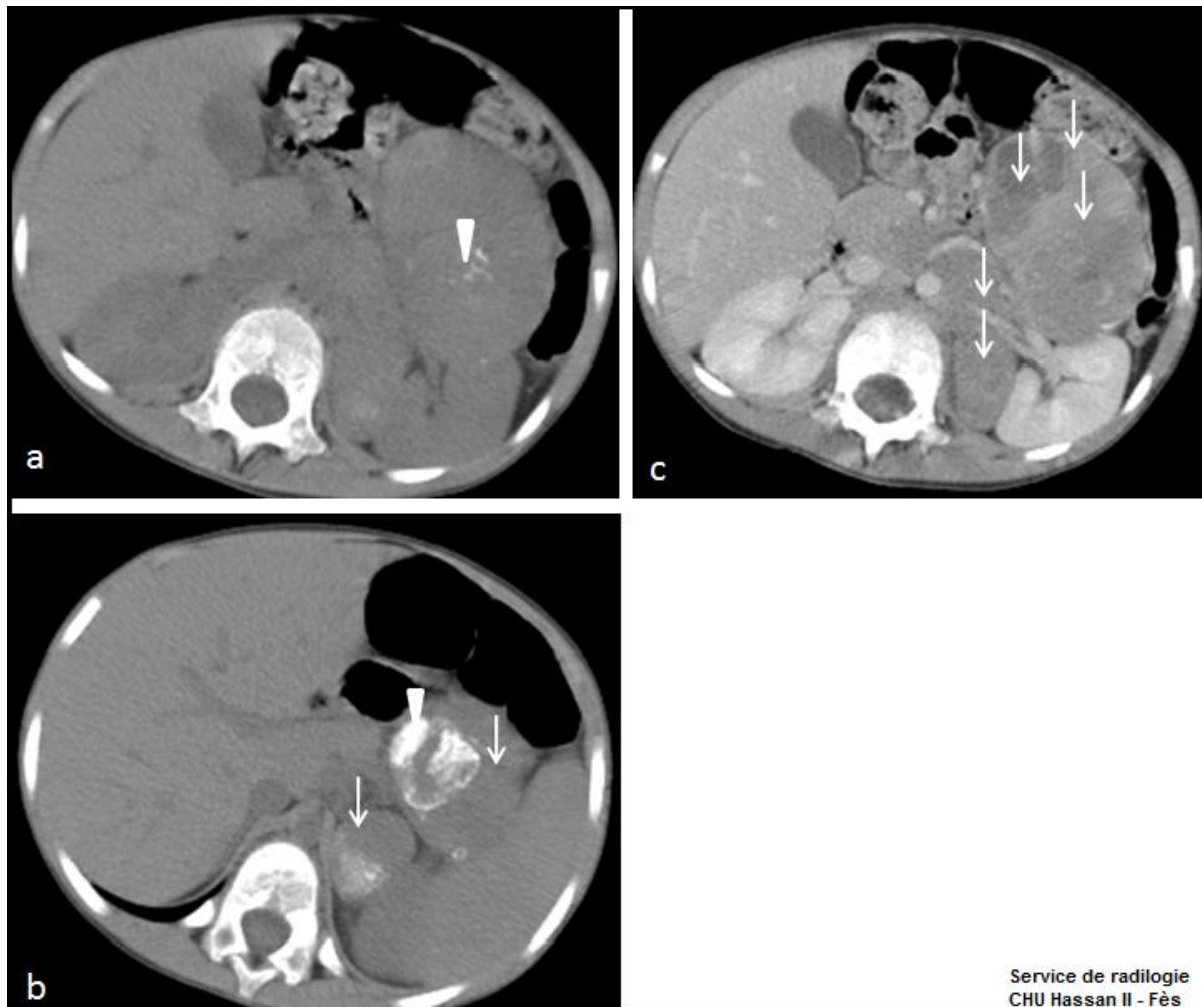


**Figure 54:** images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant un magma d'ADPs avec 02 masses tissulaires retro-péritonéales gauches.

*Images scannographiques en coupe axiale c- (a,b) et c+ (c) montrant un magma d'ADPs avec 02 masses tissulaires retro-péritonéales gauches, contenant des calcifications en amas, en coquille et poudreuses, rehaussées de façon hétérogène après injection du PDC, délimitant des zones de nécrose chez un garçon de 4 ans.*



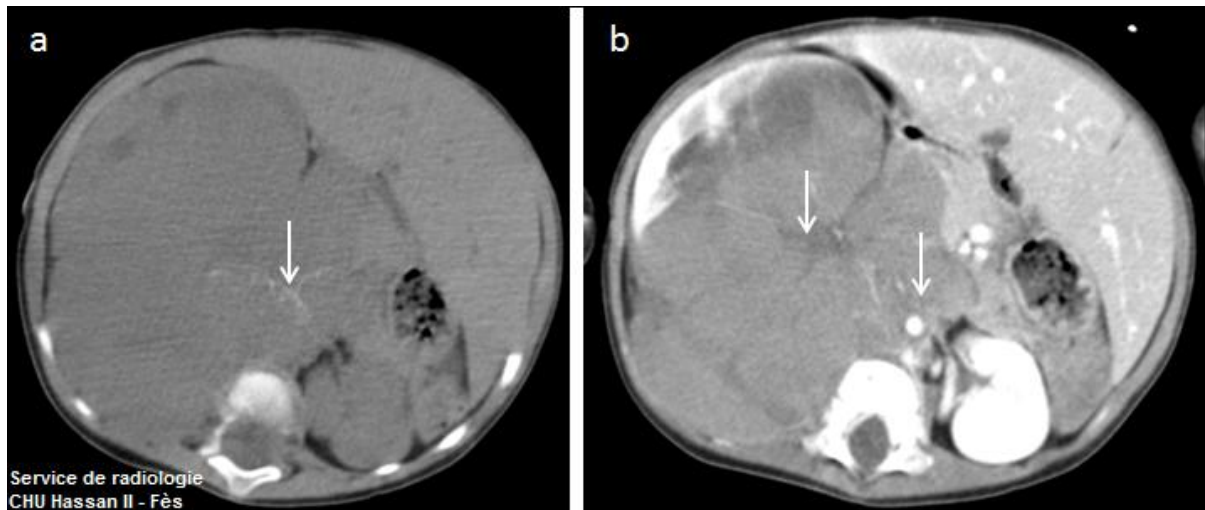


**Figure 55:** images scannographiques abdominales en coupe axiale montrant une volumineuse masse tissulaire rétro-péritonéale de la loge surrénalienne droite.

*Images scannographiques en coupe axiale c- (a), et c+ (b) montrant une volumineuse masse tissulaire rétro-péritonéale de la loge surrénalienne droite, poly lobulée, bien circonscrite, contenant quelques fines calcifications rehaussées de façon hétérogène, localement avancée. Elle dépasse la ligne médiane et refoule et englobe les structures vasculaires (aorte sur une circonférence de plus de 180°). Elle vient en arrière au contact avec le diaphragme et la paroi abdominale postérieure avec perte du liséré graisseux de séparation par endroit, et présente un contact étroit avec les corps vertébraux de D12 à L4 chez un garçon âgé de 9 mois.*



**Figure 56:** Image scannographique montrant un volumineux processus tissulaire au niveau de la loge surrénalien gauche.

*Image scannographique montrant un volumineux processus tissulaire, occupant la loge surrénalien gauche, bien limitée, rehaussée de façon hétérogène après contraste, qui refoule le rein homolatéral en bas chez une fille de 11 mois.*

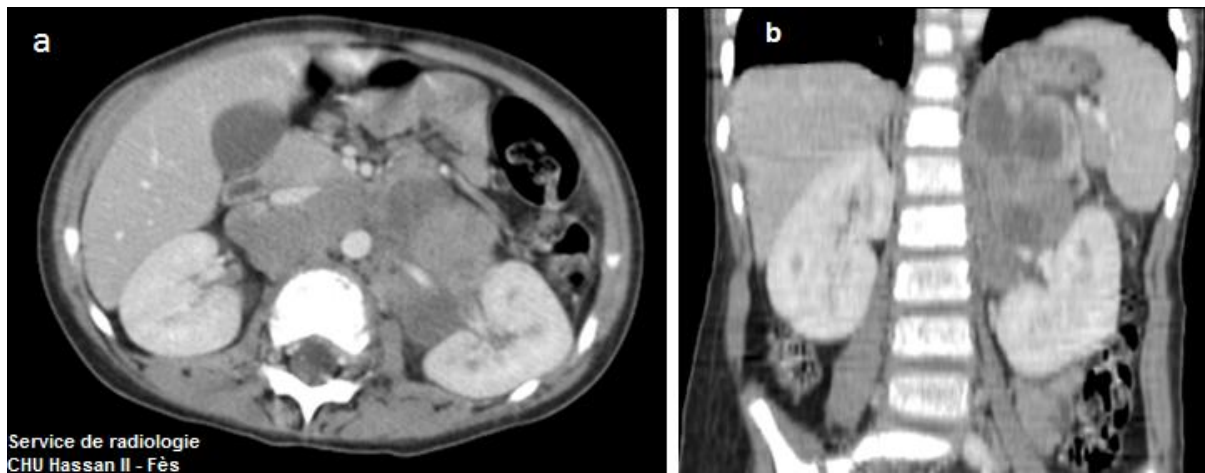


**Figure 57:** images scannographiques abdominales montrant un processus tissulaire de la loge surrénalienne gauche et des adénopathies coelio-mésentériques.

*Images scannographiques injectées en coupe axiale (a) et reconstruction coronale (b) : Processus tissulaire de la loge surrénalienne gauche, rehaussé de façon hétérogène après contraste, contenant des zones de liquéfaction, qui refoule le rein homolatéral sans liseré graisseux de séparation et englobe le pédicule rénal qui reste perméable. Avec des adénopathies coelio-mésentériques et rétro péritonéales chez un garçon de 4 ans.*

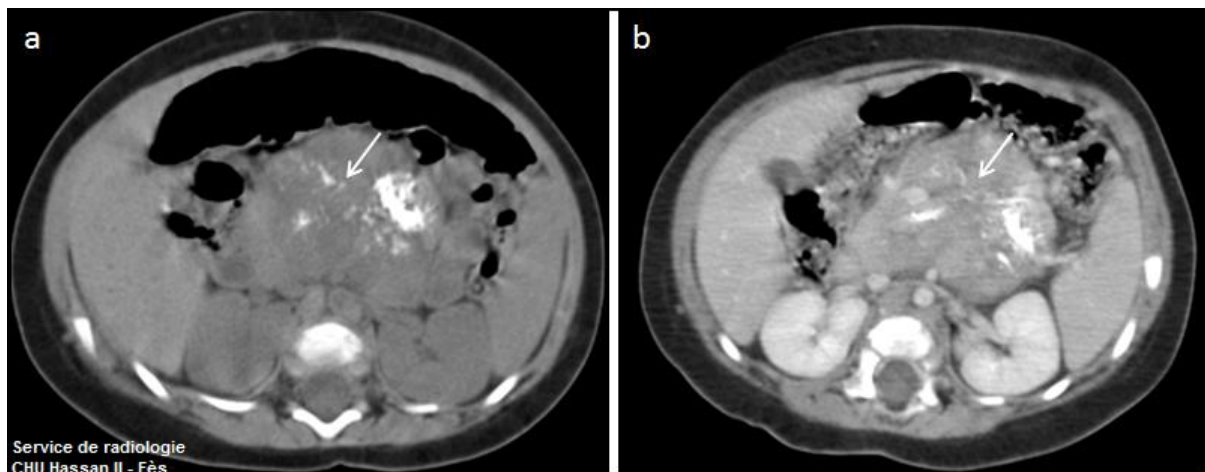


**Figure 58:** images scannographiques abdominales objectivant une masse tumorale rétro-péritonéale.

*Images scannographiques en coupe axiale c- (a) et c+ (b) objectivant une masse tumorale rétro-péritonéale à double composante tissulaire et calcique rehaussée de façon hétérogène après contraste, engainant les vaisseaux retro péritonéaux chez un garçon de 4 mois.*

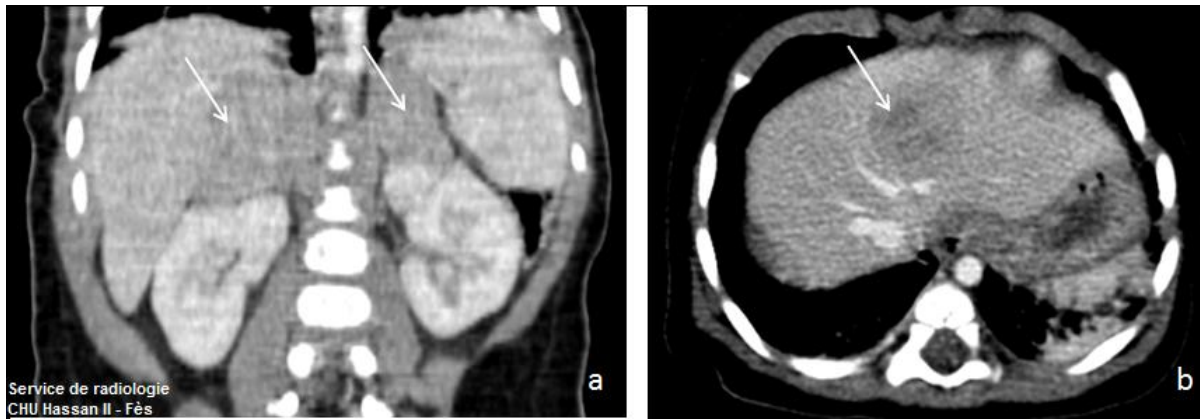


**Figure 59:** images scannographiques abdominales objectivant 02 processus tissulaires intéressants les 02 loges surrénaliennes en bilatérales.

*Images scannographiques en reconstruction coronale (a) et coupe axiale c+ (b) objectivant : (a) 02 processus tissulaires intéressants les 02 loges surrénaliennes en bilatérales, rehaussées de façon hétérogène après contraste. (b) lésion hypodense hépatique en rapport avec une localisation secondaire chez une fille de 3 mois.*

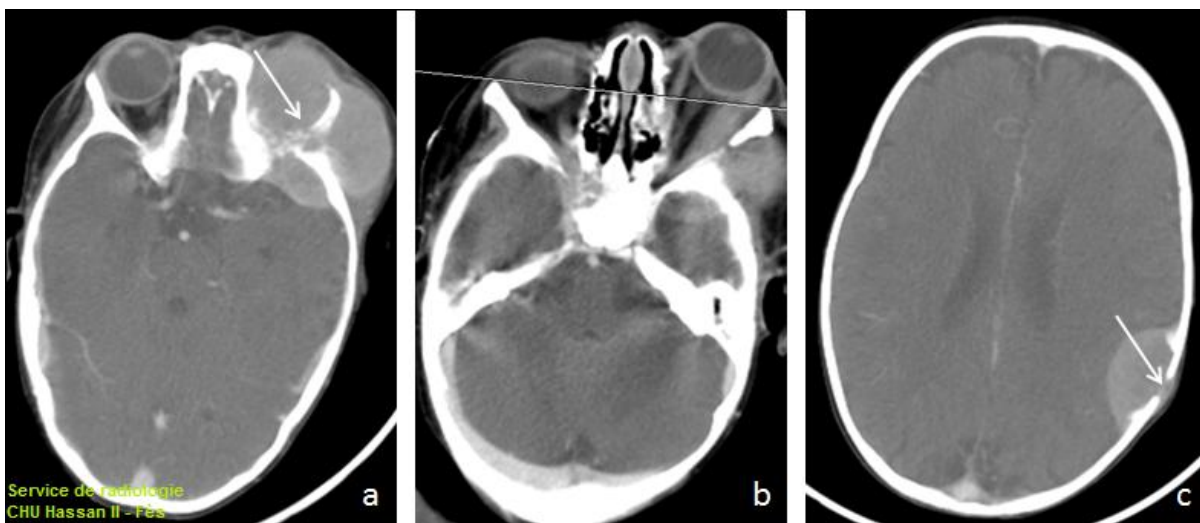


**Figure 60 :** images scannographiques cérébrales en coupe axiale montrant des processus tumoraux en rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes.

*Images scannographiques cérébrales en coupe axiale c+ : (a) volumineux processus tissulaire ostéolytique centré sur la grande aile du sphénoïde à gauche, bien limité, rehaussé de façon homogène et intense après contraste. Ce processus présente un développement intra orbitaire gauche endocrânien extra axiale et sous cutanée et responsable d'une lyse osseuse de la paroi externe et du toit de l'orbite, et d'une exophtalmie grade III (b). (c) présence également d'un autres processus lésionnel centré sur l'os pariétal gauche avec extension endocrânienne. En rapport avec des localisations secondaires orbitaires et crâniennes chez une fille âgée de 13 ans.*

#### 2.1.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Il s'agit d'un examen performant qui permet une exploration précise de la masse et de ses rapports. Les antennes sont choisies en fonction de la taille de l'enfant et de la topographie de la tumeur primitive. Les séquences à réaliser sont au minimum des séquences de pondération T1 (spin-écho ou écho de gradient) en coupes de 4 à 5 mm, dans les trois plans de l'espace. L'utilisation du gadolinium n'est pas systématique, de même que les séquences pondérées en T2 (avec saturation de graisse), elles peuvent néanmoins être utiles pour apprécier une extension pariétale ou aux organes de voisinage. Les techniques d'angiographie par IRM ont été utilisées pour l'évaluation pré-opératoire non invasive des rapports vasculaires [99]. L'IRM nécessite une prémédication, car l'immobilité est indispensable.

La définition de certaines images est plus fine qu'en TDM spécifiquement celles identifiant les rapports vasculaires, l'extension endocanalaire et objectivant les métastases osseuses. Par contre dans la détection des ganglions métastatiques et l'exploration des tumeurs primitives cervicales, thoraco-abdominales et pelviennes, l'IRM est considérée comme optimale [100,135]. À l'étage pelvien, l'IRM sera préférée à la TDM, notamment dans les formes pré-sacrées, pour une meilleure analyse des prolongements dans les trous sacrés. Il est important de préciser le dépassement de la ligne médiane, l'extension aux trous sacrés, l'infiltration de la fosse ischio-rectale, le franchissement de l'échancrure sciatique et l'existence d'adénopathies. [87,91,101,102]. Bien que le scanner puisse visualiser les extensions intra-rachidiennes au travers des foramens intravertébraux, l'IRM est plus performante dans les tumeurs « en sablier » car elle permet de préciser l'envahissement canalaire. C'est pourquoi elle est indiquée chaque fois qu'il existe un syndrome neurologique. L'IRM a cependant l'inconvénient d'être un examen long et ne permettant pas de guider la biopsie [65]. Que l'on choisisse l'IRM ou la TDM, il est préférable d'utiliser la même technique en pré- et post-opératoire. Vu le coût

élevé de l'IRM, dans notre expérience, elle n'a été réalisée que chez les patients ayant un neuroblastome en sablier (13,8% des cas) (figure 61).



**Figure 61:** image IRM abdominale montrant une extension endocanalaire en sablier.

*Image IRM en séquence sagittale T2 (a) et axiales T2 et T1 injecté (b,c) montrant un processus lésionnel rétropéritonéal gauche, en hypersignal T2, rechaussé de façon hétérogène après contraste, avec une extension endocanalaire en sablier à travers les foramens gauches de D12 à L3, sans compression des racines de la queue de cheval gauches au niveau lombaire bas chez une fille de 6 mois.*



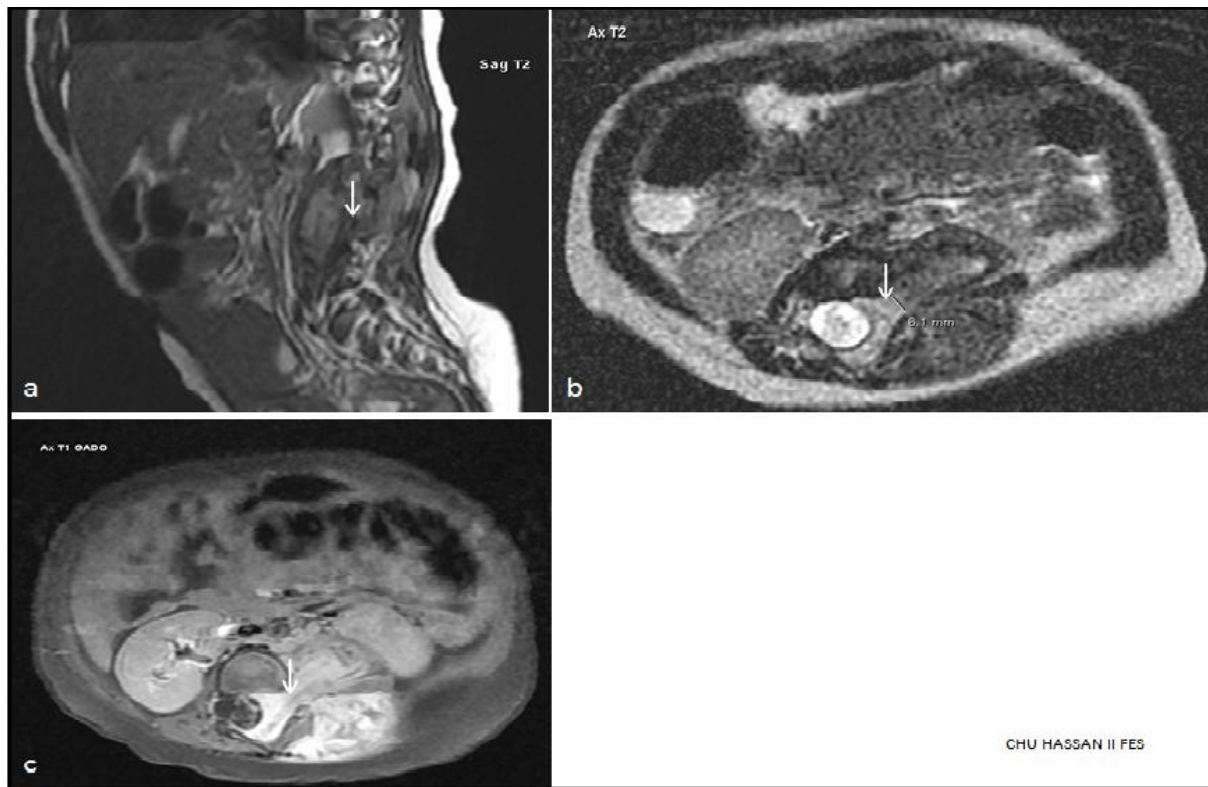


**Figure 62:** image IRM abdominale en séquence sagittale et axiales objectivant une extension endocanalaire en sablier.

*image IRM en séquence sagittale T2 (a) et axiales T2 et T1 injecté (b,c) montrant un processus lésionnel rétropéritonéal gauche, en hypersignal T2, rechaussé de façon hétérogène après contraste, avec une extension endocanalaire en sablier à travers les foramens gauches de D12 à L3, sans compression des racines de la queue de cheval gauches au niveau lombaire bas chez une fille de 6 mois.*

## 2.2. Exploration isotopique :

### 2.2.1. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie, au diphosphonate marqué au technétium 99m, met en évidence, jusqu'en 1984 une fixation osseuse, spécifique ou non, sur tout remaniement inflammatoire, de même lors des phénomènes de reconstruction [72]. Dans le neuroblastome, la scintigraphie osseuse au technétium (99mTc) est utile dans la recherche de métastases osseuses, en particulier en cas de négativité de la scintigraphie à la MIBG [88,93,103-105]. Dans l'étude de A. Matrane et al, la

scintigraphie osseuse a permis de mettre en évidence des localisations osseuses secondaires dans trois cas sur quatre, permettant ainsi le suivi thérapeutique des patients [106]. Dans la série de D. Stark et al, la scintigraphie osseuse a décelé des métastases osseuses dans 77% des cas [86]. Dans notre expérience, la scintigraphie osseuse a été réalisée dans 60,3% des cas et a objectivé des métastases osseuses dans 27,6% des cas.

### 2.2.2. La scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) :

La scintigraphie à la MIBG est un examen d'imagerie en médecine nucléaire qui a recours à un produit radio-pharmaceutique appelé méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG). La MIBG est une molécule dérivée de la guanéthidine. Elle est structurellement proche de la noradrénaline qui s'accumule sélectivement dans les vésicules de stockage des catécholamines, elle se concentre donc dans les organes qui en contiennent (médullosurrénale, para-ganglions sympathiques, fibres nerveuses du système sympathique) et dans les tumeurs qui en sont dérivées. La scintigraphie à la MIBG à l'iode 123 est positive dans les neuroblastomes et les phéochromocytomes. Les fixations physiologiques sont trouvées au niveau des glandes parotides, du cœur, du foie et de la vessie. Par contre, toute fixation osseuse est anormale, y compris sur les zones de croissance. L'élimination du traceur se fait par voie urinaire. Il existe deux isotopes pour la réalisation des scintigraphies, l'iode131 et l'iode123. L'iode123 s'adapte mieux aux gammas caméras conventionnelles et entraîne moins de problème de radioprotection. L'iode131 permet la réalisation d'image très tardive, mais ne doit être utilisé que lorsqu'on dispose de gamma caméra adaptée (figure 46) [87,107,108].

La spécificité de cette technique approche 100%. Pour la détection de la tumeur primitive, sa sensibilité est de 95%, mais elle baisse à 45% lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante. Comparativement à la méthode cyto-histologique, la sensibilité de la scintigraphie MIBG pour la détection des métastases ostéo-



médullaires est de 90%. Cette technique ne différencie pas les infiltrations médullaires des métastases osseuses. La sensibilité de la scintigraphie MIBG pour le diagnostic des localisations hépatiques est faible, elle est estimée à 50%, en raison de la fixation physiologique [106,109]. La scintigraphie MIBG a identifié une hyperfixation pour la tumeur neuroblastique primitive dans 68 à 90% des cas et elle a montré une hyperfixation pour les localisations métastatiques dans 50 à 90% des cas selon les séries [92,110,111]. La scintigraphie à la MIBG joue également un rôle essentiel dans le suivi thérapeutique. La diminution ou la disparition de la fixation permet d'apprécier l'efficacité d'un traitement médical ou la qualité d'une exérèse chirurgicale. La scintigraphie à la MIBG permet de donner une cartographie des lésions tumorales primitives et métastatiques après traitement [103,104,111-114]. En plus de l'intérêt diagnostique, cet examen permet d'évaluer l'importance de la concentration tumorale des traceurs et d'apprécier l'intérêt de leur utilisation thérapeutique chez les patients atteints de neuroblastomes localisés ou métastatiques. En effet, le taux de fixation de la MIBG est proportionnel à la concentration en granules de stockage de catécholamines et reflète l'activité fonctionnelle des tissus chromaffines [112-115]. Les faux négatifs observés peuvent être expliqués par le délai et la durée d'acquisition des clichés (la réalisation de clichés au-delà de 48 heures pourrait augmenter la sensibilité diagnostique), la distribution physiologique du traceur peut masquer la fixation, une nécrose tumorale si celle-ci est importante ou des interactions médicamenteuses peuvent bloquer la captation intracellulaire du traceur. Les faux positifs sont liés à la présence d'une autre tumeur neuro-endocrine (neuroblastome, cancer médullaire thyroïdien), d'une stase du traceur en rapport avec une dilatation pyélocalicielle (l'élimination de la MIBG est essentiellement urinaire) ou d'une fixation du traceur par des surrénales saines (19%) [103,104,112,113]. L'étude de Kulatunge CR et al, a démontré l'accumulation de la MIBG à l'iode 123 dans l'hyperplasie nodulaire focale, il s'agit d'une tumeur hépatique fixant la MIBG qui s'est ensuite avérée être une

hyperplasie nodulaire focale par la biopsie. L'accumulation de la MIBG n'indique pas nécessairement la présence de tumeur neuro-endocrine [116].

L'utilisation de ces isotopes peut également servir au chirurgien pour le guider en peropératoire à l'aide de sondes de détection dédiées. La scintigraphie à la MIBG peut également avoir une valeur pronostique. Suc et al, dans leur étude, ont suggéré que les enfants de plus de 1 an avec plus de quatre fixations à la MIBG au moment du diagnostic sont sept fois moins susceptibles d'obtenir une rémission complète après quatre cures de chimiothérapie. Des résultats similaires ont été rapportés par Perel et al. En outre, une étude plus récente de Matthay et al, suggère que le nombre de lésions MIBG positives identifiées après quatre cycles de traitement d'induction peut être prédictif du pronostic.

La scintigraphie à la MBIG est essentielle pour le bilan initial, le suivi des métastases sous traitement et l'analyse d'un résidu tumoral post-opératoire. Cette technique permet aussi une meilleure définition des limites tumorales, un meilleur dépistage des adénopathies, et aide à la détection des tumeurs non palpables dans les sites d'accès difficile notamment lors de la chirurgie des récidives [117-120]. Cependant la scintigraphie à la MBIG reste un examen peu disponible et très coûteux au Maroc et c'est pourquoi dans notre expérience, elle a été réalisée que dans 5,1% des cas dans l'unique objectif de procurer un suivi post-thérapeutique (figure 63,64,65).

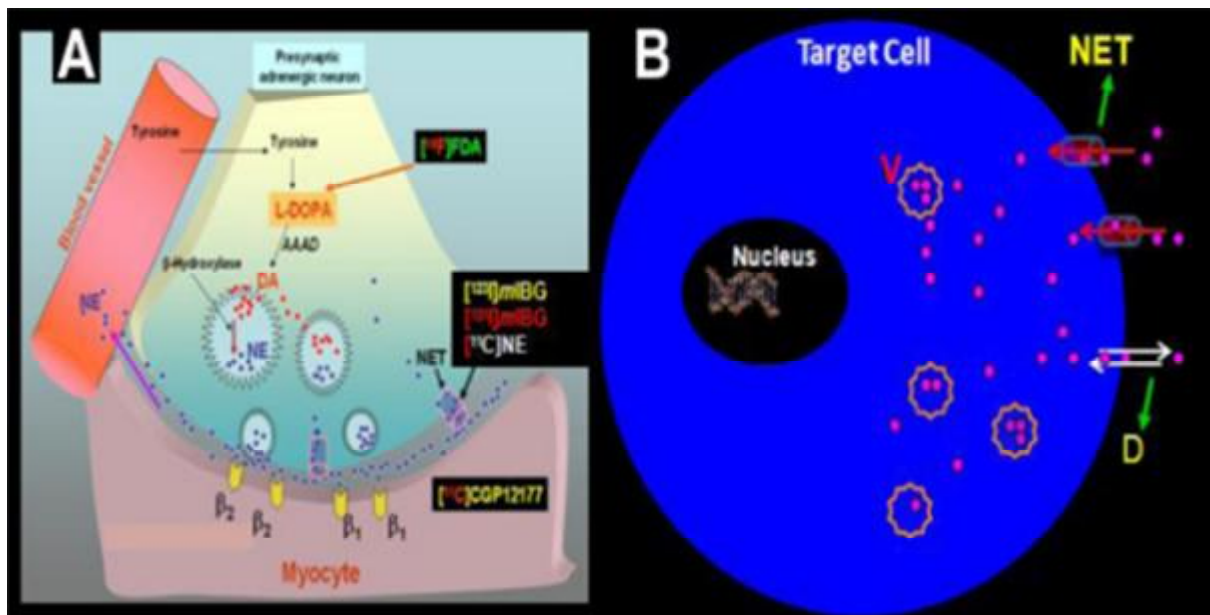


Figure 63: mécanismes d'absorption et de localisation cellulaire de la MIBG [101].

Comme un analogue physiologique de la norépinephrine (NE), l'absorption de la MIBG se produit par deux mécanismes distincts : (1) l'absorption active, qui est spécifique, de haute affinité, saturable et l'adénosine triphosphatase-dépendante et se produit uniquement dans les cellules (comme les neurones adrénergiques et des cellules tumorales neuroendocrines) qui synthétisent le transporteur de la NE (NET) et est stocké dans les granules neurosécrétoires noradrénergiques (A), et (2) la diffusion passive, qui est non spécifique, de bas niveau, non énergie-dépendante, et non saturable et a lieu dans toutes les cellules (B).

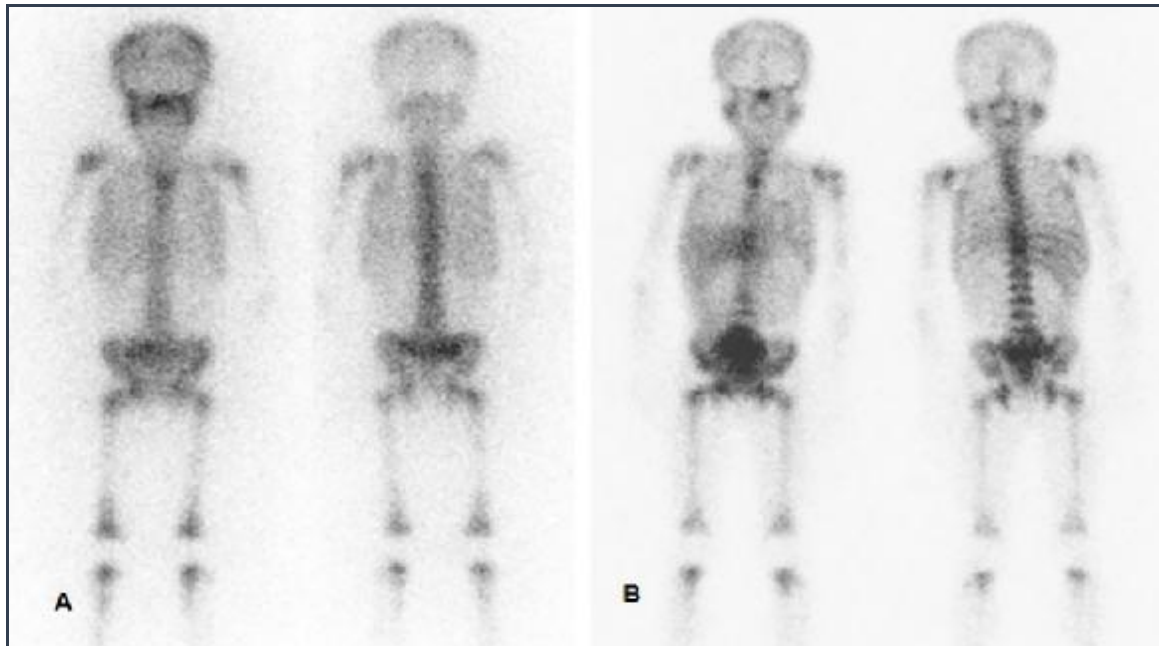


**Figure 64:** images 131 I-MIBG du corps entier d'un neuroblastome métastatique chez une fille de 5 ans [95].

*Des images 131 I-MIBG du corps entier. (A) Antérieur (à gauche) et postérieure (à droite) montrent l'absorption du MIBG dans les métastases généralisées du squelettique. Notez l'augmentation du niveau de bruit de fond autour du patient. (B) Antérieur (à gauche) et postérieure (à droite) du corps entier des images 123I-MIBG montrent persistante absorption MIBG dans la maladie métastatique squelettique généralisée. Notez le plus grand niveau de détail dans les images 123I-MIBG, où la structure osseuse du visage est apparente vertèbres et individuelle se distinguent.*

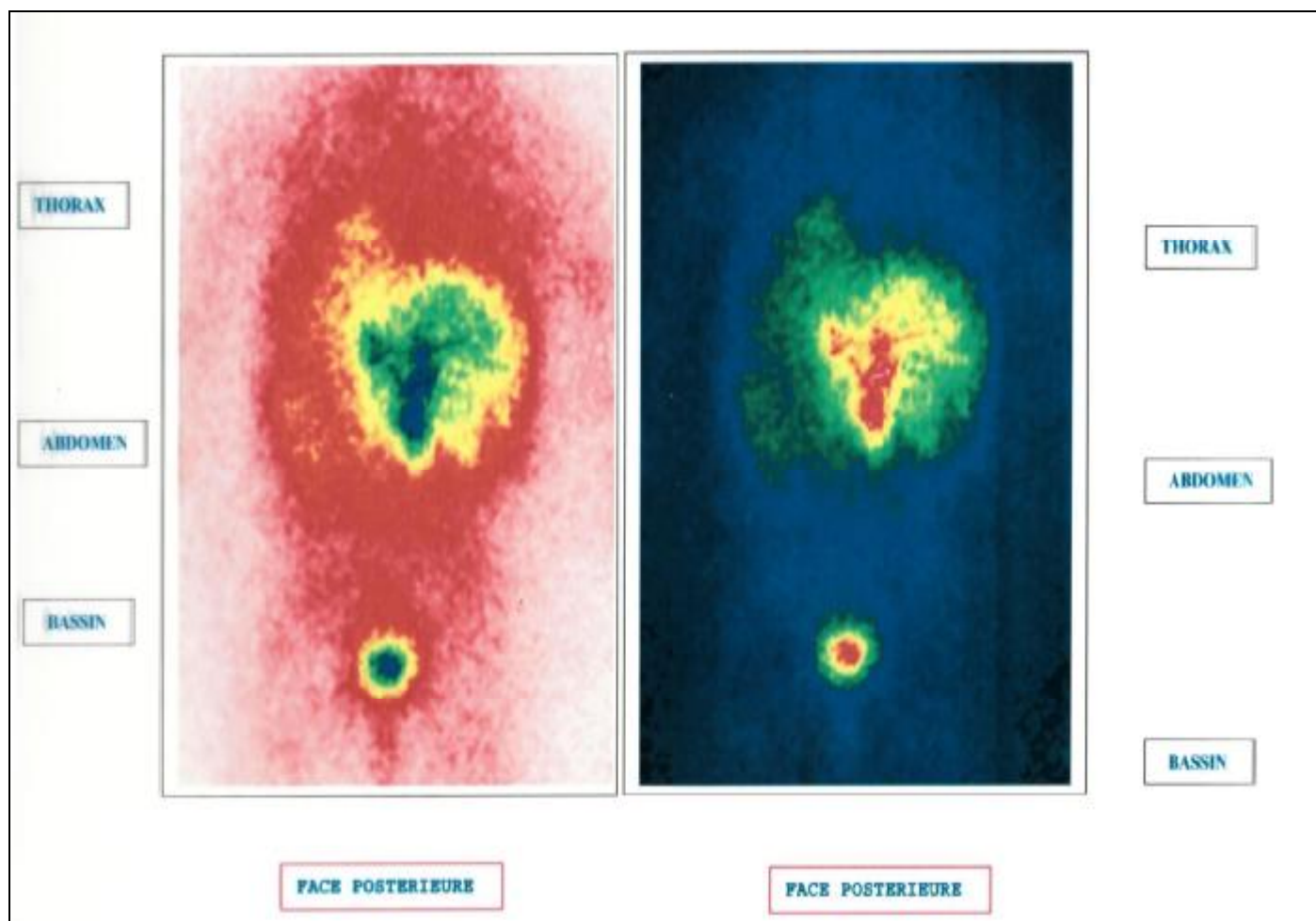


Figure 65: images de scintigraphie à la MIBG-iode 131 d'un neuroblastome rétropéritonéal métastatique après traitement chez un garçon âgé de 4 ans (un patient de notre série) objectivant une présence d'une large plage d'hyperfixation du MBIG rétropéritonéal paramédiane droite et gauche (absence de rémission complète après traitement).

### 2.2.3. Tomoscintigraphique (TEMP) couplée au scanner (TDM) :

Elle Permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen par une meilleure localisation du tissu hyperfonctionnel par rapport aux structures adjacentes. Cette modalité hybride permet le plus souvent de visualiser la lésion pour en définir sa localisation, sa taille et ses rapports anatomiques. Ces éléments représentent une aide pour la prise en charge chirurgicale. Dans l'étude de A. Matrane et al, la TEMP/TDM a permis de préciser l'aspect anatomique du neuroblastome et de mettre en évidence la localisation abdominale de la tumeur dans tous les cas [106,122,123].

### 2.2.4. Tomographie par Émission de Positrons (PET-scan) :

#### 2.2.4.1. Tomographie par émission de positons (TEP) au 18FFDG

C'est un examen utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 (18F-FDG), traceur du métabolisme du glucose qui se stocke essentiellement dans les cellules néoplasiques, associé à une imagerie tomodensitométrie. Permettant une étude anatomique et métabolique, il est recommandé actuellement dans la caractérisation tissulaire des tumeurs malignes, le bilan d'extension tumorales, et dans leur suivi post-thérapeutique. Cette technique d'imagerie nécessite un jeûne de 6 heures avant l'examen, un repos d'une heure avant l'acquisition et une glycémie  $\leq 1,5$  g/l. Ses limites sont :

- Irradiation.
- Problème d'acheminement du traceur radioactif.
- Jeûne de 6H et le repos strict 1H avant l'examen.
- Glycémie à vérifier.
- Coût onéreux.

La TEP au 18F-FDG est effectuée en complément de la scintigraphie à la MIBG et participe également au bilan d'extension de la maladie. Elle montre plus d'anomalies ostéo-médullaires et son rôle est sans doute important chez les

patients MIBG négatifs (5-10 % des cas), car il y a une bonne avidité des neuroblastomes pour le FDG [103,105,124,125]. L'étude de Kushner et al, portée sur 92 18F-FDG PET/scan obtenus à partir de l'observation de 51 patients porteurs de neuroblastome, a montré que le Pet au 18F-FDG et la biopsie ostéo-médullaire sont suffisants pour surveiller la progression de la maladie chez les patients dont la tumeur primaire a été réséquée et dont les lésions de la voûte crânienne étaient absentes ou résolues [126]. L'étude de S. Sharp et al, a révélé la performance supérieure de 18F-FDG dans les stages 1 et 2 du neuroblastome, même si 123I-MIBG peut être nécessaire pour exclure une maladie à un stade plus élevé. 18F-FDG fournit également d'importantes informations pour les patients ayant des tumeurs qui fixent faiblement 123I MIBG et utiles à fournir les principaux points de décision au cours du traitement (à savoir, avant transplantation de cellules souches ou avant la chirurgie). Le PET au 18F-FDG peut aussi mieux délimiter l'étendue de la maladie dans le thorax, l'abdomen et le bassin [127]. Dans notre expérience, la TEP au 18FFDG a été réalisé dans 3,4% des cas dont l'objectif a été d'évaluer les rémissions post-thérapeutiques.

La sensibilité de la MIBG à l'iode est toutefois supérieure pour la détection du site de la tumeur primitive. Le PET au 18F-FDG pourrait aider dans les formes peu concluantes des neuroblastomes métastatiques à l'os. Les deux imageries peuvent être complémentaires utilisées pour clairement déterminer des contradictions ou des découvertes peu concluantes sur le site de la tumeur primitive ou les métastases osseuses pendant le suivi thérapeutique [128].

#### 2.2.4.2. Tomographie par émission de positrons au fluorine-18-L dihydroxyphenylalanine (F-DOPA-PET).

La F-DOPA-PET est une méthode d'imagerie médicale utilisant le radiopharmaceutique F-DOPA. Ce radiopharmaceutique est utilisé dans le diagnostic des tumeurs endocrines digestives bien différenciées. La Dopa est en effet captée, décarboxylée et concentrée dans les granules de sécrétions présents au niveau des lésions endocrines. Le fluor-18 est un radionucléide possédant une demi-vie de 110 minutes, émetteurs de positrons et produit par cyclotron. Après quelques millimètres, le positron se dématérialise avec un électron pour conduire à l'émission simultanée de deux photons d'énergie 511 KeV. Ces photons sont détectés par les caméras du PET comportant de nombreux détecteurs. Cette technique a été comparée, dans une étude pilote, à la scintigraphie au (I-MIBG) chez 19 enfants atteints à un stade 3 ou 4 de neuroblastome [129]. Parmi 17 patients chez qui la maladie a été confirmée, la maladie a été détectée chez 16 patients avec la F-DOPA-PET et 11 avec la scintigraphie au I-MIBG. La F-DOPA-PET a présenté lors de cette étude une sensibilité et une efficacité, respectueusement de 95% et 96% alors que pour la scintigraphie au I-MIBG, la sensibilité et l'efficacité ont été respectivement de 68% et 64%. Cependant aucune différence significative n'a été observée au niveau de la spécificité de ces deux méthodes d'imageries médicales. Cette technique d'imagerie semble être une nouvelle opportunité plus sensible et plus efficace pour évaluer et diagnostiquer les enfants atteints de neuroblastome [129].



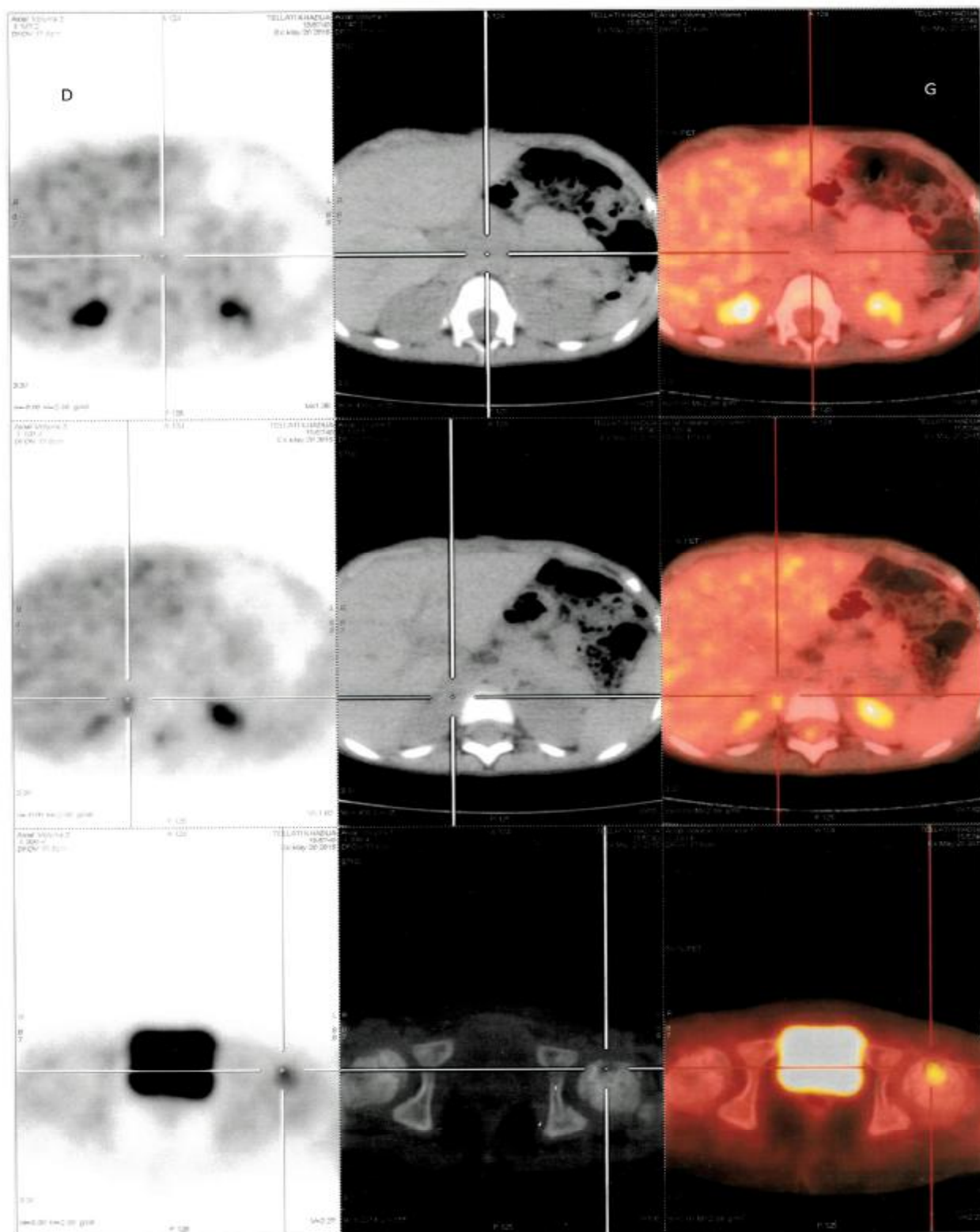


**Figure 66:** TEP au 18F-FDG réalisé à l'étage abdomino-pelvien chez une fille âgée de 6 ans (un patient de notre série) atteinte d'un neuroblastome à double localisation thoracique et restropéritonéale métastatique montrant un hypermétabolisme pathologique au niveau de la loge surrénalienne droite.

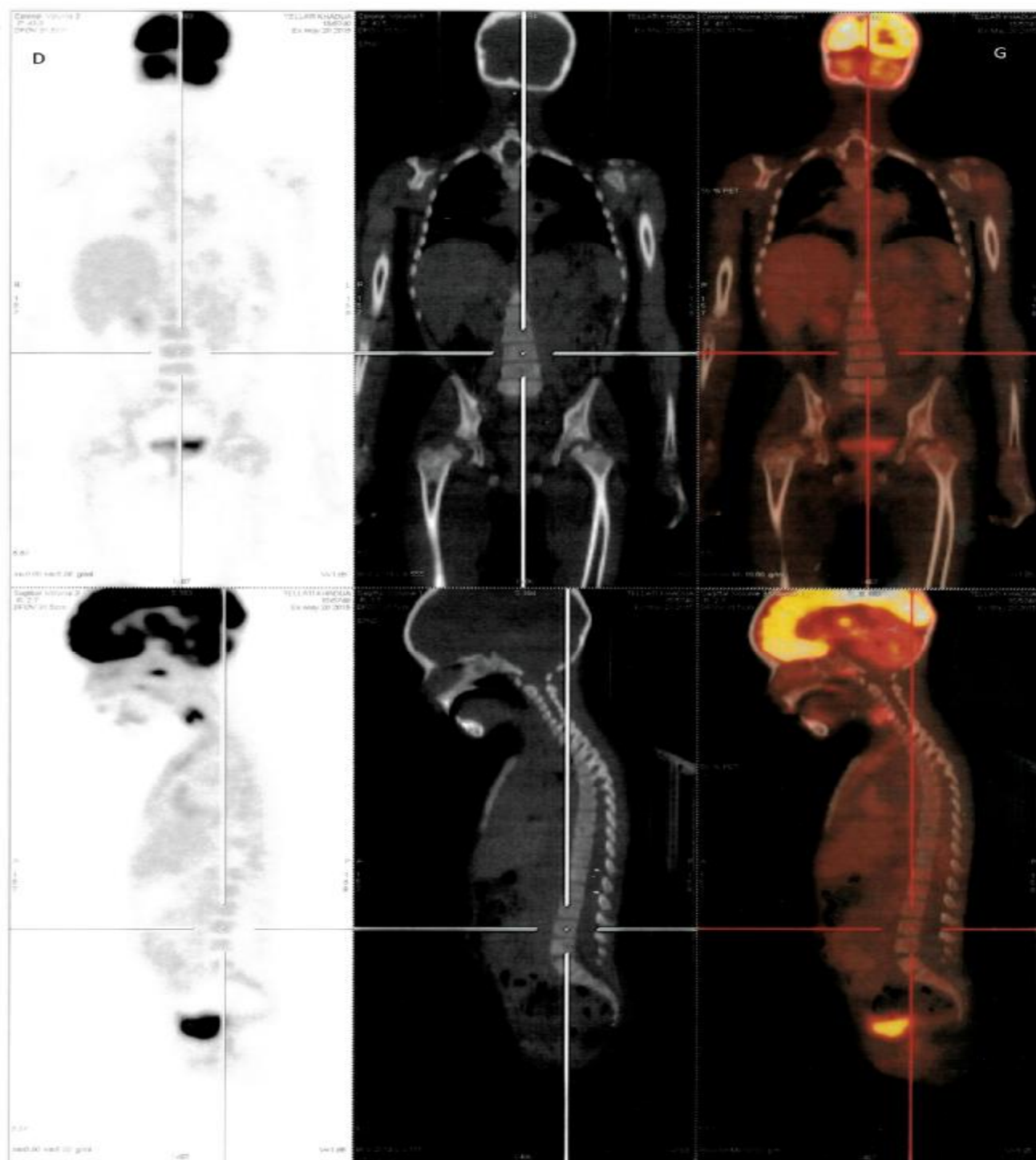


**Figure 67:** TEP au 18F-FDG réalisé au niveau du cadre osseux chez une fille âgée de 6 ans (patient de notre série) atteinte d'un neuroblastome à double localisation thoracique et restropéritonéale métastatique montrant un hypermétabolisme glucidique en regard de la lésion lytique de la tête fémorale gauche.

### 2.3. Apport de l'imagerie dans la surveillance :

#### 2.3.1. La tumeur primitive :

Pour les localisations abdomino-pelviennes, l'évaluation de la réduction du volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par échographie. Pour les autres localisations, la surveillance de la tumeur primitive repose sur la technique initialement choisie. La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles. L'imagerie de contrôle post-opératoire sera réalisée à un mois d'intervalle de l'intervention, utilisant la même technique d'imagerie qu'en pré-opératoire, à la recherche d'un éventuel reliquat tumoral. L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance [133].

#### 2.3.2. Les localisations secondaires :

La surveillance des localisations secondaires ostéo-médullaires repose sur la scintigraphie à MIBG si elle est disponible, sinon sur l'IRM. Celle des localisations hépatiques repose sur l'échographie. Pour les syndromes de Pepper, une hétérogénéité hépatique en échographie ou en TDM peut persister plusieurs mois après la régression de l'hépatomégalie, et ne doit donc pas exclure le diagnostic de rémission complète [134].



**Figure 68:** imagerie par résonance magnétique des extrémités inférieures des fémurs objectivant des metastases ostéo - médullaires[135].

*Coupe coronale en séquence T1 après saturation de graisse et injection intraveineuse de gadolinium : prise de contraste médullaire hétérogène, cernant en périphérie des plages en hypo signal réalisant un aspect en « carte de géographie ». Epaissement périoste. Prise de contraste médullaire au niveau des tibias [135].*

## 2.4. Etude biologique :

### 2.4.1. Catécholamines urinaires :

La plupart des neuroblastomes produisent des quantités importantes de catécholamines, les plus caractéristiques du neuroblastome sont l'acide vanilmandélique (VMA), l'acide homovanilique (HVA) et la dopamine. Leur excrétion urinaire suit un rythme nycthéméral, c'est pourquoi leur dosage, pour être représentatif, doit porter sur un échantillon de l'ensemble des urines de 24 heures. Leur dosage par chromatographie liquide à hautes performances (HPLC) permet d'obtenir des résultats qui doivent être rapportés à la créatinine urinaire. Le profil de sécrétion des différentes catécholamines varie d'une tumeur à l'autre. Un taux anormal d'une ou plusieurs catécholamines constitue un argument fort d'orientation diagnostique [63]. Ceci a été démontré la première fois par l'étude de Greenberg et

Gardner en 1959 en rapportant une augmentation significative du taux du VMA chez un patient atteint en neuroblastome [85]. Ceci a été aussi rapporté par des études plus récentes, comme celle de S. Bolkar menée en Inde qui a révélé des valeurs de VMA urinaires significativement élevées chez des patients atteints de neuroblastome en comparaison avec les personnes saines [86]. Cependant la normalité des taux des catécholamines n'écarte pas le diagnostic de neuroblastome car 5 à 10% de ces tumeurs ne sont pas sécrétantes [63]. Dans notre expérience le taux des catécholamines urinaires a été négatif chez 7 patients soit 12% des cas.

Le dosage des catécholamines urinaires permet d'analyser différents métabolites. Ainsi, les neuroblastomes indifférenciés se caractérisent par un déficit en dopamine-bêta-hydroxylase dans leur voie de synthèse catécholaminergique. Ceci se traduit par une excrétion urinaire élevée en dopamine, acides vanyllactique et homovanillylique, et une excrétion moindre en acide vanylmandélique avec un rapport VMA/HVA bas. Le rapport VMA/HVA inférieur à 1 est considéré comme un marqueur d'agressivité [87,183,203,204]. En effet, dans la série de Y. Zhou et al, la survie globale à 5 ans a été plus élevée chez les patients ayant un taux de VMA moins élevé [205].

#### 2.4.2.Ferritine :

Protéine de liaison du fer, elle circule dans le sérum en faibles quantités proportionnelles à la quantité des réserves en fer. Dans les syndromes inflammatoires mais aussi dans certaines situations tumorales, on observe des taux circulants élevés notamment dans le neuroblastome, la maladie d'Hodgkin, le cancer du sein et les leucémies. Dans le neuroblastome, cette élévation est en partie liée au pronostic. En effet, un taux de ferritine sérique supérieur à 92 ng/ml est probablement lié de façon significative à une extension locorégionale ou métastatique de la tumeur neuroblastique [63]. Dans la série de B. Hessling et al, la ferritinémie a été élevée dans 44% des cas au moment du diagnostic, alors que la

quasi majorité de ces cas ont été en stade avancé de la maladie (stade IV). Dans notre étude, le taux de ferritinémie a été élevé dans 43,1% des cas au moment du diagnostic. Cependant, bien que la ferritine soit un fort marqueur pronostique au moment du diagnostic, elle ne convient pas à la surveillance de la maladie, car elle devient élevée suite aux transfusions sanguines fréquentes au cours de la chimiothérapie, ainsi, la ferritine apparaît utile pour estimer le pronostic, cependant elle est peu avantageuse pour le diagnostic et le suivi [136,137].

#### 2.4.3. Lactate Déshydrogénase (LDH) :

La LDH est élevée dans un nombre de situations tumorales et notamment les lymphomes malins et les leucémies. Dans les neuroblastomes, cette élévation est observée dans plus de trois quarts des cas [63]. L'analyse de la LDH permet d'évaluer de façon grossière la masse tumorale, et surtout la nécrose spontanée des cellules. Un taux de LDH supérieur à 587 U/l au moment du diagnostic est associé de façon significative à une survie inférieure en particulier chez l'enfant de plus d'un an, et à une amplification de l'oncogène MYCN [63]. Au moment du diagnostic, le taux du LDH sérique a été augmenté de 51 à 83,3% des cas selon les séries [48,138,139]. Dans notre étude le taux de la LDH a été élevé dans 43,1% des cas au moment du diagnostic. Plusieurs analyses multivariées ont démontré que le taux élevé du LDH fournit une information pronostique supplémentaire qui est indépendante du stade de la maladie, l'âge et d'autres facteurs [137-142]. La majorité des enfants atteints d'un neuroblastome localisé ont des taux de LDH normaux au moment du diagnostic, tandis que la LDH est élevée, chez la plupart des enfants atteints de neuroblastome en stade IV. Etant donné que la LDH n'est pas spécifique de la tumeur, elle n'est pas utile pour le diagnostic différentiel. Néanmoins, puisque les concentrations sériques élevées de LDH renseignent sur la charge tumorale (indépendamment de la taille de la tumeur primitive), il peut être un marqueur utile pour la surveillance de la maladie à haut risque [137].

#### 2.4.4. Neuron specific enolase (NSE) :

La NSE appartient à la famille des émolases, enzymes de la glycolyse. Son élévation dans le neuroblastome est non spécifique car elle s'observe dans de nombreuses autres tumeurs (Wilms, lymphomes, leucémies lymphoblastiques, etc) [63]. Son intérêt diagnostique est donc très limité. En revanche, un taux bas (< 100 ng/ml) semble être un facteur de bon pronostic chez l'enfant âgé de moins de 2 ans [90]. Dans la série de S. Aldaqa et al, le taux de la NSE au moment de diagnostic a été élevé dans 91,3% des cas. Alors que Zeltzer et al ont rapporté que le taux sérique de l'ESN est en corrélation avec l'étendue de la maladie [143]. La NSE est moins spécifique que les catécholamines métaboliques dans le diagnostic du neuroblastome. Cependant, elle a un rôle précieux pour le suivi de la maladie récurrente [144].

#### 2.4.5. Vaso-active intestinal peptide (VIP) :

Ce polypeptide de la famille des sécrétines est parfois responsable des troubles diarrhéiques sévères accompagnant certains neuroblastomes. Cette hormone locale du tractus gastro-intestinal devient dosable dans le sang de certaines tumeurs dont font partie les neuroblastomes comme les tumeurs carcinoides [63].

### 2.5. Etude anatomo-pathologique :

Avant d'entreprendre le traitement, il est nécessaire de disposer de prélèvements tumoraux, pour affirmer le diagnostic du neuroblastome et pour identifier des critères pronostiques essentiels aux décisions thérapeutiques. Si la tumeur est localisée et l'imagerie montre qu'elle peut être opérée d'emblée sans risque majeur ni sacrifice d'organe, la pièce d'exérèse est analysée. Si la tumeur est inopérable, du tissu tumoral sera prélevé par la technique la moins invasive possible selon la localisation [63]. La biopsie tumorale permet de confirmer le diagnostic,

établir une classification histologique, déterminer une amplification de l'oncogène N-MYC, une étude immunohistochimique et cytogénétique [145].

L'étude anatomopathologique permet une confirmation du diagnostic dans 35 à 100% des cas selon les séries [40,146-148]. Dans notre expérience l'analyse histologique a posé le diagnostic du neuroblastome chez tous les patients.

#### 2.5.1. Prélèvements de la biopsie :

Le tissu tumoral peut être obtenu de différentes manières, soit par une approche percutanée radioguidée ou une approche chirurgicale. La biopsie percutanée radio guidée à l'aiguille fine a été progressivement introduite et acceptée comme technique d'échantillonnage anatomiquement accessible à la tumeur [149].

Description de la biopsie percutanée radioguidée:

##### § Technique de biopsie :

Elle est la même pour de nombreux sites avec quelques particularités pour les tumeurs hépatiques et pulmonaires [150]. Le plus souvent, on a recours à l'anesthésie générale ou à la sédation pour contrôler l'anxiété et les mouvements de l'enfant [150,151]. Après la réalisation d'une incision cutanée de 2 à 3 mm, le trocart est dirigé sous contrôle radiologique vers la lésion. Le doppler couleur permet d'identifier et d'éviter les vaisseaux sanguins [150]. On utilise des aiguilles de 22 gauge [152].

##### § Choix entre l'échographie et le scanner :

Il est préférable d'utiliser l'échographie pour les lésions qui peuvent être visualisées par cette technique [153,150]. Couplée au doppler, elle permet d'éviter les lésions vasculaires accidentelles, l'étude de la vascularisation de la tumeur et le choix de zones viables à prélever [154]. Les lésions peu visibles à l'échographie, les lésions pulmonaires et les lésions osseuses de la colonne vertébrale et du pelvis sont mieux approchées par le scanner [153,150].



### § Taille et nombre des fragments biopsiques :

L'étude morphologique de routine et de biologie moléculaire nécessite une taille adéquate [155]. Celle-ci n'est pas prédéterminée pour tous les types de tumeurs. Elle n'est pas cruciale pour les tumeurs uniformes, à l'inverse des tumeurs hétérogènes qui nécessitent la réalisation de biopsies multiples dans différents sites [155,156]. D'autres tumeurs, comme les lymphomes où l'architecture de la prolifération joue un rôle diagnostique important, nécessitent des biopsies relativement larges [156].

### § Résultats :

La biopsie radioguidée permet d'obtenir un diagnostic histopathologique dans 65 à 100% des cas selon les séries [151]. En général, les résultats sont plus significatifs pour les tumeurs primitives que les récidives, pour les tumeurs malignes que bénignes et pour les lésions larges que petites [150].

### § Causes d'échec de la biopsie radioguidée :

L'échec est lié soit au geste biopsique qui ne ramène pas le tissu tumoral approprié, soit à un échantillonnage non représentatif [155]. Ceci peut être réduit par la réalisation de biopsies larges et multiples intéressant différents sites de la tumeur et évitant les zones de nécrose [155].

### § Avantages de la biopsie radioguidée :

En comparaison avec la biopsie chirurgicale, la biopsie radioguidée à aiguille fine est de réalisation plus facile et plus rapide, moins invasive, entraîne moins de morbidité et permet de démarrer le traitement rapidement sans suites post-opératoires [155,157]. Dans une étude brésilienne ayant porté sur 101 biopsies scannoguidées, les résultats étaient similaires à la biopsie chirurgicale avec un diagnostic histologique dans 76,6% et 90,8% des cas respectivement [152]. T. Monclair et al, ont aussi démontré dans leur étude que la biopsie percutanée à l'aiguille fine prélevée sur plusieurs sites au sein de la tumeur neuroblastique

présente de nombreux avantages théoriques par rapport à la biopsie ouverte et surtout dans la détermination précise du risque de la maladie [158].

Ajoutons aux avantages sus-cités de la biopsie percutanée, sa prédisposition moins fréquente aux complications post-geste [159]. En effet treize enfants de la série de A. Gupta et al, ont eu une blessure au niveau du duodénum et obstruction de l'intestin grêle suite à une biopsie par chirurgie ouverte. Parmi ces patients, six ont nécessité une transfusion sanguine dans les cinq jours suivant la biopsie chirurgicale [160].

Toutefois, malgré ces avantages mentionnés, seul un nombre limité de rapports ont examiné techniquement la possibilité d'entreprendre des tumeurs neuroblastiques pédiatriques par biopsie radio-guidée à l'aiguille fine [161]. En effet, la biopsie percutanée radio-guidée à l'aiguille fine dispose de certaines limites qui comprennent les défis techniques pour accéder de manière adéquate aux tumeurs dont le site anatomique est entouré par un intestin distendu ou un grand vaisseau sanguin, et c'est pourquoi la biopsie à chirurgie ouverte est traditionnellement privilégiée par les oncologues et les chirurgiens, et elle est l'approche la plus recommandée dans les UKCCLG (Children's Cancer and Leukaemia Group) guidelines. Son utilité se traduit dans la possibilité d'obtenir un échantillon tissulaire adéquat pour une complète caractérisation histologique et moléculaire des neuroblastomes [159].

Dans la présente étude, le prélèvement histologique a été chirurgicale dans 12% des cas, échoguidé dans 62% des cas, scannoguidé dans 3,4% des cas et sous forme de cytoponction dans 3,4% des cas. Alors que 19,2% des cas ont été diagnostiqués par l'intermédiaire d'une biopsie ostéo-médullaire.

### 2.5.2.Aspect histologique :

#### 2.5.2.1. Aspect macroscopique :

Le neuroblastome est une tumeur molle, grisâtre, souvent calcifiée, présentant des zones nécrotiques et hémorragiques. Elle peut être bien limitée, encapsulée. Plus souvent, elle est mal limitée, envahissant les ganglions lymphatiques et englobant les structures vasculaires de voisinage (figure 69,70) [162].

#### 2.5.2.2. Aspect microscopique :

Le neuroblastome est une tumeur à petites cellules rondes, parfois disposées en pseudo-rosettes fibrillaires caractéristiques avec une proportion variable de cellules ganglionnaires (ganglioneuroblastome) [162]. Les tumeurs de la « famille neuroblastome » regroupent en fait les neuroblastomes, les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes, tumeurs aux comportements très différents, capables aussi bien d'une régression spontanée que d'une maturation ou d'une progression tumorale très agressive. Ces tumeurs contiennent deux populations cellulaires principales : les neuroblastes et les cellules ganglionnaires d'une part, et le stroma à cellules schwanniennes d'autre part. L'équilibre entre les deux types cellulaires conditionne l'évolution vers la malignité ou la maturation. Historiquement, c'est Shimada, dans sa classification originale, qui proposa le premier le concept de quatre catégories morphologiques de base avec des sous-types [163]. On distingue :

#### § Les neuroblastomes (NB à stroma pauvre) :

Composés à plus de 50% de neuroblastes et de substance fibrillaire, ils sont classés en trois sous-types :

- Ø Le neuroblastome indifférencié (toujours histologie défavorable (HD)) composé de cellules tumorales neurales sans aucun prolongement neurofibrillaire (neuropiles). Les noyaux sont de petites tailles et arrondis, le cytoplasme est basophile. Ces formes peuvent poser le problème du

diagnostic différentiel avec les tumeurs à petites cellules rondes basophiles.

Il faut donc faire une série d'immunomarquage pour confirmer un diagnostic (anti-panleucocytaire, antivimentine, anti-desmine, anti-cytokératine KL1, anti-NSE). (Figure 71).

Ø Le neuroblastome peu différencié (Histologie favorable (HF) ou défavorable) lorsqu'il existe des neuropiles (figure 72).

Ø Le neuroblastome en voie de différenciation (HF ou HD) lorsqu'au moins 5% des cellules tumorales sont de types ganglionnaires (figure 73).

§ Les ganglioneuroblastomes (GNB) nodulaires (stroma mixte riche et pauvre) :  
Composés de nodules macroscopiques de stroma pauvre, coexistants avec des zones de stroma riche (GNB mélangé) ou des zones de stroma dominant (GN) (figure 74).

§ Les ganglioneuroblastomes mélangés (stroma riche) :  
C'est une forme transitionnelle entre le neuroblastome et le ganglioneurome, la tumeur est en cours de différenciation mais le processus est incomplet (figure 75).

§ Les ganglioneuromes (GN), (stroma dominant toujours Histologie Favorable) :  
Ils sont composés essentiellement de cellules ganglionnaires matures, avec éventuellement une éparsé de neuroblastes se différenciant et/ou de cellules ganglionnaires en cours de maturation. Ce sont des tumeurs parfaitement bénignes, non classées parmi les neuroblastomes et qui guérissent sous réserve d'une exérèse chirurgicale (figure 76) [163].

Shimada s'y ajoute aussi l'étude d'un index mitotique et de caryorrhexie (mitosis and karyorrhexis index : MKI) qui se définit comme le pourcentage de cellules en mitose et en processus de caryorrhexie. Les cellules caryorrhétiques sont des cellules ayant du matériel nucléaire condensé et fragmenté et souvent un cytoplasme condensé éosinophile. On distingue alors :

1= les tumeurs de faible MKI (index < 2%),

2= les tumeurs à MKI intermédiaire (index entre 2 et 4%),

3= les tumeurs à MKI élevé (index > 4%) [63].

L'analyse détaillée du tissu tumoral a été standardisée dans la classification de l'INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification), cette classification prend en compte la quantité respective de stroma schwannien et de cellules neuroblastiques, le caractère plus ou moins différencié des cellules neuroblastiques et leurs caractéristiques caryo-mitotiques [65]. La signification pronostique de cette classification a été rapportée par Shimada et al, sur une série rétrospective de 227 cas, elle pourrait, plus particulièrement dans l'expérience des groupes de recherche nord-américains, permettre d'identifier un mauvais pronostic chez des patients dont le stade d'extension et l'âge sont favorables. L'expression de glycoprotéines CD 44 à la surface des neuroblastes a été rapportée comme significativement associée à un phénotype différencié et à un pronostic favorable [63]. La signification pronostique de ces données anatomopathologiques est généralement corrélée à celle des marqueurs moléculaires comme l'amplification de l'oncogène MYCN [65,165].

Tableau 24: fréquence des sous type histologiques du neuroblastome dans différentes séries.

|                                             | Bae, G. E.,[166] | Kang, S. Y., [167] | Avanzini, S [145] | G.BSHAO [148] | Burgues, O [168] | notre série |
|---------------------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|---------------|------------------|-------------|
| <b>Le NB indifférencié</b>                  | 4,1%             | --                 | 2%                | 69,4%         | 19,2%            | --          |
| <b>Le NB peu différencié</b>                | 45,8%            | 47%                | 15%               | 69,4%         | 61%              | 15,5%       |
| <b>Le NB en voie de différenciation</b>     | 29,2%            | 17%                | 1%                | 30,6%         | 6,6%             | --          |
| <b>Les ganglioneuroblastomes nodulaires</b> | 8,3%             | --                 | --                | 33,3%         | --               | --          |
| <b>Les ganglioneuroblastomes mélangés</b>   | 2,1%             | 22%                | 4%                | 66,7%         | --               | --          |
| <b>Les ganglioneuromes</b>                  | 2,1%             | --                 | --                | --            | --               | 5,1%        |
| <b>Non précisé</b>                          | --               | 14%                | 2%                | --            | --               | 60,3%       |

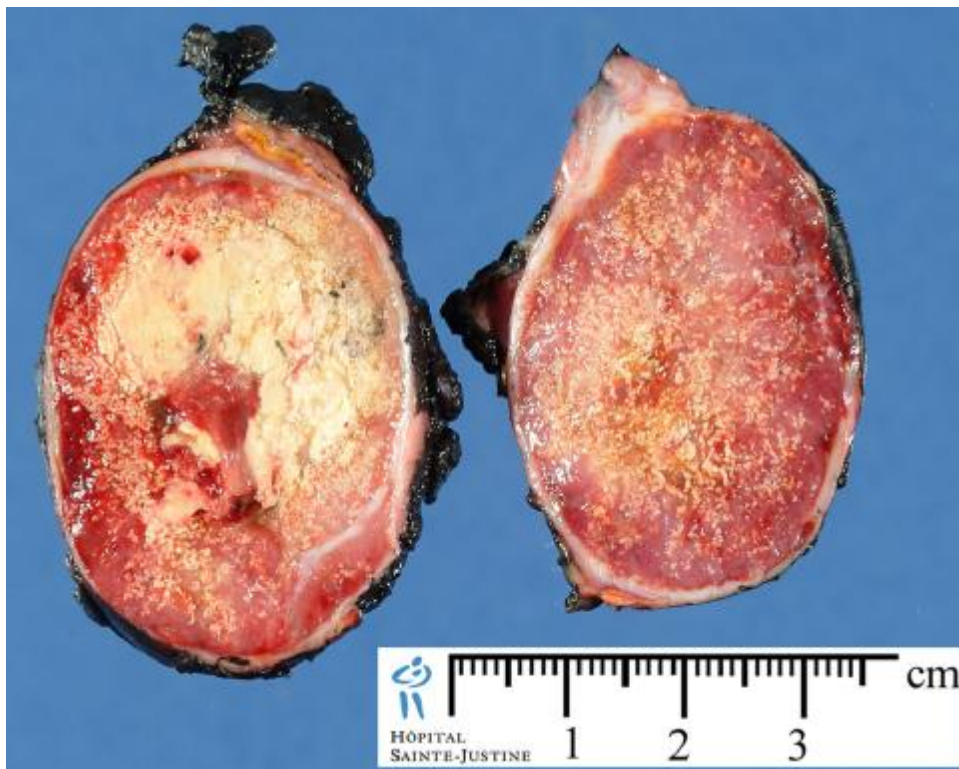


Figure 69: aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique necrotico-hémorragique [164].

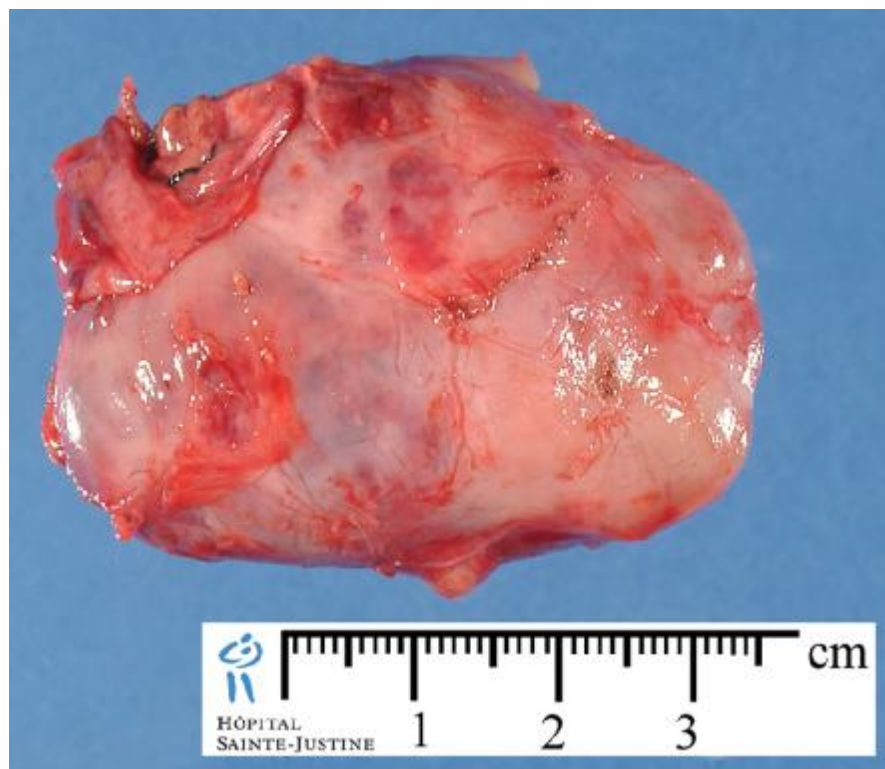


Figure 70: aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique encapsulée [164].

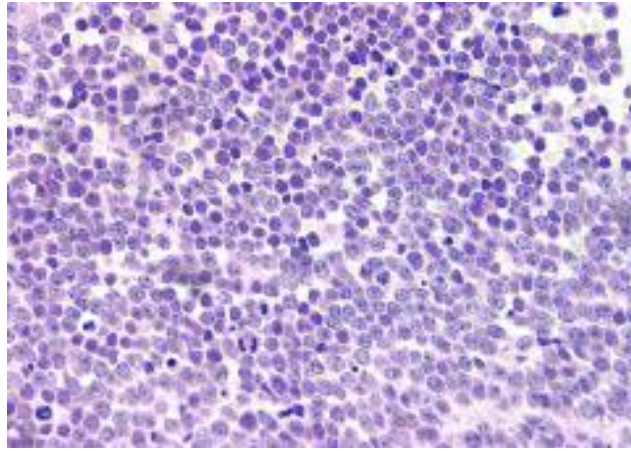


Figure 71: neuroblastome indifférencié composé de cellules de petite et moyenne taille sans prolongement neurofibrillaire [165].

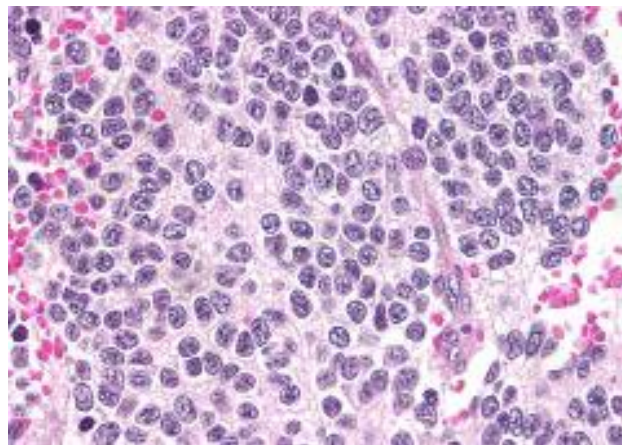


Figure 72: neuroblastome peu différencié avec présence des neuropiles [165].

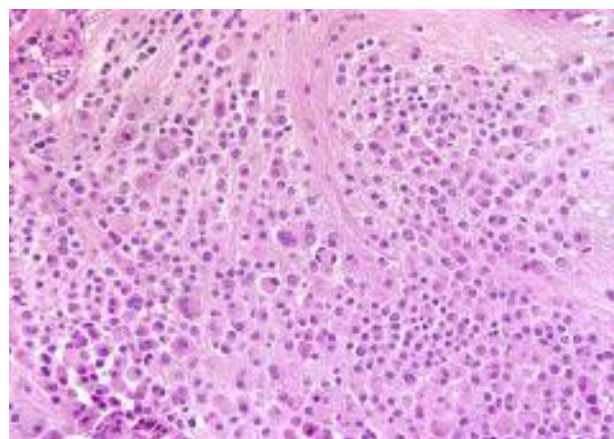


Figure 73: neuroblastome en voie de différenciation, composé de neuroblastes et neuropiles [165].



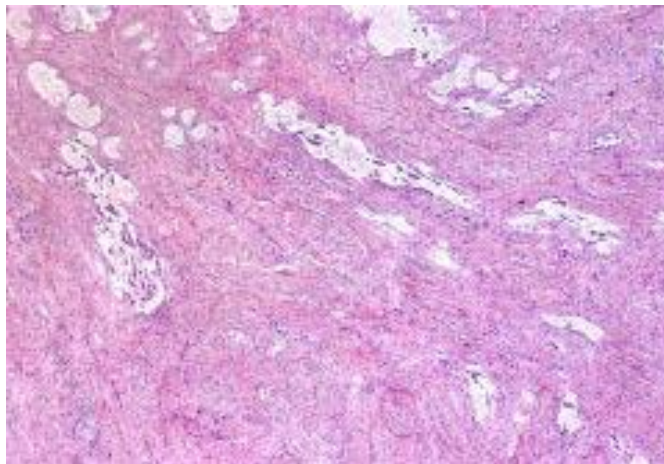


Figure 74: ganglioneuroblastomes mélangés (intermixed) composés de plus de 50% de stroma schwannian qui comprend des nids bien définis de tissu neuroblastique [165].

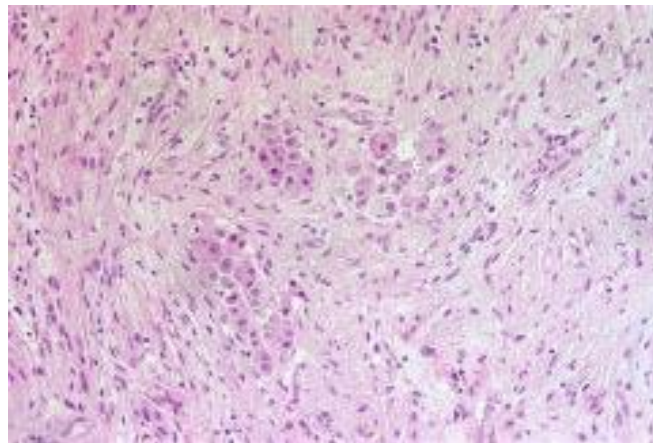


Figure 75: ganglioneurome, contenant plus de 50% de stroma schwannien avec des éparses de neuroblastes se différenciant et/ou de cellules ganglionnaires en cours de maturation, mais pas neuropiles [165].

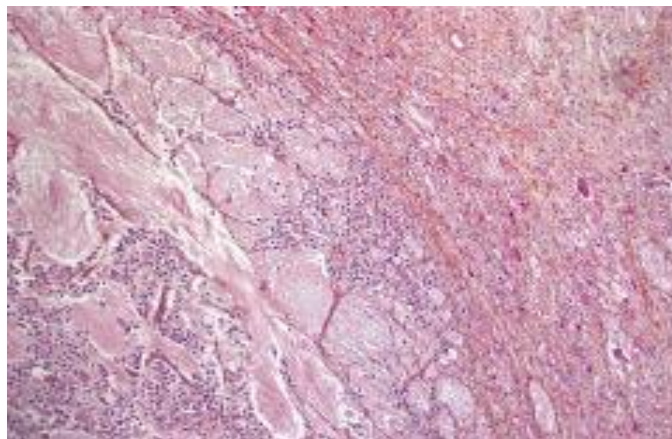


Figure 76: ganglioneuroblastomes (GNB) nodulaires [165].



## 2.6. Bilan médullaire :

La précision de la MIBG ne dispense pas de l'analyse microscopique. En effet, 50 à 60% des neuroblastomes sont métastatiques au diagnostic, et la plupart de ces localisations siègent au niveau de la moelle osseuse. Le caractère hétérogène de cette dissémination impose de multiplier les prélèvements [72].

### 2.6.1. Myélogrammes :

La pratique de dix ponctions au lieu de deux permet d'augmenter respectivement de 10 et 20% les taux des envahissements initiaux et résiduels après chimiothérapie. Le standard international actuel recommande quatre myélogrammes interprétables [130,131]. Dans notre expérience, nous avons réalisé systématiquement deux myélogrammes chez tous les patients objectivant une infiltration métastatique dans 31% des cas.

### 2.6.2. Biopsies ostéo-médullaires (BOM) :

L'histologie semble supérieure au myélogramme dans 60% des cas, mais il existe 13% de faux négatifs par rapport à la cytologie. Un minimum de deux biopsies interprétables est indispensable. Ainsi, myélogrammes et biopsies médullaires sont complémentaires. Dans la série de D. Stark et al, la biopsie ostéo-médullaire a permis de révéler des métastases médullaires dans 91% des cas [86,132]. Dans notre étude, deux biopsies ostéo-médullaire ont été réalisées dans 98,2% des cas, et révélant des métastases médullaires dans 31% des cas.

## 2.7. DIAGNOSTIC MOLECULAIRE ET GENETIQUE :

Les caractéristiques moléculaires et génétiques des neuroblastomes sont des données incontournables à prendre en compte et aident à prédire le pronostic de la maladie car elles déterminent son agressivité. L'analyse du contingent génomique

(selon une technique de CGH array ou analyse en microréseau) est essentielle pour prédire le risque de rechute des patients atteints de cette pathologie [169].

### 2.7.1. Gains de matériel génétique, amplification et surexpression.

#### 2.7.1.1. Amplification de l'oncogène MYCN :

Le gène MYCN est un proto-oncogène exprimé normalement dans le système nerveux en développement. Il est situé à la partie distale du bras court du chromosome 2 dans la région 2p23-24. L'amplification de ce gène est liée à la présence de matériel génétique sous forme de chromosomes « double minute » ou de régions HSR (homogenously staining regions), avec de 10 à 400 copies par cellule. Il résulte une hyper-expression d'une phosphoprotéine nucléaire impliquée dans l'activation de la transcription. L'amplification du MYCN, observée dans 25 à 30% des neuroblastomes, est hautement corrélée au stade et à la progression rapide de la maladie et a une signification pronostique péjorative dans les tumeurs localisées et les stades 4 de moins de 1 an, indépendamment des autres critères biologiques.

Dans toutes les études thérapeutiques actuelles, la recherche d'une amplification de l'oncogène MYCN est faite en routine afin de définir la thérapeutique. La recherche de l'amplification de l'oncogène MYCN est réalisée par différentes techniques de biologie moléculaire : Southern, PCR, FISH. La technique de FISH permet d'observer la variabilité dans le degré d'amplification des cellules au sein d'une même tumeur (figure 77). La possibilité de détecter MYCN dans le sérum des patients est une voie d'avenir pour une évaluation de ce facteur pronostique quand la tumeur primitive est difficilement repérable [110,170-173].

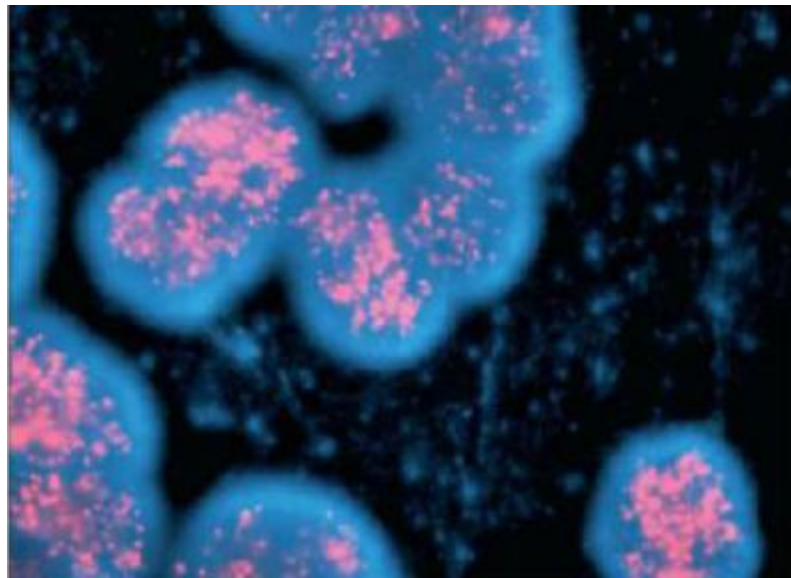


Figure 77: amplification MYCN en technique de FISH d'après « Neuroblastoma » [73].

#### 2.7.1.2. Gain des segments chromosomiques: 17q

Le gain du segment 17q est une des anomalies les plus fréquentes dans les neuroblastomes, se rencontrant dans 50 à 70% des cas. Une translocation déséquilibrée (1;17) est fréquente, généralement par perte du 1p distal et gain du 17q distal. Le gain de 17q est associé à un mauvais pronostic et peut être utile pour la stratification des traitements [174].

#### 2.7.1.3. Ploidie (contenu en ADN des cellules tumorales) :

L'analyse du contenu en ADN est une méthode assez simple, rapide et donnant une bonne appréciation du nombre total de chromosomes. La majorité des lignées cellulaires de neuroblastomes et les neuroblastomes de stades avancés ont un contenu en ADN proche de la diploidie ou de la tétraploidie. A l'inverse, les formes favorables, notamment celles des nourrissons de moins de 1 an, ont un contenu en ADN hyperdiploïde ou proche de la triploidie. Elles ont des gains de chromosomes entiers, par anomalie de ségrégation lors de la mitose, et assez peu de réarrangements structuraux. Ces différents phénotypes du contenu global en ADN distinguent donc les tumeurs ayant une « instabilité génomique »

(diploïdes/tétraploïdes) de mauvais pronostic, des formes ayant une «instabilité mitotique» (hyperdiploïdes/triploïdes) de bien meilleur pronostic [175].

## 2.7.2. Perte de matériel génétique et de loci de gènes suppresseurs de tumeur :

### 2.7.2.1. Délétion du bras court du chromosome 1 :

C'est une des anomalies caryotypiques les plus fréquentes dans les lignées et des formes avancées de neuroblastome. On retrouve une perte d'hétérozygotie (LOH) dans un tiers des tumeurs primitives. Lorsqu'on ajoute un chromosome humain 1p intact à des cellules de lignées de neuroblastome délétées en 1p, il y a induction d'une différenciation ou d'une mort cellulaire. Il apparaît donc qu'au moins un gène suppresseur de tumeur est localisé sur le bras court du chromosome 1 et que ce gène est inactivé dans environ un tiers des cas. La majorité des délétions du 1p sont larges, mais pratiquement toutes celles décrites dans la littérature contiennent une région commune incluant la partie distale 1p32.2 et tout 1p36.3, (la partie distale du locus 32,2 du bras court de la 1ere paire de chromosome et le locus 36,3 du bras court de la 1ere paire du chromosome), correspondant à une région critique d'environ un million de paires de bases. Sur le plan pronostic, une LOH en 1P est plus fréquente dans les formes les plus malignes des neuroblastomes. Il existe une très forte corrélation entre la délétion du 1p et un âge supérieur à 1 an au moment du diagnostic, la présence de métastases et la présence d'amplification de MYCN. Ce facteur est associé à un pronostic défavorable dans les stades avancés. Des études sur son rôle pronostique dans les stades localisés sont en cours [176-179].

### 2.7.2.2. Autres altérations et pertes de chromosomes :

- Délétion 11 q- : les mêmes études de génétique moléculaire retrouvent, dans plus d'un tiers des tumeurs primitives de neuroblastome, une LOH de 11q26, siège probable d'un gène suppresseur de tumeur. La perte d'allèle en 11q est l'une des plus fréquemment observées dans les neuroblastomes et peut constituer un marqueur pronostique défavorable, indépendamment de l'amplification du MYCN [180].
- Délétion 14q- : la délétion d'une partie du bras long du chromosome 14 est aussi une anomalie fréquente dans le neuroblastome. Elle est présente dans tous les groupes de risques, indiquant que cette anomalie apparaît très tôt dans le développement de la tumeur [180].

### 2.7.2.3. Modification de l'expression de gènes :

- Voies de signalisation des neurotrophines : TrkA. Les neurotrophines jouent un rôle critique dans le développement du système nerveux sympathique, notamment le nerve growth factor (NGF), les neurotrophines, et le brain derived neurotrophic factor (BDNF). Les signaux des neurotrophines sont relayés dans la cellule par les « Tek », récepteurs de la famille des tyrosines kinases. Trois gènes de récepteurs de haute affinité pour les neurotrophines ayant un intérêt pour le neuroblastome (TrkA, TrkB et TrkC) sont connus et clonés jusqu'à présent. TrkA est le récepteur de haute affinité pour le NGF et permet la différenciation neuronale. En son absence, les neurones entrent dans un processus d'apoptose. TrkB lie avec haute affinité le BDNF et la neurotrophine 4, et TrkC est le récepteur de la neurotrophine 3. L'expression de TRKA est inversement proportionnelle au stade de la maladie et à l'amplification de MYCN. Ainsi l'expression de TrkA est un marqueur de pronostic « favorable ». Inversement, l'expression de TrkB est observée dans les stades élevés avec

amplification de MYCN. Enfin, le TrkC est exprimé dans les cas favorables de neuroblastomes [181,182].

- Gènes suppresseurs de métastases : le CD44. Dans le neuroblastome, l'absence d'expression du CD44 est associée à un pronostic défavorable. Au contraire, l'expression du CD44 permet de définir un sous-groupe de patients de bon pronostic, même parmi les stades 3 et 4. Son expression est inversement corrélée à l'amplification du MYCN [179,181].

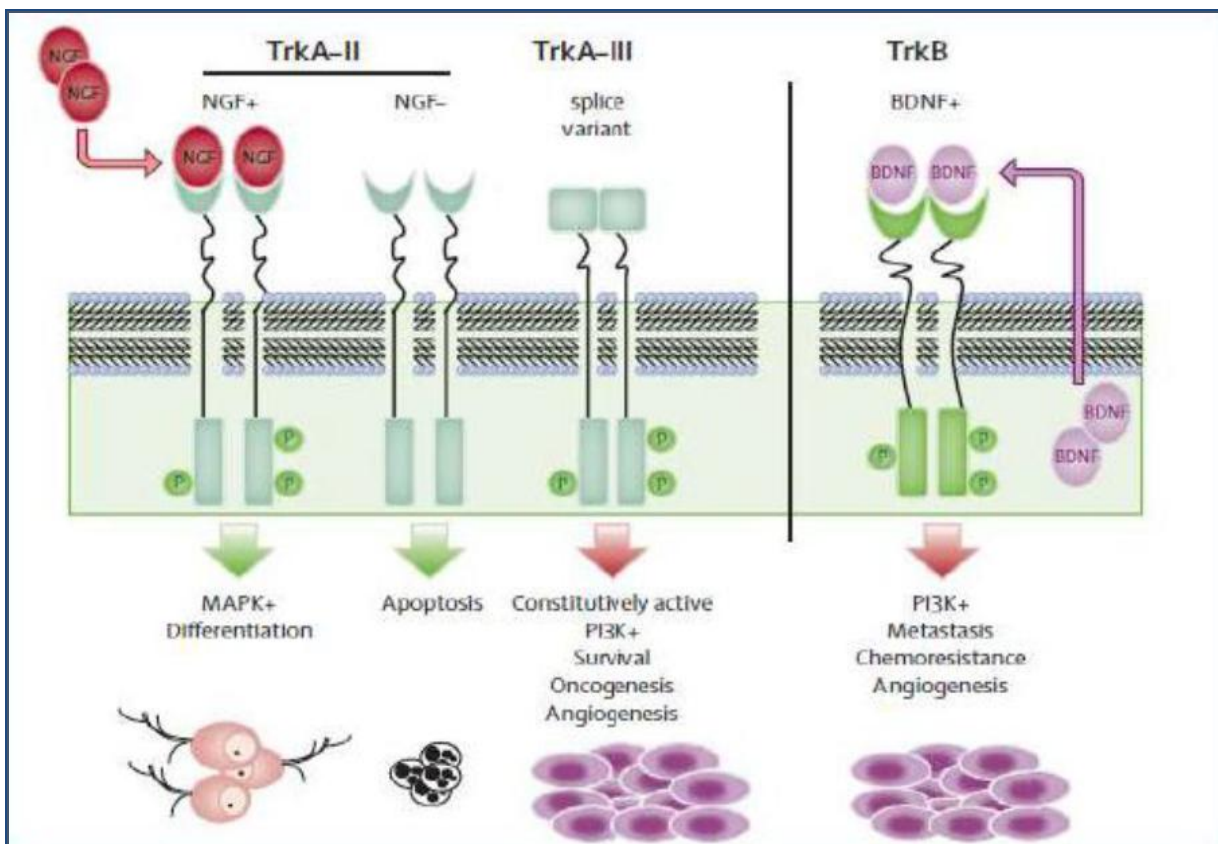


**Figure 78:** schéma de représentation des récepteurs de tyrosine-kinase intervenant dans la signalisation des neuroblastomes d'après « Neuroblastoma » [73].

## VI. CLASSIFICATIONS :

L'évaluation du risque des neuroblastomes dépend de plusieurs paramètres à savoir la présentation clinique et les éléments biologiques. L'analyse du risque a beaucoup évolué depuis les dernières années et des consensus se sont développés afin de mettre en place des classifications.

### 1. Classification d'Evans :

Elle est la plus ancienne, établie dans les années 70. Il s'agit d'une classification anatomique applicable au moment du diagnostic permettant une évaluation pronostique en fonction de l'extension de la maladie (tableau 25) [87].

Tableau 25: classification d'Evans [87].

|           |                                                                                                                                                                                       |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stade I   | Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine.                                                                                                                                |
| Stade II  | Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux.                             |
| Stade III | Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions bilatéraux de voisinage.                                                                         |
| Stade IV  | Maladie étendue au squelette, aux tissus mous, aux groupes ganglionnaires à distance, à la moelle                                                                                     |
| Stade IVS | Patients de moins de 1 an porteurs d'une tumeur primitive et de métastases à distance (foie, peau, moelle osseuse), à l'exclusion des métastases osseuses radiologiquement décelables |

## 2. Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System) :

Certains facteurs cliniques et anatomiques ont un impact sur l'évolution au long terme des neuroblastomes, parmi lesquelles, on retrouve le stade d'extension tumorale qui a fait l'objet d'un consensus international. C'est ainsi qu'a émergé l'International Neuroblastoma Staging System (INSS). Cette classification a été publiée en 1988 et révisée en 1993. Elle prend en compte les caractéristiques cliniques, radiologiques, chirurgicales et pathologiques de la tumeur pour évaluer la dissémination du neuroblastome. La classification INSS subdivise le neuroblastome en cinq stades numérotés de 1 à 4 en plus du stade 4S. La mise en évidence de métastases à distance est un critère majeur dans la classification du neuroblastome. En effet, dès la découverte d'une métastase à distance, la tumeur est classée stade 4, exceptées les métastases confinées à la peau, au foie et à la moelle osseuse, avant l'âge de 1 an, qui sont classés 4S« spécial » (tableau 26) (figure 79) [111,183]. L'INSS présente l'inconvénient d'être essentiellement une classification post-opératoire, puisque par définition, les stades 1 et 2 doivent avoir été réséqués.



Figure 79: représentation schématique de la classification INSS [131].



**Tableau 26: classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS)**  
**[131].**

| <b>Stade</b> | <b>Description</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>     | La tumeur est localisée, c'est-à-dire qu'elle est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). On peut l'enlever complètement par chirurgie.<br>Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>2A</b>    | La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial), mais on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie.<br>Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>2B</b>    | La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie.<br>Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques ipsilatéraux), mais les ganglions du côté opposé (appelés ganglions lymphatiques contralatéraux) ne sont pas atteints.                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>3</b>     | La tumeur a traversé la ligne médiane du corps (définie par la colonne vertébrale), atteignant ainsi l'autre côté du corps, et on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer peut s'être propagé aux ganglions lymphatiques situés près de la tumeur.<br><b>Ou</b><br>La tumeur est confinée à une seule région, d'un seul côté du corps, mais des cellules cancéreuses se sont propagées aux ganglions lymphatiques de l'autre côté du corps.<br><b>Ou</b><br>La tumeur s'est développée au centre du corps (ligne médiane) et le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou aux tissus des deux côtés du corps. Le cancer ne peut pas être complètement enlevé par chirurgie. |
| <b>4</b>     | Le cancer s'est propagé à des ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps éloignés de la tumeur (propagation à distance). Ces emplacements éloignés peuvent comprendre les os, la moelle osseuse, le foie, la peau ou d'autres organes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>4s</b>    | Ce stade est réservé aux enfants de moins de 1 an.<br>La tumeur est confinée à une seule région du corps (comme pour les stades 1 et 2). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie.<br>Le cancer peut s'être propagé ou non aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques ipsilatéraux).<br>Le cancer s'est propagé seulement au foie, à la peau ou à la moelle osseuse et aucun os n'est atteint. Si la tumeur s'est propagée à la moelle osseuse, moins de 10% des cellules dans la moelle osseuse sont cancéreuses.                                                                                                            |

### 3. Classification de l'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) :

L'INRG a élaboré un système de classification qui évalue l'étendue de la maladie au diagnostic, et qui est donc indépendant du résultat de la chirurgie. La classification des tumeurs localisées et la distinction entre tumeur opérable ("L1") et inopérable ("L2") est dépendante de la présence de facteurs de risques chirurgicaux identifiés sur l'imagerie (IDRF) [271]. Elle s'affranchit de la problématique de la ligne médiane, et n'inclut pas la notion d'envahissement ganglionnaire. La notion d'opérabilité est éludée par le postulat que toute tumeur est opérable mais avec des risques chirurgicaux plus ou moins importants. Ces facteurs de risque chirurgicaux ne sont considérés comme pertinents qu'au moment du diagnostic. Cette classification est également la première où le stade métastatique ("M") est défini par la scintigraphie à la MIBG. Le stade Ms est l'équivalent du stade 4s, mais la notion de limite d'âge à un an disparaît. Cette nouvelle classification distingue les stades L1 et L2 (tumeurs localisées avec ou sans possibilités de chirurgie première selon des critères d'imagerie) des stades métastatiques M ou MS. Le pronostic des stades L1 et L2 est intermédiaire. Le stade MS correspond au stade 4S de la classification de l'INSS, il regroupe les tumeurs du nourrisson avec métastases hépatiques, cutanées et/ou médullaires, mais sans atteinte osseuse, et est associé à un pronostic favorable avec possibilité de régression spontanée. Le stade M est de pronostic sombre (tableaux 27) [22,31].

Tableau 27 : classification de l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) [31].

| Stade | Description                                                                                                                                  |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L1    | Tumeur locorégionale n'envahissant pas les organes de voisinage avec absence de facteurs de risque à l'imagerie                              |
| L2    | Tumeur locorégionale avec présence de facteurs de risque à l'imagerie, montrant des signes d'invasivité locale                               |
| M     | Envahissement métastatique à distance (excepté MS), scintigraphie à la mIBG obligatoire                                                      |
| MS    | Métastases limitées à la peau et/ou foie et/ou moelle osseuse(<10%), chez enfants <18mois, scintigraphie à la mIBG négative sur le squelette |

#### 4. Classification International Neuroblastoma Pathology Classification

##### (INPC) :

La classification INPC est la classification histologique de référence. Elle décrit l'aspect histologique en prenant compte :

- Du tissu de soutien, le stroma schwannien,
- Des cellules du système sympathique de maturation variable, du neuroblaste à la cellule ganglionnaire,
- De l'équilibre entre ces deux populations qui conditionne le degré de malignité et le pronostic évolutif,
- De l'index mitotique et caryorrhexie (MKI : mitosis and karyorrhexis) qui se définit comme le pourcentage de cellules en division et/ou ayant du matériel nucléaire condensé et fragmenté et un cytoplasme condensé eosinophile.

Il existe 4 grandes catégories :

- ü Le neuroblastome (stroma pauvre).
- ü Le ganglioneuroblastome mélangé (stroma riche).
- ü Le ganglioneuroblastome nodulaire (stroma riche et pauvre),
- ü Le ganglioneurome (stroma dominant).

## 5. Classification de Shimada :

Elle prend en compte deux populations cellulaires, les neuroblastes et les cellules ganglionnaires d'une part, et le stroma à cellules schwanniennes d'autre part. L'équilibre entre ces deux populations conditionne l'évolution vers la malignité ou la maturation selon la classification de Shimada.

La classification de Shimada permet d'individualiser deux groupes de tumeurs en fonction de l'importance du tissu schwannien :

- Les neuroblastomes à stroma pauvre, parmi lesquels il faut distinguer les formes indifférenciées comportant moins de 5% de neuroblastes en voie de différenciation, et les formes différenciées qui en comportent plus de 5%. Dans ce groupe la valeur de l'index MKI est précisé : bas si  $< 100/5000$  cellules, intermédiaire entre 100 et 200/5000 cellules, et élevé si  $> 200/5000$  cellules.
- Les neuroblastomes à stroma riche sont divisés en trois sous-types : les formes bien différenciées avec un stroma ganglioneuromateux prédominant renfermant peu de neuroblastes ne formant pas d'amas bien individualisés ; les formes mélangées avec un stroma ganglioneuromateux parsemé d'amas de cellules neuroblastiques de différenciation variable, formant des foyers bien délimités mais non encapsulés, interrompant le stroma, visibles au microscope ; les formes nodulaires caractérisées par la présence d'un ou plusieurs nodules de neuroblastomes à stroma pauvre, enchâssés dans un neuroblastome à stroma riche. Ces nodules sont souvent hémorragiques [87].

Les formes à pronostic défavorable selon cette classification sont les suivantes:

- Neuroblastomes à stroma riche nodulaire.
- Neuroblastomes à stroma pauvre associés soit avec :
  - ü âge  $> 5$  ans ou,
  - ü histologie indifférenciée après 1 an et demi ou,
  - ü index MKI  $> 100$  après 1 an et demi ou,
  - ü index MKI  $> 200$  avant 1 an et demi.

## 6. Classification de Shimada modifiée par Joshi :

Cette classification utilise le terme de neuroblastome pour neuroblastome à stroma pauvre et le terme de ganglioneuroblastome pour neuroblastome à stroma riche. Elle individualise trois sous-types [87] :

- Les formes indifférenciées correspondant à une tumeur à petites cellules rondes basophiles avec de nombreuses mitoses et pas ou très peu de substance fibrillaire.
- Les formes peu différenciées correspondant à moins de 5% de neuroblastes montrant des signes de différenciation et de la substance fibrillaire en quantité variable.
- Les formes en voie de différenciation avec plus de 5% de neuroblastes montrant des signes de différenciation, il peut également y avoir des cellules ganglionnaires en petit nombre.

Le ganglioneuroblastome est composé de plus de 50% de tissu ganglioneuromateux associant des cellules ganglionnaires, des cellules de Schwann et du tissu fibreux. Il en existe trois sous-types : les borderlines (à stroma riche bien différencié), les mélangés, et les nodulaires. Le ganglioneurome est uniquement constitué de tissu mature avec des cellules ganglionnaires, des cellules de Schwann, et du tissu fibreux. Le neuroblastome transitionnel comporte une fraction égale de neuroblastome et de tissu ganglioneuromateux.

## 7. Classification TNM :

La classification TNM comporte une classification par stades cliniques (CS), qui permet de juger de la situation pré thérapeutique, et une classification post-chirurgicale (PS) par stades pathologiques, qui permet d'adapter les traitements locaux postopératoires. Dans cette classification, T définit la tumeur primitive, N les ganglions lymphatiques régionaux et M les métastases.

### Ø Stade clinique TNM

T0 : Pas de tumeur primitive

T1 : Tumeur unique < 5 cm

T2 : Tumeur unique de 5 à 10 cm

T3 : Tumeur unique > 10 cm

T4 : Tumeur multifocale

Tx : Non classable

N0 : Pas de signes d'envahissement

N1 : Présence d'adénopathies régionales

Nx : Non classable

M0 : Pas de signes de métastases à distance

M1 : Présence de métastases à distance

M2 : Non évaluable

### Stades cliniques : CS

|           |                                                                                                                                           |        |        |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------|
| Stade I   | T1                                                                                                                                        | N0/Nx  | M0     |
| Stade II  | T2                                                                                                                                        | N0/Nx  | M0     |
| Stade III | T1/T2                                                                                                                                     | N1     | M0     |
|           | T3                                                                                                                                        | Tout N | M0     |
| Stade IV  | Tout T                                                                                                                                    | Tout N | M1     |
| Stade V   | T4                                                                                                                                        | Tout N | Tout M |
| Stade IVs | Neuroblastome métastatique, chez un enfant de moins de 1 an, sans métastases osseuses décelables avec petite tumeur primitive (T1 ou T2). |        |        |

Ø Stade clinique TNM post-opératoire :

|                                                  |                                            |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| PT0 : Pas de tumeur à l'examen histopathologique | PN0 : Pas d'envahissement                  |
| PT1 : Exérèse complète                           | PN1 : Envahissement ganglionnaire régional |
| PT3 : Résidu tumoral                             | - PN1a : Résection complète                |
| - PT3a : Microscopique                           | - PN1b : Résection incomplète              |
| - PT3b : Macroscopique < 10%                     | PNx : Non évaluable                        |
| tumeur                                           | PM : Idem TNM                              |
| - PT3c : Macroscopique > 10%                     |                                            |

Stade post-opératoires : Ps

|        |            |              |         |
|--------|------------|--------------|---------|
| PSI    | PT1        | PN0/PNx      | PM0     |
| PSII   | PT1        | PN1a         | PM0     |
| PSIIla | PT3a       | PN0/PN1a/PNx | PM0     |
| PSIIlb | PT3b<br>Ou | Tout PN      | PM0     |
| PSIIlc | PT3c       | Tout PN      | PM0     |
| PSIV   | Tout PT    | Tout PN      | PM1     |
| PSIV   | PT4        | Tout PN      | Tout PM |

## VII. FACTEURS PRONOSTIQUES :

### 1. Stade d'extension :

Comme de nombreuses tumeurs, la vitesse de développement et d'extension des cellules tumorales est un fort facteur prédictif de la survie du patient puisque le taux de survie est de l'ordre de 97% dans le stade I et seulement 30% dans le stade IV [158]. Dans notre série, 46,5% des patients sont diagnostiqués en stade IV de la maladie. Ceci est comparable aux données de la littérature [34,40,185-187].

Tableau 28: la survie du neuroblastome dans différentes études en fonction du stade INSS.

| Etudes                  | INSS stage | Fréquence de survenue | Survie/mortalité       |             |
|-------------------------|------------|-----------------------|------------------------|-------------|
|                         |            |                       | 10 -year EFS           | Survie à 10 |
| G. B. Aydn et al, [39]  | 1          | 6%                    | 92,6%                  | 100%        |
|                         | 2          | 9,8%                  | 75,9%                  | 75,8%       |
|                         | 3          | 26,6%                 | 29,5%                  | 34,1%       |
|                         | 4          | 51,4%                 | 4,2%                   | 6,5%        |
|                         | 4S         | 6,2%                  | 55,8%                  | 59,4%       |
| L. Cohen et al, [209]   |            |                       | 5 -Year EFS            | 5 year OS   |
|                         | 1,2,3,4S   | 60%                   | 83%                    | 91%         |
|                         | 4          | 40%                   | 35%                    | 42%         |
| O. Burgues et al, [168] | 1          | 25,8%                 | Taux de survie         | Mortalité   |
|                         | 2          | 9,3%                  | 97,9%                  | 2,1%        |
|                         | 3          | 23,1%                 | 76,4%                  | 23,6%       |
|                         | 4          | 29,7%                 | 78,6%                  | 21,4%       |
|                         | 4S         | 12,1%                 | 40,7%                  | 59,3%       |
| Notre série             |            |                       | 95,5%                  | 4,5%        |
|                         |            |                       | Fréquence de mortalité |             |
|                         | 1          | 1,7%                  | 0%                     |             |
|                         | 2          | 12%                   | 1,7%                   |             |
|                         | 3          | 29,3%                 | 8,6%                   |             |
|                         | 4          | 46,5%                 | 24,1%                  |             |

*EFS (survie sans évènement)*

*OS (survie globale)*



Les résultats trouvés par plusieurs études (tableau 28) rejoignent largement les données de la littérature telle que la survie des stades localisés est actuellement excellente, que la tumeur soit d'emblée opérable ou après chimiothérapie [210]. A l'opposé, les enfants ayant une maladie métastatique ont une survie à 5 ans inférieure à 40% (figure 80) [190-192].

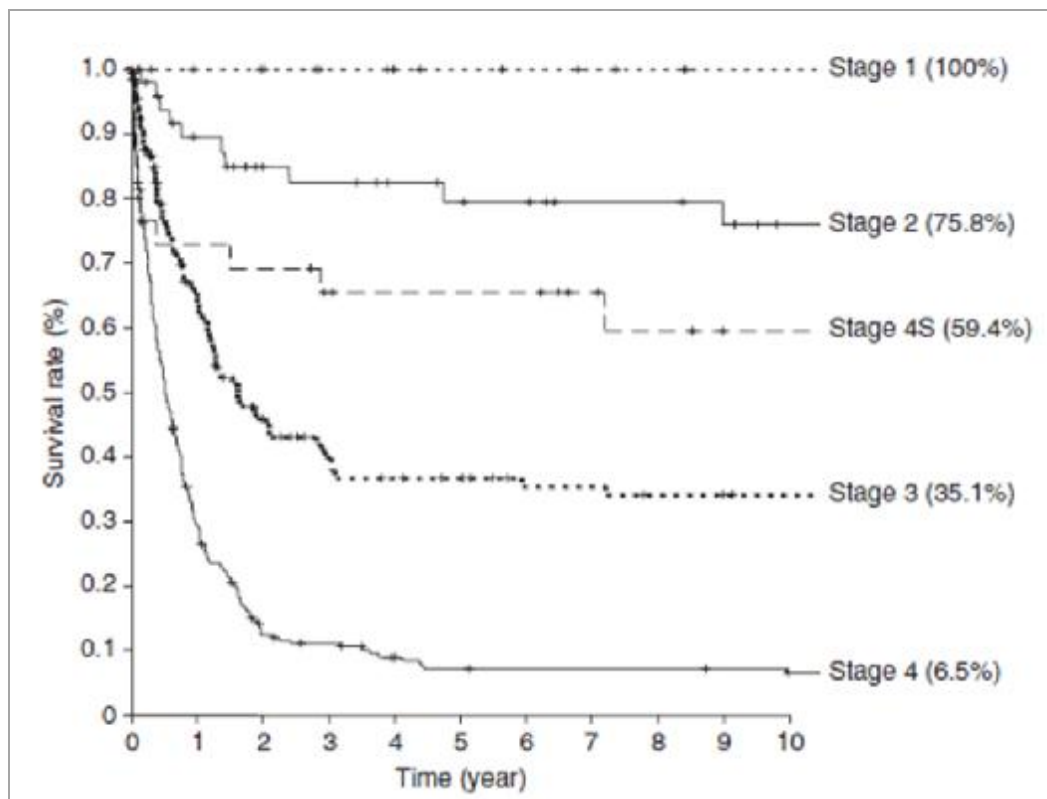


**Figure 80:** les taux de survie globale des patients selon les stades (étude GB. Aydn) [39].

## 2. Localisation primitive :

La localisation abdominale du neuroblastome est un facteur de mauvais pronostic. La mortalité associée à une localisation abdominale de la tumeur neuroblastique varie entre 50 et 84,2% des cas selon les séries (figure 81) [38-40,193]. J.A. Moris et A. Horiuchi et al, ont rapporté dans leurs études une fréquence plus élevée des tumeurs stade IV et des tumeurs à N-myc amplifiés dans le groupe de patient où la tumeur primitive a été localisée à l'abdominale. La plupart

des études, portant sur la valeur pronostique du site de la tumeur d'origine, comparant les neuroblastomes à localisations thoraciques et autres, ont constaté que les neuroblastomes thoraciques ont été associés à des signes cliniques plus favorables que les neuroblastomes provenant d'autres sites, y compris l'abdomen [194,195]. Le Groupe International de travail sur le risque du neuroblastome a rapporté à son tour que la survie EFS (survie sans événement) associée au site de la tumeur primaire surrénale est significativement diminuée par rapport à tous les autres sites primaires combinés [184].

Le pronostic défavorable d'un neuroblastome abdominale est peut-être dû au fait que les symptômes des tumeurs localisées au niveau du cou ou du thorax sont plus précoces, contrairement aux tumeurs «abdominales silencieuses», qui ne sont généralement pas diagnostiquées avant que les symptômes de la diffusion se produisent [36]. Cependant, une étude plus poussée est nécessaire pour expliquer ces résultats et pour déterminer si un site extra-abdominal est un facteur pronostique favorable indépendant.

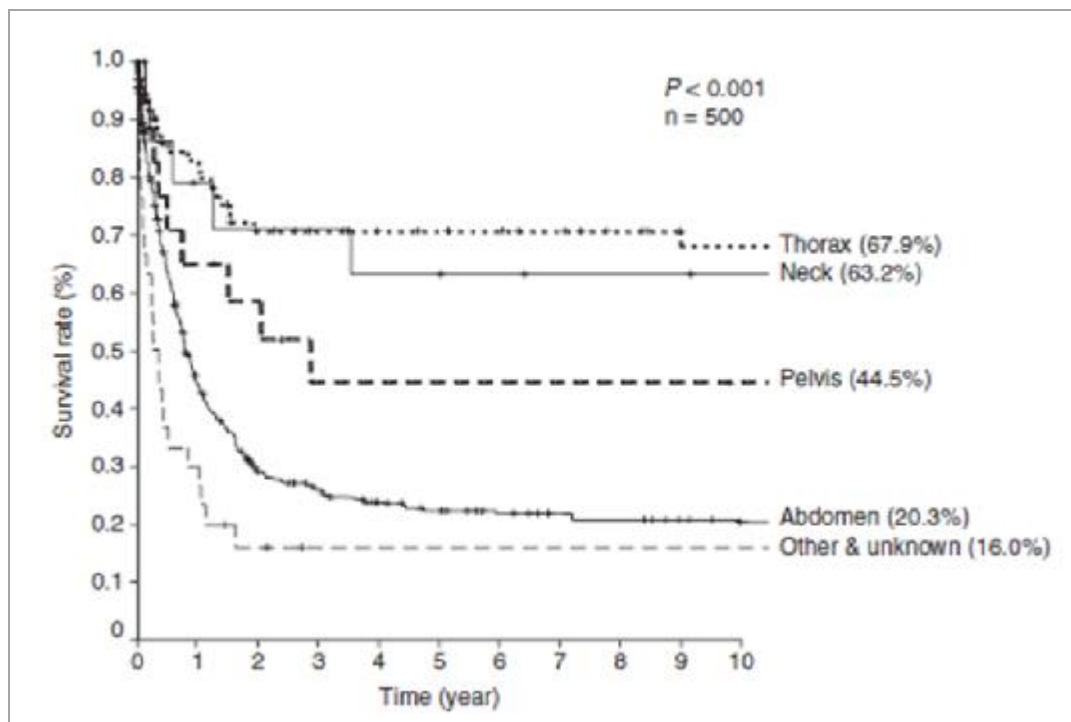


**Figure 81:** taux de survie globale des patients selon les sites tumoraux primaires (étude GB. Aydn) [39].

### 3. Âge :

De nombreuses études ont confirmé la capacité prédictive de l'âge dans le pronostic du neuroblastome. Par convention, l'âge limite utilisé pour déterminer le risque de mauvais pronostic par la majorité des groupes de coopération est de 12 mois [196]. L'âge limite actuellement accepté de 365 jours a été basé sur des observations par Breslow et McCann, indiquant que l'âge avancé était associé à un plus mauvais résultat [197]. Cependant, des analyses récentes du Children's Oncology Group (COG) et des études sur des cohortes européennes ont indiqué que l'âge favorable peut être étendu jusqu'à 18 mois [42]. Dans la série d'B. Aydn et al, la survie sans événement (EFS) ainsi que la survie globale était la plus élevée chez les enfants âgés entre 12 et 18 mois [39]. Chez l'adolescent, la tumeur se comporte de manière plus indolente mais a un pronostic plus défavorable. Cependant, dans ce cas, l'âge n'a pas été utilisé comme critère pour créer une séparation des différents traitements dans la classification des risques [196,198].

Les patients âgés de plus d'1 an ont une fréquence plus augmentée en neuroblastome stade IV (tableau 29,30) [183,199]. Cela peut être attribué à l'absence de diagnostic aux stades de la maladie localisée, conduisant à l'apparition d'un pourcentage élevé de stades métastatiques dans ce groupe d'âge. Cette hypothèse a été étayée par les résultats d'une étude allemande qui s'est intéressée au dépistage du neuroblastome chez les nourrissons, montrant que 87% des cas de la maladie ont été localisés (stades I, II ou III) [200].

De ce fait, l'âge et le stade sont les facteurs pronostiques les plus puissants. Les enfants les plus grands ont un pronostic nettement moins bon que les nourrissons, tout comme ceux avec une maladie disséminée [5].

Tableau 29: fréquences respectives du neuroblastome selon l'âge et le stade d'extension tumorale.

| Etude                    | Âge     | 1    | 2    | 3     | 4     | 4s    |
|--------------------------|---------|------|------|-------|-------|-------|
| Perel Y et al.[183]      | 0 - 1an | 15%  | 30%  | 20%   | 10%   | 5%    |
|                          | > 1 an  | 15%  | 30%  | 20%   | 50%   | - -   |
| Cotterill SJ et al.[199] | 0 - 1an | 9%   | 23%  | 21%   | 25%   | 22%   |
|                          | > 1 an  | 4%   | 8%   | 15%   | 73%   | - -   |
| notre série              | 0 - 1an | 0%   | 5,1% | 10,3% | 0%    | 10,3% |
|                          | > 1 an  | 1,7% | 6,9% | 19%   | 41,3% | - -   |

Tableau 30: survie sans évènement à long terme selon l'âge au diagnostic et le stade d'extension tumoral d'après « *Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use* » de Perel Y [205].

| Âge      | Stade d'extension tumorale |          |          |          |          |          |
|----------|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
|          | 1                          | 2A       | 2B       | 3        | 4        | 4S       |
| 0 - 1 an | 85 - 95%                   | 85 - 95% | 85 - 95% | 70 - 90% | 60 - 70% | 80 - 90% |
| > 1 an   | 85 - 95%                   | 85 - 95% | 85 - 95% | 70 - 90% | 25 - 35% |          |

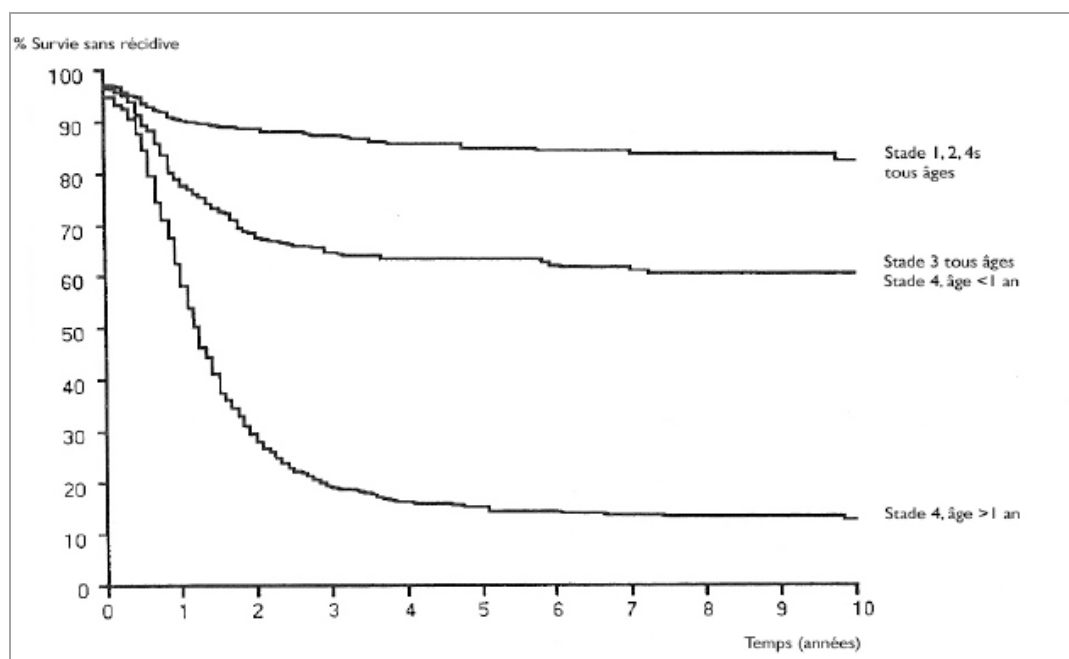


Figure 82: survie sans événement des patients ayant un neuroblastome en fonction du stade INSS et de l'âge [5].

#### 4. Marqueurs biologiques :

Plusieurs molécules, dont le dosage a permis d'apprécier la masse tumorale initiale, son évolution ou de définir le pronostic, ont été identifiées :

- Le taux de ferritine sérique est élevé chez les patients porteurs d'un neuroblastome avec extension locorégionale ou métastatique ( $> 142$  ng/ mL) (tableau 31) [136].
- Le taux de LDH est un marqueur (non spécifique) du volume tumoral ou de son renouvellement rapide, un taux élevé est significativement associé à une survie inférieure dans les neuroblastomes non métastatiques, notamment chez les enfants de plus d'un an, et à une amplification de l'oncogène MYCN (tableau 31) [201].
- La neuron specific enolase ( $> 100$  ng/mL) a un taux corrélé au stade d'extension tumorale et à la survie [202].
- Le disialoganglioside GD2 est une molécule présente à la surface des neuroblastes dont le dosage pourrait témoigner de la progression tumorale [223].

Le dosage des catécholamines urinaires permet d'analyser différents métabolites. Ainsi, les neuroblastomes indifférenciés se caractérisent par un déficit en dopamine-bêta-hydroxylase dans leur voie de synthèse catécholaminergique. Ceci se traduit par une excrétion urinaire élevée en dopamine, acides vanyllactique et homovanyllique, et une excrétion moindre en acide vanylmandélique avec un rapport VMA/HVA bas. Le rapport VMA/HVA inférieur à 1 est considéré comme un marqueur d'agressivité [87,183,203,204]. En effet, dans la série de Y. Zhou et al, la survie globale à 5 ans a été plus élevée chez les patients ayant un taux de VMA moins élevé [205].

Néanmoins, aucun de ces facteurs sériques ou urinaires n'est universellement considéré comme de signification suffisamment indépendante, fiable et

reproductible, pour être incluse comme un élément incontournable de la stratification pronostique dans des études multicentriques [206].

Tableau 31: survie du neuroblastome en fonction des marqueurs biologiques [188].

| Etude              | Taux des marqueurs     | Survie globale | Survie sans événement |
|--------------------|------------------------|----------------|-----------------------|
| L.Cohn et al [188] | Ferritine sérique < 92 | 87%            | 81%                   |
|                    | Ferritine sérique > 92 | 52%            | 46%                   |
|                    | LDH (U/L) < 587        | 85%            | 77%                   |
|                    | LDH (U/L) > 587        | 52%            | 53%                   |

## 5.Histologie :

L'histologie est un facteur pronostique important en matière de neuroblastome du fait du large spectre de tumeurs, autant bénignes que malignes. Les ganglioneuromes, tumeurs neuroblastiques faites de cellules ganglionnaires complètement différenciées et de stroma schwannien, sont des tumeurs parfaitement bénignes, non classées parmi les neuroblastomes et qui guérissent sous réserve d'une exérèse chirurgicale. Parmi les tumeurs neuroblastiques malignes, l'ébauche d'une différenciation schwannienne et neuronale observée dans le ganglioneuroblastome est plus habituellement associée aux tumeurs localisées. L'expression de glycoprotéines CD 44 à la surface des neuroblastes a été rapportée comme significativement associée à un phénotype différencié et à un pronostic favorable [162].

Dans le but d'avoir une stratification histologique homogène, Shimada et al, ont proposé en 1984 une classification qui a longtemps été utilisée à l'échelle internationale [162]. Cette étude a été révisée en 1999 par l'International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC), et bien que la classification de Shimada soit encore utilisée, l'INPC est devenu la référence [163,165]. Elle distingue les tumeurs à histologie défavorable par le biais de critères histologiques auxquels s'ajoute l'âge au moment du diagnostic [111,208]. Les critères histologiques, définis

par la classification de Shimada et repris par la classification de l'INPC, prennent en compte :

- Le développement du stroma schwannien : le stroma est un tissu conjonctif qui contient, dans le cadre des tumeurs métastatiques, plus ou moins de cellules de Schwann. On distingue alors les tumeurs à stroma riche (ganglioneurome et ganglioneuroblastome) ou pauvre (neuroblastome) en cellules de Schwann.
- Le degré de maturation neuroblastique: on distingue alors les tumeurs indifférenciées, peu différenciées ou différenciées.
- L'index mitose-caryorrhexis (MKI pour mitose karyorrhexis index) défini comme le pourcentage de cellules en division (mitose) et/ou ayant du matériel nucléaire condensé et fragmenté (caryorrhexis). On distingue alors les tumeurs de faible MKI (index < 2%), les tumeurs à MKI intermédiaire (index entre 2 et 4%) et les tumeurs à MKI élevé (index > 4%) [111].

Ainsi, la classification de l'INPC permet de distinguer quatre catégories morphologiques de base : le ganglioneurome (GN), le ganglioneuroblastome mélangé, le ganglioneuroblastome nodulaire et le neuroblastome [27,163,207].

La classification selon le contenu cellulaire sus-décrite, l'INPC a stratifié les tumeurs selon leur MKI et l'âge au diagnostic. Ainsi, le groupe à histologie défavorable comprend les tumeurs indifférenciées ou avec un MKI élevé quel que soit l'âge, les tumeurs pauvrement différenciées ou avec un MKI intermédiaire chez les patients âgés de plus de 18 mois, et les tumeurs différenciées ou avec un MKI bas au-delà de 60 mois. Le groupe à histologie favorable inclut tous les autres cas, ainsi que les GN (figure 83) [27,209].

L'activité du neuroblastome au moment du diagnostic a été reconnue comme un signe de comportement agressif [210]. D'après plusieurs études, les neuroblastes à MKI élevé s'accompagnent d'une survie courte. Ambros et al. à leur tour dans leur analyse des caractéristiques morphologiques individuelles, ont rapporté qu'un haut MKI et nucléoles proéminents dans neuroblastes indifférenciés

et peu différenciés au moment du diagnostic ont conduit à un mauvais résultat (tableau 32) [211].

Un neuroblastome indifférencié et/ou à classification INPC défavorable s'accompagnent d'un mauvais pronostic. Cependant et d'après l'analyse d'Ambros et al, le pronostic des 45 patients inclus dans son étude n'a pas été significativement différent entre les patients avec neuroblastome et ceux avec GNB, les patients atteints de neuroblastomes indifférenciés ou peu différenciés et ceux qui ont un neuroblastome différencié, les patients avec un MKI moyen, élevé ou faible, et les patients présentant des lésions du stroma riches et ceux qui ont des lésions du stroma-pauvres. Le pronostic a été, par contre, significativement différent entre les patients atteints d'INPC favorable ou défavorable (tableau 33 et 34) [211].



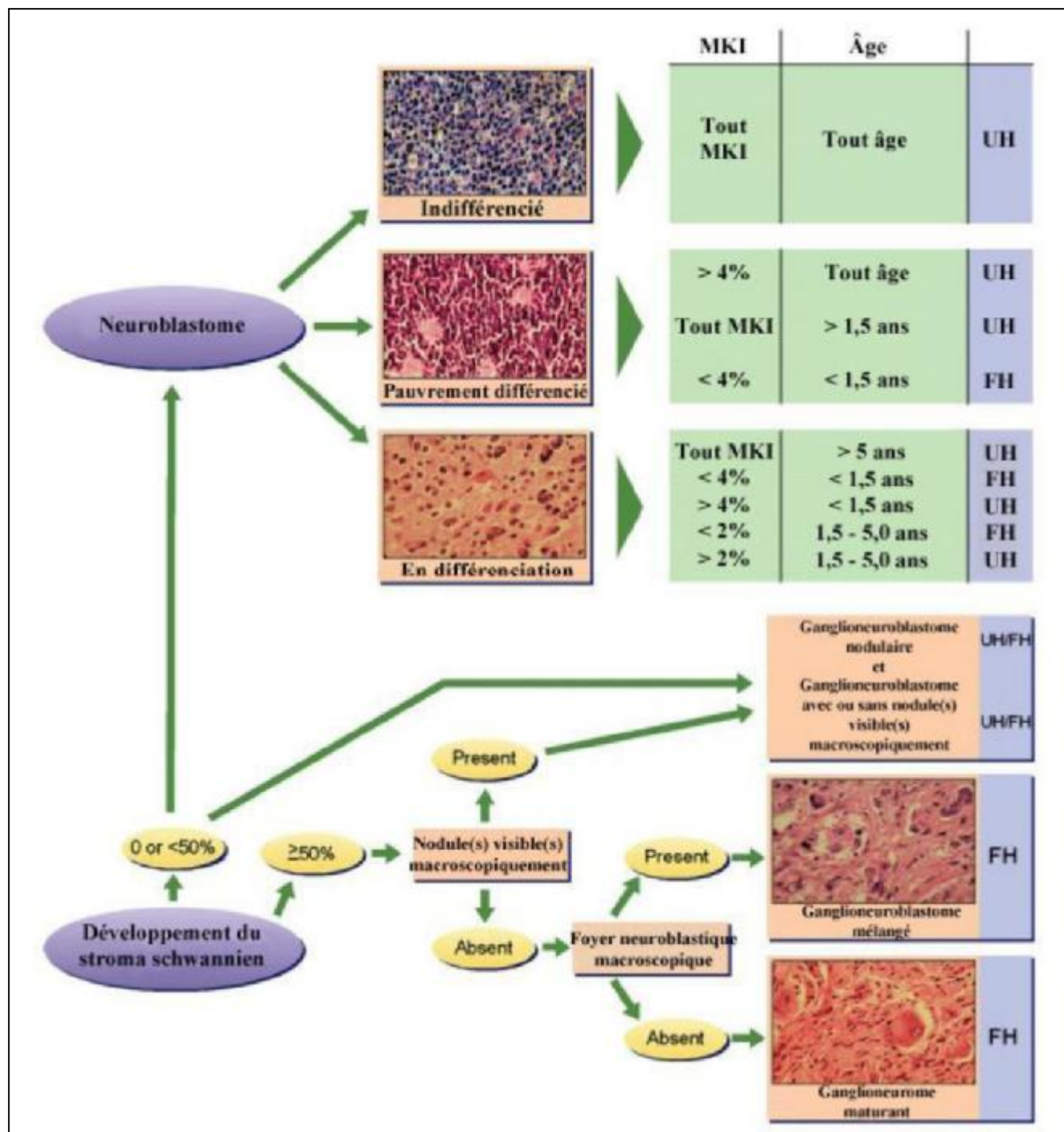


**Figure 83:** classification des neuroblastomes en histologie favorable ou non favorable selon les différents critères de l'INPC [27].

Le premier critère à déterminer est le pourcentage de développement du stroma schwannien. Le second est le niveau de différenciation des neuroblastes. Finalement, l'index mitose caryorrhexie est évalué. MKI= index mitose-caryorrhexie, FH =histologie favorable, UH = histologie non favorable.

Tableau 32: survie du neuroblastome en fonction de l'index mitose karyorrhexis.

| Etudes           | MKI                                     | Fréquence             | Survie         |                   |
|------------------|-----------------------------------------|-----------------------|----------------|-------------------|
| O. Burgues [168] | - Faible,<br>- Intermédiaire<br>- Elevé | 36,9%<br>21,7%<br>65% | Taux de survie | Taux de mortalité |
|                  |                                         |                       | 51%            | 7%                |
|                  |                                         |                       | 29%            | 5%                |
|                  |                                         |                       | 34%            | 31%               |
| L. Cohen [188]   | - Faible<br>- Intermédiaire<br>- Elevé  | 87%<br>-<br>13%       | 5 year EFS (%) | 5 year OS%        |
|                  |                                         |                       | 74%            | 82%               |
|                  |                                         |                       | -              | -                 |
|                  |                                         |                       | 37%            | 44%               |

Tableau 33: survie du neuroblastome en fonction du degré de différenciation .

| Etudes           | Histologique sous-type (INPC diagnostique)                             | Fréquence            | Survie         |            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|------------|
| O. Burgues [168] | - Indifférencié.<br>- Peu différencié.<br>- En voie de différenciation | 19,2%<br>61%<br>6,6% | Taux de survie | Mortalité  |
|                  |                                                                        |                      | 37,1%          | 62,9%      |
|                  |                                                                        |                      | 82%            | 18%        |
|                  |                                                                        |                      | 91,7%          | 8,3%       |
| L. Cohen [188]   | - Indifférencié.<br>- En voie de différenciation                       | 84%<br>16%           | 5 year EFS     | 5 year OS% |
|                  |                                                                        |                      | 63%            | 72%        |
|                  |                                                                        |                      | 83%            | 89%        |

Tableau 34: survie du neuroblastome en fonction de classification INPC.

| Etude            | Classification (INPC)          | Fréquence      | Survie     |           |
|------------------|--------------------------------|----------------|------------|-----------|
| O. Burgues [168] | - Favorable<br>- Non favorable | 39,5%<br>60,5% | Survie     | Mortalité |
|                  |                                |                | 93,8%      | 6,2%      |
|                  |                                |                | 59,2%      | 40,8%     |
| L. Cohen [188]   | - Favorable<br>- Non favorable | 64%<br>36%     | 5 year EFS | 5 YEAR OS |
|                  |                                |                | 89%        | 95%       |
|                  |                                |                | 40%        | 49%       |
| T. Hassan [40]   | - Favorable<br>- Non favorable | 43,8%<br>56,2% | Survie     | Mortalité |
|                  |                                |                | 71,4%      | 28,6%     |
|                  |                                |                | 22,2%      | 77,8%     |

## 6. Marqueurs génétiques et moléculaires :

Le caractère imparfait des données anatomiques et cliniques a conduit à la recherche de marqueurs biologiques plus précis pour le pronostic du neuroblastome, en particulier les facteurs génétiques. Les analyses génétiques permettent d'affiner la diversité des profils phénotypiques des neuroblastomes et d'avoir une approche pronostique individuelle [31].

### 6.1. Gain du matériel génétique :

#### 6.1.1. L'oncogène MYCN:

Une amplification de l'oncogène MYCN de plus de 10 copies est fortement associée à une histologie défavorable, à un stade avancé de la pathologie, à un comportement tumoral agressif et à un risque élevé de rechute avec un impact péjoratif sur la survie [212-214]. Dans notre expérience la recherche de l'amplification MYCN a été réalisée dans 3,4% des cas revenant non amplifiée.

Tableau 35: survie du neuroblastome en fonction du Statut MYCN :

| Etude            | MYCN statut    | Fréquence | Survie                        |           |
|------------------|----------------|-----------|-------------------------------|-----------|
|                  |                |           | Survie                        | Mortalité |
| O. Burgues [168] | - Non amplifié | 83,3%     | 82,8%                         | 25%       |
|                  | - Amplifié     | 16,7%     | 41,1%                         | 17%       |
| L. Cohen [188]   | - Non amplifié | 84%       | 5 year EFS                    | 5 year OS |
|                  | - Amplifié     | 16%       | 74%                           | 82%       |
| M. Leclair [229] | - Non amplifié | 97,2%     | Survie sans événement à 5 ans |           |
|                  | - Amplifié     | 2,7%      | 88%                           |           |
|                  |                |           | 0%                            |           |

### 6.1.2. La ploïdie (contenu en ADN des cellules tumorales) :

Les différents phénotypes du contenu global en ADN différencient les tumeurs ayant une « instabilité génomique » (diploïdes/tétraploïdes) de mauvais pronostic, des formes ayant une « instabilité mitotique » (hyperdiploïdes/triploïdes) de bien meilleur pronostic [175]. Une étude récente a mis en évidence une augmentation des taux de survie à 11 ans avec un taux de 94% pour les individus présentant un indexe d'ADN (DI) > 1 et un taux de 52% pour les patients ayant un DI=1 et montre l'intérêt de ce marqueur dans l'évaluation du pronostic de l'enfant [215].

### 6.1.3. Le gain du segment 17q :

Il est observé dans plus de la moitié des cas des neuroblastomes. C'est un facteur indépendant de moins bon pronostic [216,217].

## 6.2. Perte de matériel génétique :

### 6.2.1. La délétion du bras court du chromosome 1 :

C'est une anomalie observée dans 25 à 30% des cas [218,219]. Il existe une forte corrélation entre la délétion 1p et des facteurs de mauvais pronostic comme l'âge > 1 an, les métastases, et l'amplification du N-Myc. Donc, il n'est pas certain qu'il s'agisse d'une variable indépendante. Il semble toutefois que la 1p LOH contribue à identifier un sous-groupe de patients avec un risque de rechute plus élevé [220].

### 6.2.2. La délétion du chromosome 11q :

Elle est présente dans 25 à 45% des tumeurs primitives. Cette altération génomique est rarement associée à l'amplification du N-Myc, et est pourtant un facteur indépendant de mauvais pronostic en analyse multivariée [221]. Il pourrait s'agir d'un facteur prédictif de rechute métastatique chez des enfants avec des tumeurs localisées ou 4S n'amplifiant pas le N-Myc [222].

Tableau 36: anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes [183].

| Anomalie Chromosomique | Locus impliqué | Corrélation avec l'amplification de MYCN | Signification pronostique globale |
|------------------------|----------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
| 17q+                   | 17q21-qter     | Oui (directe)                            | défavorable                       |
| 1p-                    | 1p36           | Oui (directe)                            | défavorable                       |
| 11q-                   | 11q23          | Oui (inverse)                            | défavorable                       |
| 14q-                   | 14q23-qter     | Oui (inverse)                            | incertaine                        |

### 6.2.3. Autres anomalies :

D'autres anomalies, comme les délétions 14q et 3p sont associées à un moins bon pronostic. De nombreux autres facteurs moléculaires ont été décrits, en particulier avec des mécanismes d'altération de l'expression des gènes. Il s'agit par exemple de l'expression de TrkA ou de CD-44 [181,223].

Dans la présente étude, les données génétiques ont été relativement rares, offrant peu de perspicacité quant à leur impact sur les résultats à long terme. Le statut N-Myc a été demandé chez seulement 1 patient. Ces restrictions sur la détermination du statut MYCN sont attribuées au coût de cette évaluation et des ressources limitées. Cela a également été observé dans une étude menée en Turquie et en Afrique du Sud. Cette dernière a proposé que la LDH sérique, la ferritine sérique et l'histologie peuvent être utilisées comme tests simples et peu coûteux, avec des valeurs prédictives de bons résultats, au lieu des tests moléculaires qui restent dans les pays en voie de développement indisponibles [39,43].

**Tableau 37: tableau récapitulatif des facteurs génétiques contribuant à une estimation de pronostic [181,216 - 241].**

| Etudes                                                                                                                          | Facteurs de risque | Fréquence des expressions défavorables (%) |    |            |     | N° patients |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------|----|------------|-----|-------------|
|                                                                                                                                 |                    | Stage 1-3                                  | 4S | 4          | all |             |
| <b>- Brodeur et al, [224]</b><br><b>- Mathew et al, [225]</b><br><b>- Spitz et al, [226]</b>                                    | MYCN amplification | Stade 1+2                                  |    | Stades 3+4 |     |             |
|                                                                                                                                 |                    | 4                                          | 8  | 31         | 22  | 3000        |
|                                                                                                                                 |                    | --                                         | -- | --         | 16  | 642         |
| <b>- Maris et al, [227]</b><br><b>- White et al, [228]</b><br><b>- Spitz et al, [229]</b>                                       | Délétion 1p36      | 23                                         | 21 |            | 32  | 288         |
|                                                                                                                                 |                    |                                            | -- |            | 26  | 122         |
|                                                                                                                                 |                    | 12                                         | 7  |            | 26  | 196         |
| <b>- Hallstenson et al, [230]</b><br><b>- Vandesompele et al, [231]</b><br><b>- Spitz et al, [226]</b>                          | Délétion 3p26      | Stades 1-3,4S                              | -- |            |     |             |
|                                                                                                                                 |                    | 14                                         | -- |            | 16  | 58          |
|                                                                                                                                 |                    | --                                         |    |            | 25  | 36          |
| <b>- Guo et al, [232]</b><br><b>- Vandesompele et al, [231]</b><br><b>- Plantaz et al, [233]</b><br><b>- Spitz et al, [226]</b> | Délétion 11q23     |                                            |    |            |     |             |
|                                                                                                                                 |                    | 43                                         | 29 | 48         | 44  | 295         |
|                                                                                                                                 |                    | --                                         | -- | --         | 28  | 36          |
|                                                                                                                                 |                    | --                                         | -- | 43         |     | 83          |
| <b>- Bown et al, [216]</b><br><b>- Abel et al, [234]</b><br><b>- Spitz et al, [235]</b><br><b>- Look et al, [236]</b>           | Gain 17q21         | 13                                         | 19 | 48         | 29  | 182         |
|                                                                                                                                 |                    | Stades 1-3,4S                              |    |            |     |             |
|                                                                                                                                 |                    | 28                                         | -  | 85         | 54  | 313         |
|                                                                                                                                 |                    | 52                                         | 50 | 71         | 60  | 48          |
| <b>- Ladenstein et al, [237]</b>                                                                                                | Diploïdie ADN      | 55                                         | 31 | 72         | 61  | 193         |
|                                                                                                                                 |                    | 18                                         | 29 | 47         | 34  | 298         |
|                                                                                                                                 |                    | 18                                         |    | 70         | 37  | 179         |
| <b>- Kramer et al, [238]</b><br><b>- Combaret et al, [181]</b>                                                                  | Manque de trkA     | Stades 1-3,4S                              |    |            |     |             |
|                                                                                                                                 |                    | 8                                          |    | 66         | 35  | 113         |
| <b>- Combaret et al, [239]</b><br><b>- Terpe et al, [240]</b>                                                                   | Manqué de CD44     | 12                                         | 0  | 61         | 31  | 108         |
|                                                                                                                                 |                    |                                            |    |            |     |             |
| <b>- Norris et al, [241]</b>                                                                                                    | MRP surexpression  | 2                                          | 0  | 45         | 16  | 121         |
|                                                                                                                                 |                    | 14                                         | 0  | 17         | 16  | 129         |
| <b>- Norris et al, [241]</b>                                                                                                    | MRP surexpression  | Stades 1,2,4S                              |    | Stades 3,4 |     |             |
|                                                                                                                                 |                    | 21                                         |    | 56         | 42  | 60          |

## VIII. NOTION DE GROUPE DE RISQUE :

L'évaluation du risque dépend de nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques [242]. Le Pediatric Oncology Group (POG) et le Children's Cancer Group (CCG) utilisent une classification en groupes de risques qui stratifient les patients sur certaines variables qui viennent d'être détaillées, permettant d'adapter la stratégie thérapeutique au groupe de risque (figure 84). L'âge, le stade INSS, l'amplification du MYCN, la ploïdie et l'histopathologie définissent trois groupes [5].

- Un groupe de bas risque : il regroupe principalement des stades 1, 2 et 4S. Tous les stades 1 sont inclus dans ce groupe. Sont exclus les stades 2 de plus de 1 an qui sont à la fois N-Myc amplifié et d'histologie défavorable. Les 4S inclus ont tous les autres paramètres favorables. La survie dans ce groupe est supérieure à 95%.
- Un groupe de risque intermédiaire : il regroupe les stades 3, et des stades 4S et 4 des patients de moins d'un an. Il n'inclut que des tumeurs qui n'amplifient pas le N-Myc. La survie escomptée dans ce groupe est supérieure à 85%, au prix d'une chimiothérapie conventionnelle, mais sans irradiation.
- Un groupe de haut risque : inclut tous les stades 4 de plus de 1 an, mais aussi des tumeurs locorégionales avec N-Myc amplifié. Sont aussi inclus les stades 3 N-Myc non amplifié, mais avec une histologie défavorable. La survie dans ce groupe est inférieure à 30%, malgré un traitement multimodal intensif. Ce type de classification est relativement discriminante, dans sa capacité à identifier des patients avec des survies très différentes.

### o Classification INRG [184]:

Le statut N-Myc, l'histologie, la ploïdie et la délétion 11q, définissent la constitution de quatre groupes de risque (Tableau 38):

- Groupe bas risque : il regroupe 28% des patients, avec une survie globale supérieure à 95%. Il inclut les tumeurs de type ganglioneurome,

ganglioneuroblastome mélangés non stade 4, tous les stades 1 (L1) sans amplification du N-Myc et les 4S avec N-Myc non amplifié et sans 11q-LOH.

- Groupe risque intermédiaire : il représente environ 27% des patients, avec une survie globale supérieure à 90%, mais une survie sans évènement nettement plus faible que les “bas risques”, de l’ordre de 80%. La majeure partie de ce groupe est constituée de nourrissons inopérables (L2, <18 mois) et de nourrissons “M” sans facteur biologique défavorable.
- Groupe haut risque : il regroupe moins de 10% des patients, avec des probabilités de survie globale assez hétérogènes mais surtout des EFS inférieures à 60%. Il inclut les stades 1 amplifiant N-Myc, et différents petits groupes de L2, et MS avec des facteurs biologiques défavorables.
- Groupe Ultra-haut risque : il représente plus de 35% des patients, avec un pronostic très défavorable. Il est constitué des stades M de plus de 18 mois, et de toutes les tumeurs (sauf L1) avec amplification du N-Myc.

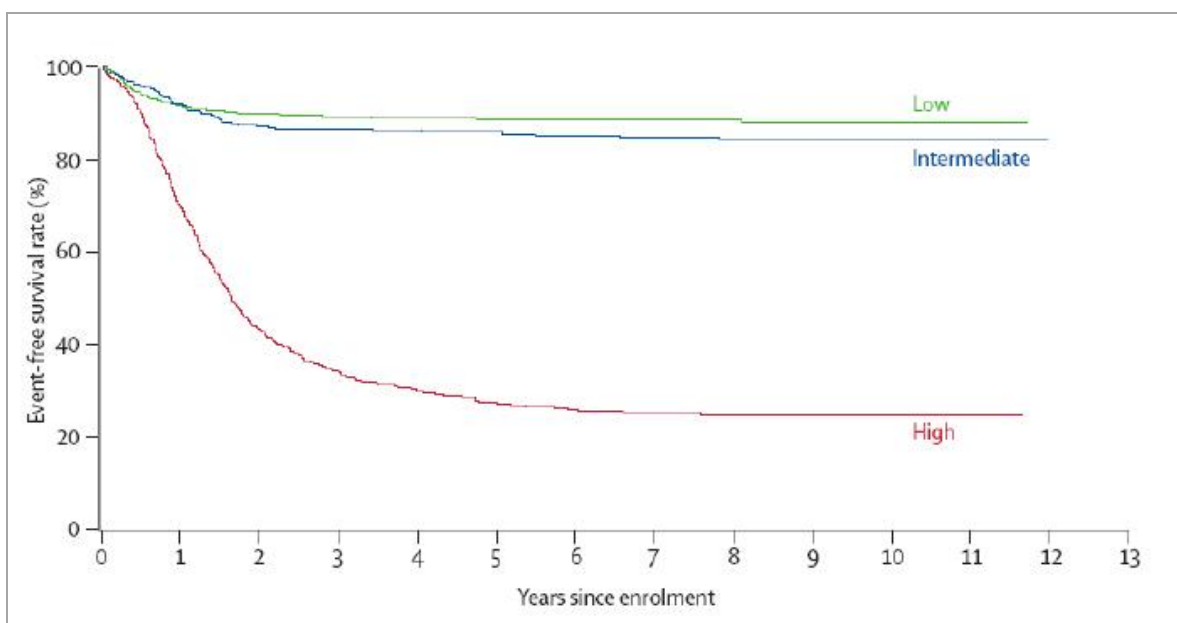


**Figure 84:** survie sans évènement des patients du POG et CCG entre 1986 et 2001 en fonction du groupe de risque POG/CCG.



Tableau 38: classification pré-thérapeutique du risque selon l'INRG [184].

| INRGSS  | Age       | Type histologique                        | Grade de différenciation         | MYCN   | Aberration de 11q | Ploïdie      | Groupe de risque pré-thérapeutique |
|---------|-----------|------------------------------------------|----------------------------------|--------|-------------------|--------------|------------------------------------|
| L1 / L2 |           | GN mature<br>GNB mixte                   |                                  |        |                   |              | Très faible risque                 |
| L1      |           | Tout type sauf<br>GN mature<br>GNB mixte |                                  | NA     |                   |              | Très faible risque                 |
|         |           |                                          |                                  | A      |                   |              | Haut risque                        |
| L2      | < 18 mois | Tout type sauf<br>GN mature<br>GNB mixte |                                  | NA     | Non               |              | Faible risque                      |
|         |           |                                          |                                  |        | Oui               |              | Risque intermédiaire               |
|         | > 18 mois | GNB nodulaire<br>ou<br>Neuroblastome     | Diférencié                       | NA     | Non               |              | Faible risque                      |
|         |           |                                          | Peu différencié<br>Indifférencié | NA     | Oui               |              | Risque intermédiaire               |
|         |           |                                          |                                  |        |                   |              |                                    |
|         |           |                                          |                                  | A      |                   |              | Haut risque                        |
| M       | < 18 mois |                                          |                                  | NA     |                   | Hyperploïdie | Faible risque                      |
|         |           |                                          |                                  | A      |                   | Diploïdie    | Risque intermédiaire               |
|         | > 18 mois |                                          |                                  |        |                   |              | Haut risque                        |
|         |           |                                          |                                  | NA / A |                   |              | Haut risque                        |
| MS      | < 18 mois |                                          |                                  | NA     | Non               |              | Très faible risque                 |
|         |           |                                          |                                  |        | Oui               |              | Haut risque                        |
|         |           |                                          |                                  | A      |                   |              | Haut risque                        |

GN : ganglioneurome ; GNB : ganglioneuroblastome ; A : amplifié ; NA : non amplifié ; diploïdie : Index ADN 1.0 ; hyperploïdie : Index ADN 1.0 et incluant les tumeurs triploïdes et tétraploïdes ; très faible risque : EFS à 5 ans supérieure à 85% ; faible risque : EFS à 5 ans entre 75 et 85% ; risque intermédiaire : EFS à 5 ans entre 50 et 75% ; haut risque : EFS à 5 ans inférieure à 50% ; survie sans progression à 5 ans :EFS à 5 ans.

## IX. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

### 1. Stratégies thérapeutiques :

#### 1.1. Neuroblastomes du nourrisson :

Les neuroblastomes du nourrisson sont représentés essentiellement par des tumeurs de bas risque, souvent localisées, sans amplification du N-Myc ni facteurs biologiques défavorables. On y ajoute les nourrissons ayant un neuroblastome 4S. La stratégie thérapeutique chez ces enfants a évolué ces dernières années dans le sens d'une désescalade thérapeutique (tableau 39).

§ Le neuroblastome localisé du nourrisson: le bénéfice d'une chimiothérapie comme traitement adjuvant après chirurgie dans les neuroblastomes localisés du nourrisson, même après chirurgie incomplète, est devenu de plus en plus controversé [243]. Des études datant d'une vingtaine d'années ont déjà montré que plus de 90% des nourrissons ayant un neuroblastome INSS 1 et 2A ont guéris après chirurgie, sans nécessité d'un traitement cytotoxique complémentaire [244-248]. Le traitement des tumeurs localisées inopérables repose sur une chimiothérapie néo-adjuvante d'intensité variable, mais sans bénéfice démontré d'un traitement postopératoire chez les nourrissons [249-251]. Un sous-groupe de nourrissons à un pronostic défavorable malgré la chimiothérapie. Ce groupe est essentiellement déterminé par l'amplification du N-Myc. Dans l'étude des neuroblastomes localisés SFOP NBL90, parmi 115 nourrissons avec N-Myc évaluable, 6 présentaient une amplification dont 5/6 sont décédés [189]. D'autres caractéristiques biologiques péjoratives sont à rattacher à ce sous-groupe, en particulier la diploïdie, l'histologie défavorable et la délétion du 11q.

§ Le neuroblastome métastatique : les nourrissons ayant un neuroblastome stade 4S ont globalement un pronostic excellent. Il peut regresser spontanément sans aucun traitement, des cures de chimiothérapie de type vincristine-

cyclophosphamide sont proposées en cas de détresse respiratoire ou de distention abdominale importante [252,253]. Les neuroblastomes métastatique stade 4 sont rares. Là encore, leur pronostic est largement dépendant des facteurs biologiques. L'étude européenne SIOPEX des nourrissons (Infant Neuroblastoma Study) a valorisé une stratégie basée sur l'évaluation de l'opérabilité, la présence de signes cliniques de mauvaise tolérance (signes neurologiques de compression dans les tumeurs en sabliers, signes de mauvaise tolérance d'un neuroblastome 4S) et l'amplification du N-Myc. La proportion de tumeurs amplifiant le N-Myc est faible dans cette population (8,6%), variant de 3,5% (tumeurs localisées) à 8% dans les stades 4s et 33% dans les stades 4. L'étude européenne du neuroblastome du nourrisson a évalué la stratégie française du NBL94 à l'échelle européenne, dans les neuroblastomes inopérables du nourrisson, avec une chimiothérapie première désescaladée associant cyclophosphamide + vincristine (CV), puis Carboplatine-VP16 et CADO (cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine), et vincristine) en cas d'échec [254]. Dans cette étude (n=97), un tiers des patients n'ont reçu que du CV, et deux tiers n'ont pas reçu d'anthracyclines. La survie globale dans ce sous-groupe est de 100% et la survie sans événement (EFS) de 93% à 2 ans [255].

### 1.2. Neuroblastomes de l'enfant :

- § Le neuroblastome localisé de l'enfant : le traitement dépend de l'opérabilité. Si la tumeur est jugée extirpable d'emblée, la chirurgie d'exérèse est le premier geste thérapeutique. Si la tumeur est jugée inextirpable, une chimiothérapie première de réduction tumorale doit être proposée : ce n'est que lorsqu'une réduction tumorale maximale a été obtenue que l'exérèse est pratiquée. Le traitement post-opératoire est décidé en fonction de la qualité de l'exérèse.
- § Le neuroblastome de haut risque de l'enfant : sous ce terme sont regroupées des tumeurs localisées avec des facteurs biologiques défavorables et les neuroblastomes de stade 4 après l'âge de 18 mois. La stratégie thérapeutique est complexe, faisant intervenir une phase d'induction par chimiothérapie intensive et chirurgie de la tumeur primitive, une consolidation par un traitement myélo-ablatif (chimiothérapie à haute dose, puis autogreffe de moelle purgée ou non), puis un traitement de la maladie résiduelle minime par un traitement d'entretien (acide 13-cis rétinoïque) [191,192,256-258]. Les protocoles européens actuels évaluent l'intérêt d'un traitement d'induction court et intense, et le type de chimiothérapie haute dose de consolidation optimale. La survie globale reste assez médiocre (de l'ordre de 30%) surtout que 20% des enfants toujours en rémission complète à 5 ans vont rechuter. La place de la chirurgie est probablement différente selon qu'il s'agisse de tumeurs localisées de haut risque ou d'une maladie métastatique.

Tableau 39: stratégie thérapeutique dans les neuroblastomes [22].

| Critères de choix |                                           |                                                            | Stratégie thérapeutique                                                |
|-------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Age               | Statut N-myc                              | Opérabilité et stade                                       |                                                                        |
| Age < 1 an        | N-myc non amplifié                        | Localisé opérable                                          | Chirurgie seule                                                        |
|                   |                                           | Localisé inopérable                                        | Chimiothérapie de réduction, chirurgie                                 |
|                   |                                           | Métastatique sans atteinte radiologique (4S)               | Chimiothérapie brève si nécessaire.<br>Chirurgie en question ?         |
|                   |                                           | Métastatique avec atteinte osseuse radiologique (stade 4S) | Chimiothérapie intensive<br>Chirurgie                                  |
|                   | N-myc amplifié                            | Stade > ou = 2                                             | Chimiothérapie intensive<br>Chirurgie                                  |
| Age > 1 an        | Stade 4, quel que soit le statut de N-myc |                                                            | Chimiothérapie intensive<br>+ Irradiation locale<br>+ Acide rétinoïque |
|                   | N-myc amplifié                            | Stade > ou = 2                                             |                                                                        |
|                   | N-myc non amplifié                        | Localisé opérable                                          | Chirurgie seule                                                        |
|                   |                                           | Localisé inopérable                                        | Chimiothérapie, Chirurgie                                              |

## 2. Chimiothérapie conventionnelle :

C'est le traitement de première ligne des tumeurs inopérables et des tumeurs métastatiques. En effet, le neuroblastome est une tumeur chimiosensible. Elle va donc permettre de :

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

Depuis la fin des années 1970, différents essais thérapeutiques ont montré qu'il est possible de guérir des patients présentant une tumeur inopérable grâce à une chimiothérapie conventionnelle associée à de la chirurgie [259]. Cette

chimiothérapie doit être réalisée avant la chirurgie, afin de la faciliter et de permettre une exérèse macroscopiquement complète, mais aussi afin de limiter les complications, améliorant ainsi le pronostic des enfants [260]. De nombreux médicaments sont actifs dans cette tumeur. A dose conventionnelle, cinq agents ou groupes d'agents ont une efficacité prouvée. Utilisés en monochimiothérapie, ils ont permis d'obtenir des taux de réponse de 25 à 67%. Il s'agit de la cyclophosphamide (et de l'ifosfamide), de la doxorubicine (AD) de la vincristine, des sels de platine (cisplatine et carboplatine) et des podophyllotoxines (VM26 et VP16). L'efficacité d'autres drogues comme l'irinotécan, le topotécan et le témozolomide est en cours d'études [261,262].

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

- o Le carboplatine (CARBO), dérivé moins néphrotoxique que le platine, a une efficacité majeure, surtout en association avec le VP 16 [263-265].
- o La multiplication des doses de cyclophosphamide (C) par deux ou trois permet d'augmenter le taux de réponse tumorale de 40 à 90 % [266].
- o L'utilisation de hautes doses de cisplatine permet de récupérer des patients réfractaires aux doses conventionnelles du même médicament [267].
- o Enfin, l'alternance des drogues pourrait éviter la survenue de résistance tumorale aux drogues [268].
- o Le carboplatine et le cisplatine sont des sels de platine. Ce sont des agents alkylants bi-fonctionnels qui se lient de façon forte à un groupement d'acide nucléique (créant des ponts entre ADN) entraînant des difficultés pour le dédoublement des deux brins de l'ADN et l'arrêt de la transcription. Le cisplatine entraîne une toxicité digestive, neurologique, rénale et auditive. Le carboplatine provoque des effets hématologiques (thrombopénie importante), neurologiques (rares), et rénaux (mais moindres car moins soluble que le cisplatine).

- o L'étoposide (VP16) est un alcaloïde dérivé des podophyllotoxines de la mandragore, il inhibe l'entrée en mitose de la cellule par action sur la topoisomérase II entraînant une cassure des deux brins d'ADN. Sa toxicité est essentiellement hématologique, et il peut être à l'origine de la survenue de cancers secondaires (leucémies).
- o La vincristine (O) fait partie des vinca-alcaloïdes qui sont des agents qui arrêtent la division cellulaire (action sur la métaphase) par fixation sur la tubuline intracellulaire du fuseau. Sa toxicité est neurologique (neuropathie périphérique, atteinte neurovégétative essentiellement).

Une chimiothérapie de type alternance de cures CADO et de cures CARBO/VP16 telle que celle actuellement réalisée en France permet aux patients avec une tumeur inopérable au diagnostic et sans amplification N-MYC d'avoir un pronostic se rapprochant de celui des patients avec une tumeur opérable [250]. Dans le cas particulier des patients dont la tumeur amplifie N- MYC, une intensification du traitement avec une chimiothérapie à haute dose et une irradiation locale est nécessaire pour un meilleur contrôle de la maladie [269].

### 2.1. La réponse à la chimiothérapie :

La réponse à la chimiothérapie est classifiée selon l'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) [293]. Une réponse complète (CR) est définie par la disparition totale de toutes les tumeurs primaires et les métastases avec une normalisation des catécholamines. Une très bonne réponse partielle (VGPR) indique une réduction du volume de la tumeur primaire à 90-99% avec disparition de toutes les métastases et normalisation des catécholamines. Une réponse partielle (PR) indique une diminution du volume de la tumeur primaire de plus de 50% et une diminution de plus de 50% de tous les sites métastatiques. Une réponse mixte (MR) indique une réponse de plus de 50% à certains sites, alors que d'autres ont une réduction du volume de moins de 50%. Une non réponse (NR) indique une réduction

de moins de 50% de tous les sites, mais pas d'augmentation supérieure à 25% dans ces lésions ni de nouvelles lésions visibles. Finalement, une progression (DP) indique une augmentation de plus de 25% du volume d'une lésion préexistante ou d'une nouvelle lésion (tableau 40).

Dans la série d'Aydn et al, la réponse à la chimiothérapie a été une très bonne rémission partielle dans 36,2% des cas, partielle dans 22,1% des cas, et une progression a été notée dans 57% des cas [39]. Dans notre expérience, nous avons noté une très bonne rémission partielle dans 17,2% des cas, une rémission partielle dans 43,1% des cas, et une progression dans 10,3% des cas.

D'après les résultats des protocoles NBL 90 rapportés en 1988 par H. Rubie et al, la réponse à la chimiothérapie n'est pas un facteur pronostique. Les principales hypothèses rapportent qu'une diminution modérée de la taille de la tumeur peut être suffisante pour permettre une chirurgie radicale et que les tumeurs répondant le moins à la chimiothérapie sont les plus matures, présentant donc un risque de rechute moins important (figure 85 et 86) [250].

Tableau 40: stratégie thérapeutique dans les neuroblastomes.

| <i>Réponse</i> | <i>Tumeur primitive</i>                                                                                                                                              | <i>métastases</i>                                                                                                                                              |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CR</b>      | Pas de tumeur                                                                                                                                                        | Pas de tumeur ; catécholamines normales                                                                                                                        |
| <b>VGPR</b>    | Diminution de 90-99%                                                                                                                                                 | Pas de tumeur ; catécholamine normales ; hyperfixation <sup>99</sup> Tc squelettique résiduelle possible                                                       |
| <b>PR</b>      | Diminution > 50%                                                                                                                                                     | Diminution de tous les sites mesurables > 50%<br><u>Os et moelle osseuse</u> : diminution du nombre de sites positifs > 50%, pas plus d'un territoire envahis* |
| <b>MR</b>      | Pas de nouvelles lésions : réduction d'une lésion mesurable > 50% (primitive ou métastase) et réduction des autres lésions < 50% ; progression < 25% de toute lésion |                                                                                                                                                                |
| <b>DP</b>      | Toute nouvelle lésion ; augmentation > 25% d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire                                                                         |                                                                                                                                                                |

CR : réponse complète ; VGPR : très bonne réponse partielle ; PR : réponse partielle ; MR : réponse mixte ; NR : non réponse ; DP : progression.





**Figure 85:** images IRM en séquence coronale et sagittale T2 montrant une extension endocanalaire en sablier avant et après chimiothérapie.

*Images IRM en séquence coronale (a) et sagittale T2 (après chimiothérapie) (b) montrant Persistance du processus lésionnel rétropéritonéal gauche, ayant diminué de taille par rapport à l'ancien scanner, en hypersignal T2, rechaussé de façon hétérogène après contraste, avec une extension endocanalaire en sablier à travers les foramens gauches de D12 à L3, sans compression des racines de la queue de cheval gauches au niveau lombaire bas, chez une fille de 6 mois.*

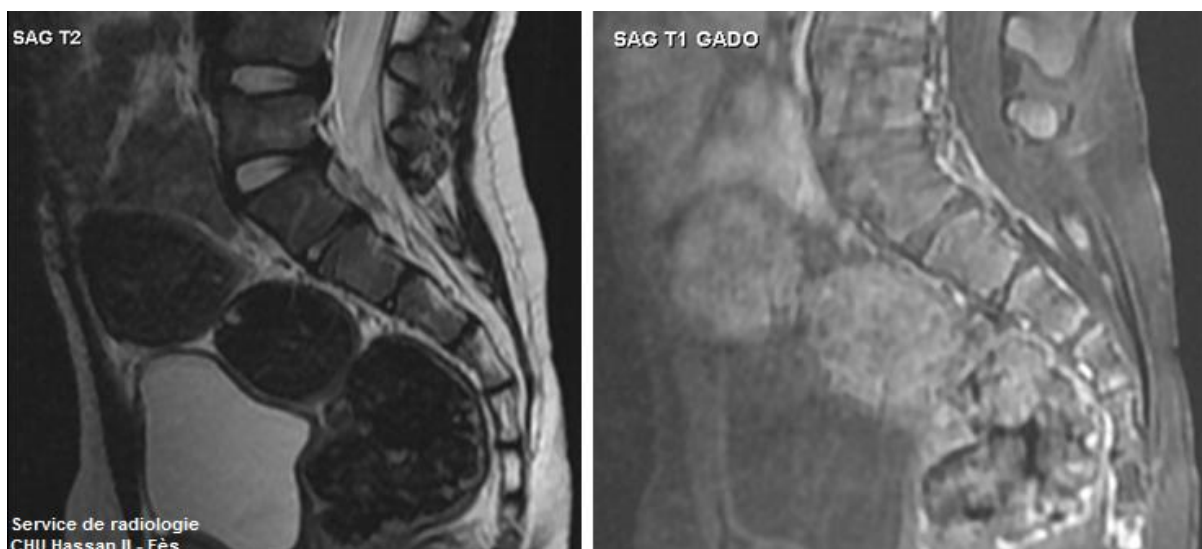


**Figure 86:** images IRM en séquence sagittale T2 et T1 gado montrant une disparition de la masse épidurale sacrée antérieure sous chimiothérapie chez un enfant de 4 ans..

### 3. Traitement chirurgical :

#### 3.1. Neuroblastome de bas risque :

Ils regroupent les tumeurs correspondant aux groupes de risques de "A" à "G" de la nouvelle classification INRG. De façon notable, les tumeurs localisées inopérables (L2) présentant des critères biologiques défavorables (11q-LOH, histologie) en sont exclues.

L'analyse des paramètres morphologiques et la reconnaissance de facteurs de risques chirurgicaux est un élément majeur de la décision chirurgicale. L'évaluation pré-opératoire des facteurs de risques chirurgicaux a été mise en place de façon à éviter d'une part des procédures agressives à haut risque de complications post-opératoires, et d'autre part des interventions à haut risque d'exérèse incomplète.

Il est admis que ne doivent être opérées d'emblée que des tumeurs localisées, dont on peut prévoir à la fois que l'exérèse pourra être complète et que cette résection pourra se faire sans exérèse d'organes de voisinage et sans atteinte significative des structures adjacentes. L'étude européenne LNESG1 a montré que chez des enfants opérés d'emblée, les complications chirurgicales sont plus fréquentes lorsqu'il existe des facteurs de risques chirurgicaux, et que la chirurgie a moins de chances d'être complète [270]. Parmi 449 enfants opérés d'emblée d'un neuroblastome localisé, la proportion de résidu macroscopique a été 4 fois plus élevée en cas de présence de facteurs de risque (34/123, 28%) qu'en leur absence (23/326, 7%) [271]. L'administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante permet de réduire l'incidence des complications chirurgicales et d'améliorer l'opérabilité, permettant de réaliser une exérèse complète dans un nombre significatif de cas de tumeurs initialement inopérables (Tableau 41) [271, 233, 234, 272].

Afin de mieux définir les critères d'opérabilité des tumeurs localisées et de proposer des indications chirurgicales, Cecchetto et al, pour le European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group, ont rapporté les résultats d'une étude prospective multicentrique menée entre 1995 et 1999 ayant

inclus 905 patients, parmi les 719 patients analysables, 352 (soit 49%) présentent des facteurs de risque lié à la chirurgie. Cent cinquante-cinq d'entre eux sont opérés d'emblée, avec une survenue de complications chirurgicales supérieure au groupe de patients opérés après chimiothérapie (17,4% versus 5,0%) et un taux de résection complète inférieur (46,5% versus 74,7%) (Tableau 41) [271].

### 3.1.1. Étendue de l'exérèse et risques de séquelles :

Le risque de complications est très variable selon la localisation et le volume de la tumeur. Le principal risque induit par une chirurgie large d'un neuroblastome abdominal étendu est avant tout vasculaire. Parmi les neuroblastomes latéraux, les tumeurs surrénaliennes peuvent entrer en contact avec le pédicule rénal, et la principale difficulté sera la conservation rénale (figure 87). Même lorsqu'elle est possible, la dissection peut être responsable d'un spasme (peropératoire ou différé) à l'origine d'une ischémie parfois irréversible [273].

Les problèmes de spasmes vasculaires seraient plus fréquents chez les nourrissons [274]. Parmi les neuroblastomes médians, développés dans le système sympathique péri-vasculaire, ce sont les branches à destinée viscérale qui sont englobées par la tumeur. Une variété rare de neuroblastome est développée à l'origine de l'artère mésentérique inférieure, et ne pose pas de problème de suppléance en cas de section du tronc artériel [275].

Tableau 41: tableau montrant les résultats de Cecchetto et al, concernant les facteurs de risques chirurgicaux [271].

| Site de la tumeur | Facteur de risque chirurgical                               | Nombre de patients |
|-------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------|
| Cou (n=22)        | - Tumeur englobant l'artère vertébrale                      | 7                  |
|                   | - Tumeur englobant les autres principaux vaisseaux          | 8                  |
|                   | - Tumeur envahissant les racines du plexus brachial         | 5                  |
|                   | - Tumeur infiltrant la ligne médiane                        | 3                  |
|                   | - Présence d'une extension thoracique                       | 3                  |
|                   | - Tumeur en sablier                                         | 2                  |
|                   | - Autres                                                    | 3                  |
|                   |                                                             |                    |
| Thorax (n=79)     | - Tumeur englobant les vaisseaux sous-claviers              | 22                 |
|                   | - Tumeur englobant les autres principaux vaisseaux          | 4                  |
|                   | - Tumeur du médiastin inférieur                             | 15                 |
|                   | - Extension abdominale                                      | 11                 |
|                   | - Compression de la trachée ou des - bronches souches       | 14                 |
|                   | - Tumeur en sablier                                         | 22                 |
|                   | - Autres                                                    | 12                 |
|                   |                                                             |                    |
| Abdomen (n=251)   | - Tumeur englobant le tronc cœliaque                        | 68                 |
|                   | - Tumeur englobant l'artère mésentérique supérieure         | 54                 |
|                   | - Tumeur englobant l'aorte                                  | 48                 |
|                   | - Tumeur englobant la veine cave inférieure                 | 9                  |
|                   | - Tumeur englobant les vaisseaux iliaques ou hypogastriques | 36                 |
|                   | - Tumeur envahissant un ou deux pédicules rénaux            | 114                |
|                   | - Tumeur infiltrant le pédicule portal                      | 20                 |
|                   | - Envahissement d'un rein et/ou d'un uretère                | 13                 |
|                   | - Tumeur en sablier                                         | 11                 |
|                   | - Tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique         | 9                  |
|                   | - Infiltration musculaire                                   | 5                  |
|                   | - Autres                                                    | 11                 |
|                   |                                                             |                    |
|                   |                                                             |                    |

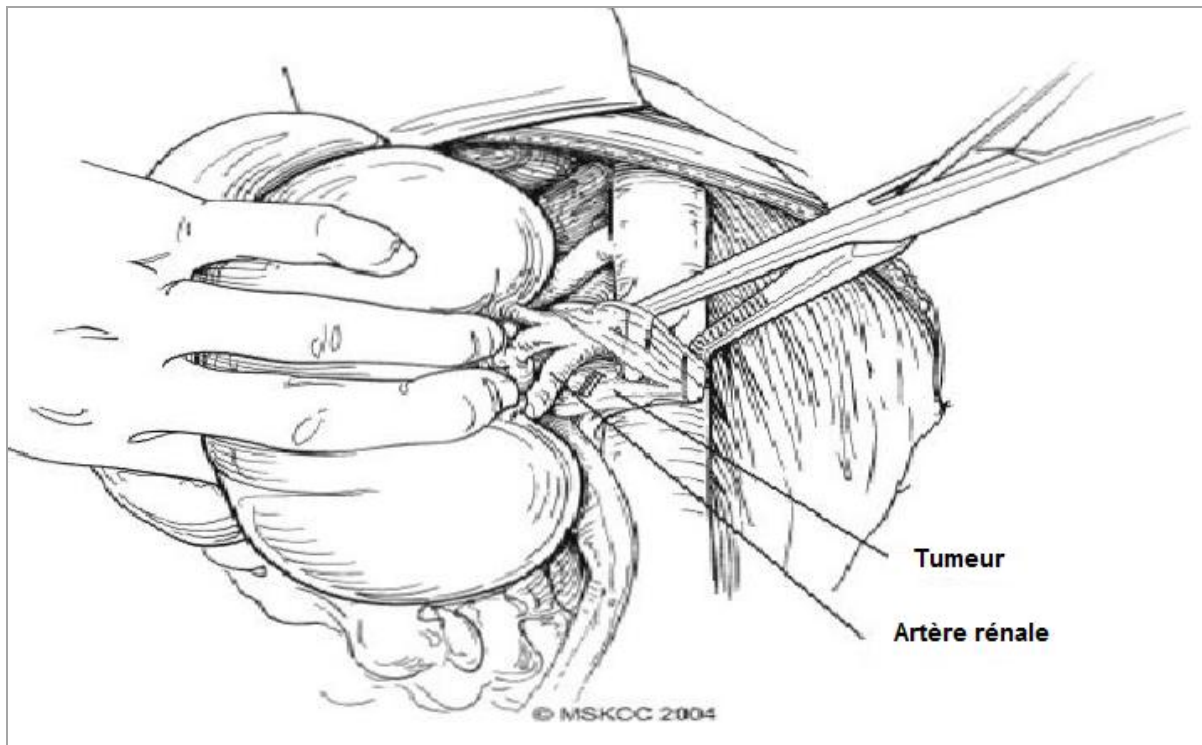


**Figure 87:** résection d'une masse tumorale qui enrobe les vaisseaux rénaux. [98].

Les tumeurs développées autour de l'origine de la mésentérique supérieure et du tronc cœliaque peuvent par contre poser de grandes difficultés techniques. Elles peuvent justifier d'une exérèse en plusieurs temps, afin de limiter le risque de spasme vasculaire. Une complication fréquente est l'apparition d'une diarrhée motrice, qui peut éventuellement persister plusieurs années (figure 87,88) [276].

Les neuroblastomes thoraciques exposent rarement aux problèmes vasculaires. Les principales séquelles sont ostéo-articulaires, par un effet conjugué de la déformation vertébrale induite par la tumeur, des séquelles de la chirurgie costo-vertébrale, et le cas échéant comme séquelle d'une laminectomie étendue. Les complications neurologiques médullaires d'origine ischémique, bien que théoriques, semblent rarement rapportées dans la littérature. Dans les tumeurs développées à la jonction cervico-thoracique, au niveau du ganglion stellaire, le risque de syndrome de Claude- Bernard-Horner est quasi-constant (figure 89) [305].

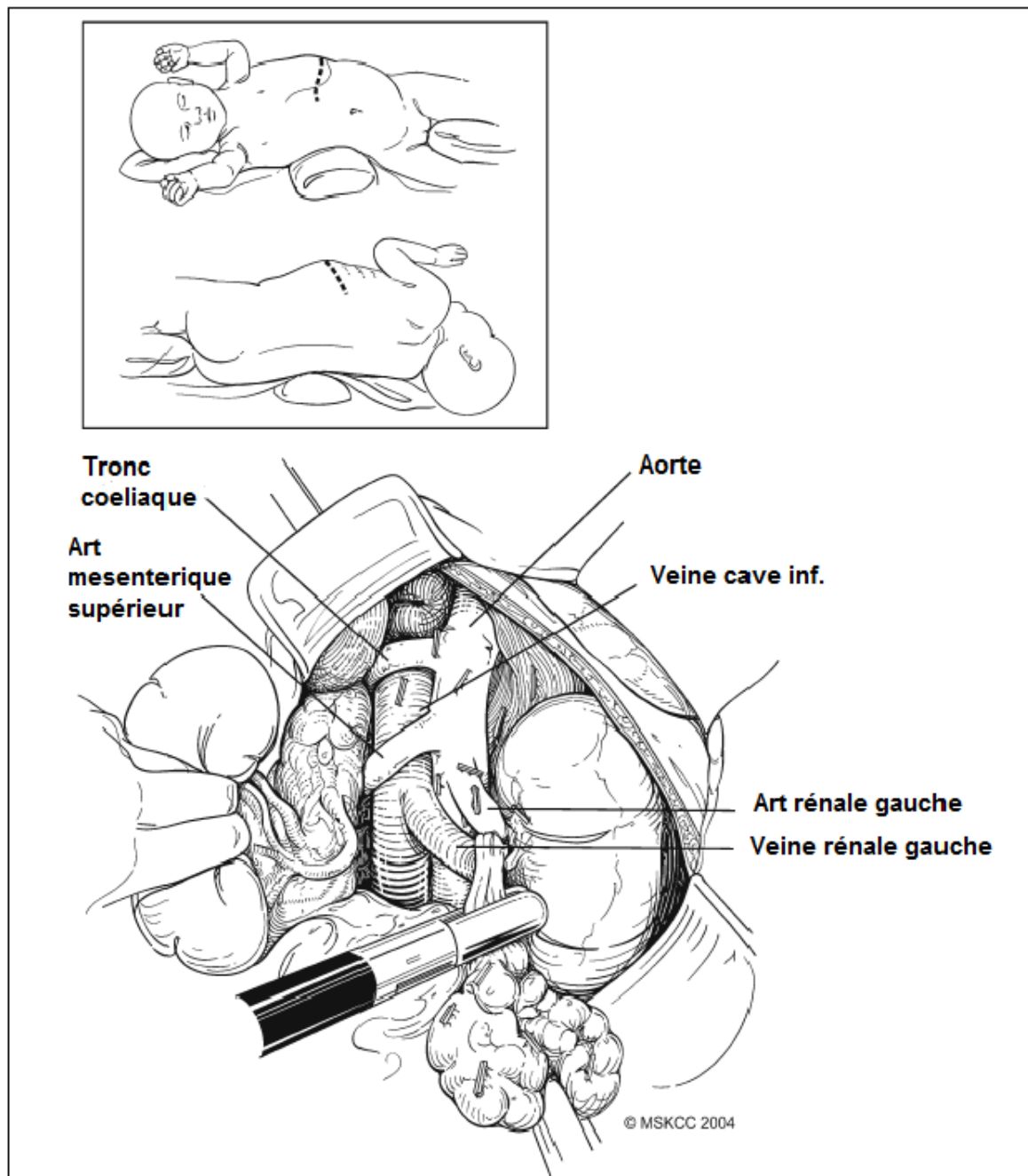


Figure 88: résection d'une masse tumorale par approche thoracique [98].



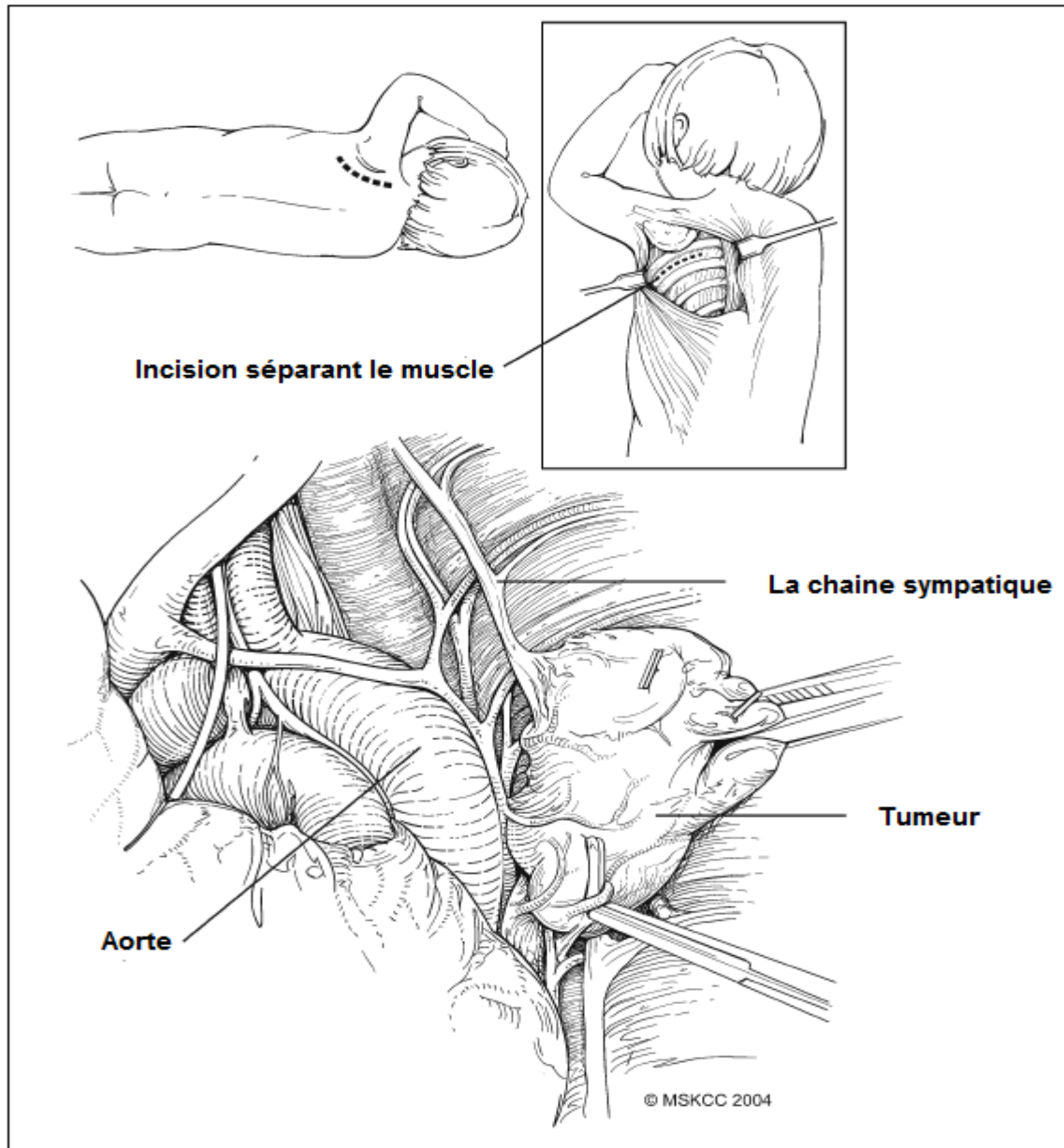


**Figure 89:** résection d'une masse tumorale médiastinale postérieure [98].

Les neuroblastomes pelviens exposent avant tout à des séquelles neurologiques du fait de leur localisation à la face antérieure des trous sacrés (figure 90). Les signes de souffrance neurologique sont fréquents au diagnostic, et le risque de majoration par une chirurgie extensive est évident. Les risques sont ceux d'un déficit radiculaire ou tronculaire avec une monoplégie d'un membre inférieur, et surtout d'une vessie neurologique, au pronostic redoutable à long terme [276].

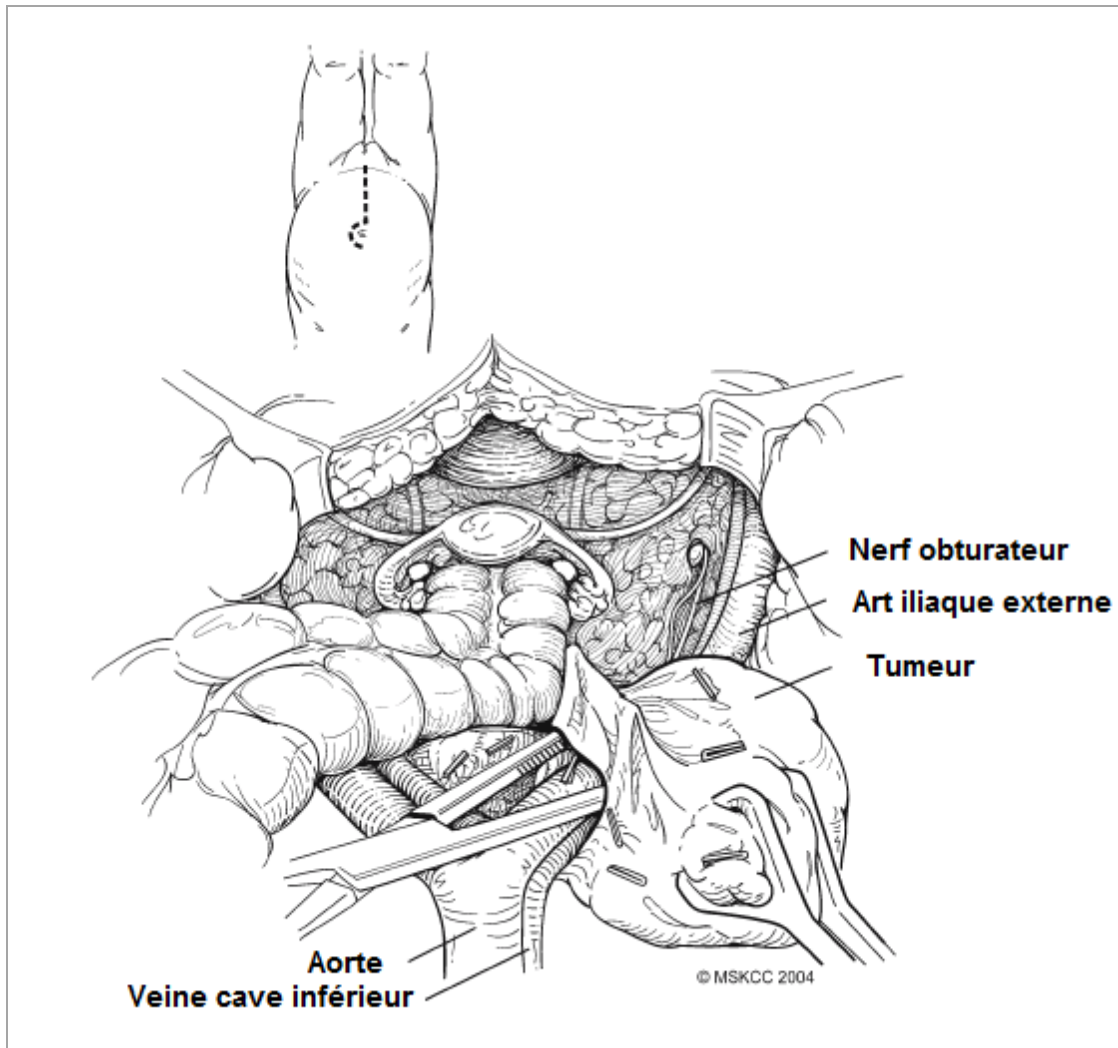


**Figure 90:** résection d'une masse tumorale par une incision de ligne médiane inférieure [98].

Les neuroblastomes cervicaux sont rares. Leur exérèse suppose une dissection soignée pour éviter les branches des nerfs des nerfs crâniens postérieurs (IX à XII), contrôler l'axe jugulo-carotidien, la chaîne lymphatique sminale et, à gauche, le canal thoracique [63].

Les neuroblastomes en sablier sont une indication à une chimiothérapie en urgence. Seule une compression médullaire d'apparition récente fait encore discuter une décompression chirurgicale dont le risque est l'aggravation des séquelles. Une laminectomie comporte un risque hémorragique immédiat et un risque de séquelles



orthopédiques (cyphose ou scoliose) liées à l'étendue de la laminectomie, faisant préférer une laminectomie qui respecte les apophyses articulaires [63].

Au-delà du risque de complications chirurgicales responsables de séquelles, se pose le problème de l'exérèse d'organe planifiée. Les recommandations thérapeutiques de différents protocoles européens ou nord-américains sont unanimes pour contre-indiquer une chirurgie première dans une tumeur localisée quand une chirurgie agressive est probable et qu'il est possible de réaliser une chimiothérapie néo-adjuvante. Par contre, il faut certainement souligner qu'une néphrectomie est licite après chimiothérapie, lorsqu'elle permet de réaliser une exérèse complète. De la même façon, une spléno-pancréatectomie caudale, une hépatectomie limitée ou une cystectomie partielle sont tout à fait envisageables après chimiothérapie, si cela permet d'obtenir une résection macroscopiquement complète [276]. L'objectif de l'intervention reste une exérèse complète, à mettre en balance avec la gravité potentielle des séquelles prévisibles. La décision doit être prise dans le contexte global des autres éléments pronostiques (biologie, âge, localisation de la tumeur primitive).

### 3.1.2. Neuroblastomes localisés L1 :

Dans les tumeurs localisées ne présentant pas de facteurs de risques chirurgicaux, l'objectif de la chirurgie doit être une exérèse complète. En l'absence de facteur biologique défavorable (sous-groupe de "bas risque"), la chirurgie est le seul traitement. L'existence d'un résidu microscopique n'a pas d'influence sur la survie, qui de toute façon approche 100% [77,277-279].

### 3.1.3. Neuroblastomes localisés L2 :

La résection d'un neuroblastome localisé doit être la plus complète possible, avec le moins de risques possibles. C'est dans le cas des neuroblastomes « inopérables », et en particulier lorsque persistent des facteurs de risque chirurgicaux après traitement pré-opératoire, que le dilemme est le plus évident. De l'expérience chirurgicale et de la lecture de la liste des « facteurs de risques définis par l'imagerie » (IDRF), on peut considérer que le risque chirurgical est en général soit celui d'une exérèse incomplète, soit celui des séquelles, mais beaucoup plus rarement des deux [280]. Il apparaît dans la quasi-totalité des études publiées que la qualité de l'exérèse influence la survie.

Il y a plus de 20 ans, JN Le Tourneau a montré le bénéfice d'une résection tumorale complète en termes de survie dans une série de neuroblastomes localisés et métastatiques [281]. H. Rubie pour la SFOP a rapporté en 1997 les résultats des 316 neuroblastomes localisés inclus dans l'étude NB90, pour lesquels il a retrouvé un bénéfice significatif d'une exérèse complète sur la survie [189]. Parmi ces enfants, 130 (59%) ont été traités par chimiothérapie première. La survie sans événement après exérèse complète et après résidu macroscopique a été de 88% et 77% respectivement ( $p = 0,02$ ).

En 1996, MR Powis et K Holmes à Londres, rapportent les résultats de 202 neuroblastomes de stade III (Evans) enregistrés dans l'European Neuroblastoma Study Group entre 1982 et 1992 [282]. Parmi 123 enfants évaluables, ils ont montré une tendance à une meilleure survie en cas d'exérèse macroscopiquement complète (74% vs 59%,  $p = 0,11$ ), différence encore plus marquée en cas d'exérèse microscopiquement complète (89% vs 58%,  $p=0,003$ ). Aucune donnée biologique n'est disponible dans cette étude. De façon très intéressante, la différence du bénéfice d'une chirurgie complète a été encore plus marquée dans le sous-groupe des plus de un an, et dans les localisations abdominales.

Le Pediatric Oncology Group (POG) a analysé en 1997 le taux de survie sans événement (EFS) à 2 ans de 49 patients de plus 1 an ayant un neuroblastome de stade 2B ou 3 avec biologie favorable [283]. L'EFS à 2 ans pour 21 enfants dont la tumeur a été totalement enlevée au diagnostic (15 stade 2B, 6 stades 3) a été de 85% comparée à 70% pour les 28 enfants ayant une exérèse incomplète (5 stades 2B, 23 stades 3). Tous les enfants ont reçu une chimiothérapie intensive (association de Vincristine, Cisplatine, Etoposide, Cyclophosphamide +/- Doxorubicine ou Carboplatine) et une radiothérapie pour ceux ayant une maladie résiduelle persistante après leur deuxième opération.

Ces publications regroupent les conclusions des travaux du Children's Cancer Studyn Group (CCG). G. Haase a rapporté 58 cas de neuroblastomes stade III, pour lesquels il a observé un taux de survie de 77% pour les 26 patients dont l'exérèse a été complète, comparée à un taux de 28% pour les 32 ayant une résection incomplète [284]. Dans l'étude la plus récente du CCG, l'analyse de 136 patients dont la résection tumorale est complète a été aussi associée avec une meilleure survie (86% vs 56%) [77]. Les travaux du CCG montrent également que l'effet de la qualité de l'exérèse est indépendant d'autres facteurs pronostiques comme l'âge, l'histologie selon Shimada, ou l'amplification du N-Myc [284,285]. Les différences observées ne reflètent donc pas une meilleure opérabilité de certains neuroblastomes, mais une authentique influence de l'étendue de l'exérèse. Une analyse rétrospective plus récente, colligeant les 2251 patients allemands atteints de neuroblastomes traités entre 1979 et 1999 est parvenue aux mêmes conclusions : parmi les neuroblastomes localisés, les stades 3 et particulièrement ceux de plus de un an, sont ceux qui tirent le plus bénéfice d'une exérèse chirurgicale complète [286].

L'étude européenne LNSEG1 a enregistré les neuroblastomes localisés de stade INSS 1 à 3 opérés d'emblée entre 1995 et 1999. Elle montre une survie globale (OS) et une survie sans événement (EFS) significativement plus faibles en cas de

résidu macroscopique, en particulier dans les neuroblastomes abdominaux (n=289) : OS et EFS sont respectivement de 82% et 71% en cas de résidu macroscopique (n=17/289), vs 92% et 94% en cas d'un résidu microscopique, et 96% et 89% en cas d'exérèse complète. Il reste important de souligner que parmi les 17 enfants ayant un résidu macroscopique abdominal, 13 ont présenté des facteurs d'inopérabilité (mais ont tout de même été opérés) [270].

L'ensemble des données disponibles semble donc montrer un bénéfice d'une exérèse complète dans les neuroblastomes « loco-régionaux » inopérables au diagnostic (stade III de Evans, stade 3 INSS). Il est important de noter que très peu de données biologiques sont disponibles dans ces études un peu anciennes. Plusieurs études soulignent que le bénéfice d'une chirurgie agressive est d'autant plus important qu'il existe des facteurs de risque tels que l'âge ou une localisation clinique défavorable (abdomen). On peut extrapoler cette constatation aux neuroblastomes présentant des facteurs biologiques défavorables, qui bénéficieraient peut-être tout particulièrement d'une exérèse complète, sinon d'un traitement adjuvant. Cette notion est retrouvée en cas de tumeurs amplifiant le N-Myc, qui présentent un risque majeur de rechute locale. Inversement, la qualité de l'exérèse est probablement secondaire chez les nourrissons, tout comme elle l'est dans les neuroblastomes localisés peu invasifs [278].

#### 3.1.4. Neuroblastomes localisés du nourrisson :

Il est démontré que les neuroblastomes favorables du nourrisson, en particulier ceux issus du dépistage, sont capables de régression spontanée [287,288]. En cas d'exérèse incomplète, le résidu tumoral est susceptible de régresser sans traitement complémentaire [289]. Dans une étude, parmi 36 neuroblastomes du nourrisson (dont 25 diagnostiqués par dépistage), Kaneko et al. montrent que les 22 enfants qui ont eu une exérèse incomplète sont vivants et en rémission complète à distance, et concluent qu'une exérèse complète n'est pas

indispensable dans cette population. Ils recommandent de ne pas réaliser de lymphadenectomie et de limiter les dissections vasculaires afin de limiter les risques de spasmes, plus fréquents chez les nourrissons [274]. Le groupe allemand a montré des résultats similaires avec l'absence d'influence de l'étendue de la résection initiale ou secondaire parmi 266 nourrissons avec une tumeur localisée sans amplification du N-Myc [290]. Les nourrissons avec une tumeur localisée mais inopérable occupent donc une place à part dans la réflexion sur la stratégie thérapeutique. Chez ces enfants encore plus que les autres, il est fondamental de connaître la biologie tumorale avant de décider du timing et de l'étendue de la chirurgie. En l'absence d'amélioration des facteurs de risques chirurgicaux après chimiothérapie, il peut y avoir une place pour un traitement observationnel dans les tumeurs les plus favorables, misant sur la possibilité de régression spontanée, de maturation, ou de diminution des facteurs de risque avec la croissance de l'enfant [288].

#### 3.1.5. Neuroblastomes stade 4S :

Il n'est pas certain qu'une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive soit indispensable chez les nourrissons avec un neuroblastome de stade 4s. Elle n'a en tout cas pas d'intérêt à la phase initiale. La question de la résection ne se pose pas non plus lorsque la tumeur régresse spontanément, ou parfois lorsque la tumeur primitive a été retirée lors de la biopsie initiale. Les données publiées sont contradictoires quant à l'intérêt de l'exérèse chirurgicale différée d'une tumeur primitive persistante, avec toutefois des arguments pour penser que la chirurgie n'a pas d'impact majeur sur la survie ou la rechute, et qu'elle ne devra être réalisée qu'en l'absence de risque chirurgical important [291-295]. C'est typiquement dans ce contexte où la justification même de la chirurgie est incertaine qu'il doit y avoir une place pour une diminution du poids de l'intervention et donc des techniques mini-invasives innovantes.

### 3.1.6. Stratégie observationnelle :

Les tumeurs diagnostiquées par le dosage systématique de catécholamines urinaires présentent habituellement des caractéristiques moléculaires favorables, et sont particulièrement susceptibles de régression spontanée [296,297]. Des stratégies thérapeutiques non interventionnelles ont déjà été évaluées pour ces neuroblastomes issus du dépistage systématique [137,287]. Les neuroblastomes de diagnostic prénatal ont une signature moléculaire très comparable, et peuvent probablement bénéficier d'approches thérapeutiques similaires [298,299]. Une surveillance simple avec indication à une chirurgie d'exérèse en cas de progression (ou de non régression après un certain délai) serait une stratégie possible, sous réserve d'avoir évalué au préalable le profil biologique de la tumeur [288]. C'est là que se discutera le bien fondé d'une approche observationnelle. S'il faut réaliser une biopsie chirurgicale de la tumeur pour s'assurer de l'absence de facteurs biologiques défavorables, et que cette tumeur est facilement réséquable, il devient moins justifiable de la laisser en place. La place d'une exérèse laparoscopique qui permettrait d'obtenir du matériel tumoral, de guérir définitivement l'enfant, avec une morbidité acceptable est à évaluer dans cette indication.

### 3.2. Neuroblastome de haut risque :

Sous ce vocable sont regroupés les neuroblastomes de stade 4 des plus de 12 ou 18 mois, mais aussi des tumeurs localisées présentant des facteurs biologiques défavorables. Les objectifs de la chirurgie sont probablement différents selon les cas.

### 3.2.1. Neuroblastomes localisés amplifiant N-Myc :

L'amplification de N-Myc avec une tumeur localisée est une situation rare, représentant environ 4% des neuroblastomes, mais avec un pronostic particulièrement défavorable. L'amplification de N-Myc est un facteur extrêmement péjoratif, qui s'accompagne d'un risque élevé de rechute locale [189,249]. Von Schweinitz montre que parmi 41 neuroblastomes localisés avec N-Myc amplifié, ceux qui ont bénéficié d'une exérèse complète ont un pronostic sensiblement meilleur que les autres, et recommande donc aujourd'hui une chirurgie agressive en cas de N-Myc amplifié [300]. K. Matthay et le CCG ont montré que parmi des tumeurs stade III avec une biologie défavorable, la survie est améliorée lorsque la résection est complète [301]. Plus récemment, le même groupe a rapporté 77 cas de neuroblastomes INSS 3 avec un ou plusieurs facteurs biologiques défavorables, pour lesquels l'étendue de la chirurgie n'a pas influencé la survie [302]. Il est possible que cette différence s'explique par le recours à l'irradiation postopératoire du volume de la tumeur primitive devenue systématique, et qui en participant au contrôle local contribue à diminuer l'impact de la chirurgie.

### 3.2.2. Neuroblastomes stade 4 :

Il s'agit d'une maladie systémique, pour laquelle l'impact du traitement local est controversé. S'il semble clair que c'est avant tout le contrôle de la maladie métastatique qui fait le pronostic des neuroblastomes stade 4, l'étendue de la résection chirurgicale pourrait avoir un impact sur le risque de rechute locale. Indépendamment de cela, après un traitement d'induction qui a pour but d'éradiquer la maladie métastatique, une exérèse complète de la tumeur primitive est cohérente avec l'objectif général de diminuer au maximum le nombre de cellules tumorales susceptibles de développer des résistances aux drogues. De nombreuses publications évaluent l'influence de la qualité de l'exérèse sur la survie, avec des résultats contradictoires.

Parmi les études publiées dans les années 1980 et 1990, la majorité tend à montrer qu'une chirurgie complète diminuait le risque de récurrence locale, même si l'intérêt objectif d'une chirurgie agressive est remis en cause par quelques-uns [270, 276, 303]. Tsuchida a rapporté en 1992 une série de 92 enfants avec un neuroblastome stade 4. Une résection complète a été possible dans 80% des cas. L'étendue de l'exérèse a influencé la survie, avec un risque de rechute locale plus élevé en cas de chirurgie incomplète [304]. Plusieurs autres études ont montré un lien entre une exérèse incomplète de la tumeur primitive et un moins bon pronostic [285,303-310]. En 2004, L. Quaglia et al, ont rapporté l'expérience monocentrique du Memorial Sloan- Kettering Cancer Center [303]. Parmi 141 neuroblastomes stade 4 traités au fil des protocoles successifs entre 1979 et 2002, ils ont retrouvé un taux de résection complète de 73% et un fort impact sur la survie globale et le risque de récurrence locale. D'une manière générale, si l'on observe que des tumeurs stade 4 qui n'ont eu qu'une biopsie ont une survie inférieure à celles partiellement ou totalement réséquées, on ne sait pas si cela ne reflète pas seulement une moins bonne résécabilité des tumeurs les plus biologiquement défavorables [311].

On peut penser que ce n'est pas la chirurgie, mais le recours à des chimiothérapies intensives qui a contribué à améliorer (un peu) le pronostic de ces malades. Peu d'études ont évalué les résultats à long terme des stratégies intensives actuelles. L'effet possible d'une chirurgie complète s'efface peut-être devant l'impact de l'intensification thérapeutique. Dans une étude rétrospective sur 20 ans (1979-1999), Von Schweinitz et al. ont montré un bénéfice d'une chirurgie complète dans les neuroblastomes stade 4, avec une EFS à 5% après une biopsie seule, 12% après une exérèse partielle, et 22% après une résection complète, mais ont montré également que cet effet s'efface après 1990 avec l'introduction d'une chimiothérapie intensive de consolidation [286].

Le groupe du CCG a rapporté les résultats chirurgicaux des malades de haut-risque, traités selon un schéma comparable aux stratégies thérapeutiques actuelles par chimiothérapie d'induction, chirurgie, radiothérapie de la tumeur primitive, et



chimiothérapie intensive de consolidation [302]. Cette étude a incluse 449 stade 4, 73% des enfants inclus ont pu bénéficier d'une chirurgie complète ou subtotale (<5% résidus macroscopique). L'EFS a été un peu supérieure après une chirurgie complète (26% vs 19%,  $p = 0,0278$ ), sans impact significatif sur la survie globale (figure 91).

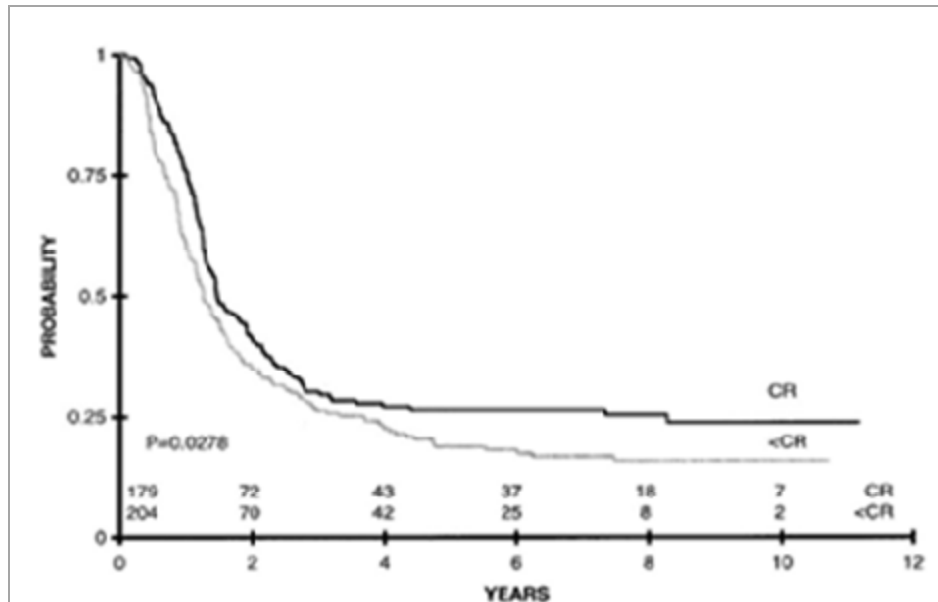


**Figure 91:** courbes EFS de Kaplan-Meier de neuroblastomes stade 4 selon l'étendue de la résection :

Exérèse complète (CR, n=179) vs incomplète (< CR, n=204).  $P = 0,0278$  [302].

Castel et al, ont rapporté l'expérience espagnole de 98 neuroblastomes stade 4 traités entre 1992 et 1999 [312]. Soixante enfants ont pu bénéficier d'une résection totale ou subtotale, et 74% ont reçu un traitement de consolidation myéloablatif. L'étendue de la chirurgie n'a pas influencé la survie dans cette série avec un taux assez faible de rechutes locales (16%). Une série comparable de 76 neuroblastomes de haut risque (69 stade 4) a montré un excellent contrôle de la maladie locale par une approche combinant chirurgie et radiothérapie, se traduisant par une EFS de 57%, et justifiant selon les auteurs une stratégie locale agressive [313]. Enfin, Browne et al, ont montré dans une cohorte de 30 patients (traités par chimiothérapie intensive, chirurgie, et irradiation) une meilleure EFS parmi les enfants ayant bénéficié d'une chirurgie complète, sans impact sur la survie globale

ni surtout sur le risque de rechute locale, et ont conclu qu'avec l'augmentation de l'intensité des traitements des neuroblastomes de haut-risque, une chirurgie d'exérèse large éventuellement risquée ne se justifie pas [314].

Une des contraintes de la chirurgie est certainement de ne pas retarder le traitement post-opératoire [311]. Actuellement, un traitement de consolidation myélo-ablatif est réalisé après le traitement d'induction et la chirurgie. Il semble essentiel de ne pas retarder cette chimiothérapie intensive. La chirurgie mini-invasive, si elle permet une exérèse chirurgicale comparable à la chirurgie ouverte, est probablement une approche qui peut contribuer à minimiser l'impact de la chirurgie et à garantir une reprise rapide du programme thérapeutique. Elle est éventuellement indiquée dans des cas sélectionnés où la tumeur primitive ne présente pas de facteurs de risques chirurgicaux majeurs.

On perçoit ainsi que la place de la chirurgie dans le traitement du neuroblastome est variable selon les modes de présentation de cette maladie très hétérogène. Si l'objectif de la chirurgie est assez univoque (l'exérèse si possible macroscopiquement complète de la tumeur primitive), le « coût acceptable » est en revanche complexe à appréhender. Les neuroblastomes localisés requièrent une résection complète, éventuellement facilitée par un traitement médical initial. « L'agressivité » de la chirurgie est à moduler en fonction des autres facteurs de risque tumoraux, mais aussi du type de risque en jeu. La balance entre l'étendue de la résection et l'atteinte des structures avoisinantes fait intervenir de multiples paramètres.

### 3.3. Place de la vidéo-chirurgie :

L'exérèse des neuroblastomes thoraciques et abdominopelviens est l'intervention qui historiquement a bénéficié le plus tôt de la vidéo-chirurgie. Des équipes japonaises ont été à l'origine de ce développement, profitant des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique [305, 313]. En France, plusieurs équipes ont développé une expérience préliminaire de

surrénalectomie laparoscopique et d'exérèse de neuroblastomes surrénaliens, débouchant sur un travail multicentrique récent [131,175,216,222]. Dans des cas sélectionnés de neuroblastomes abdominaux, la laparoscopie permet une exérèse complète de la tumeur sans augmenter la morbidité et sans compromettre le résultat oncologique [131]. Des expériences ont été rapportées pour la chirurgie du neuroblastome thoracique par voie de thoracoscopie, démontrant une excellente faisabilité de la technique dans des cas sélectionnés, avec une qualité d'exérèse satisfaisante et l'absence de morbidité spécifique [196 ,315]. Si la faisabilité de la vidéo-chirurgie dans ces indications n'est donc pas à démontrer, le bénéfice est difficile à évaluer. Les meilleures indications sont par définition des tumeurs sans risque chirurgical majeur, dont l'exérèse en chirurgie conventionnelle a une morbidité propre assez faible. Les avantages escomptés sont donc une moindre agression pariétale (éventration, éviscération post-opératoire, occlusions sur bride), un bénéfice esthétique et un moindre retentissement post-opératoire (douleur, délai de réanimation, délai de reprise de la chimiothérapie). Cependant, ces avantages sont difficiles à mettre en évidence avec les effectifs actuels. Ils sont évidents quand on parle de la chirurgie thoracique, mais peut-être moins clairs dans la chirurgie abdominale de l'enfant où l'incidence des complications post-opératoires (éventrations par exemple) est largement inférieure à celle rapportée chez l'adulte.

#### 4. Chimiothérapie à haute dose et greffe des cellules souches hématopoïétiques:

La probabilité de survie à 3 ans des enfants atteints d'un neuroblastome métastatique traités avec une chimiothérapie conventionnelle et une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive est de 10 à 20% selon les études. Des études de phase II ont permis de démontrer l'efficacité du Melphalan à hautes doses [316]. L'association Busulfan-Cyclophosphamide a permis d'obtenir des taux de réponse de 30% chez des patients porteurs de neuroblastomes réfractaires [257]. Différentes combinaisons de chimiothérapies à hautes doses ont été évaluées [192, 227, 317,

318]. La survie des patients consolidés par une chimiothérapie à hautes doses associée ou non à une irradiation corporelle totale a longtemps été de l'ordre de 30% à 5 ans, quelles que soient les séries. La survie des patients analysés dans le registre de l'EBMT (European Bone Marrow Transplantation) a été de 26% à 5 ans [318].

Après avoir soulevé une polémique, la question du bénéfice d'une consolidation avec greffe chez des patients mis en minimum tumoral par une chimiothérapie conventionnelle a été résolue récemment par une étude randomisée du groupe américain CCG (Children Cancer Group). Cette étude a porté sur 539 patients atteints d'un neuroblastome à haut risque (434 stades 4, 105 localisés avec des facteurs histo-biologiques de mauvais pronostic). Elle a comparé une consolidation par chimiothérapie à hautes doses et l'irradiation corporelle totale (ICT) suivie d'une autogreffe de moelle à une chimiothérapie conventionnelle prolongée. La survie à 3 ans de 34% des patients greffés a été significativement meilleure que celle des patients ayant reçu une chimiothérapie conventionnelle prolongée, 22,4% [192].

Une étude française réalisée à l'Institut Gustave Roussy sur 218 enfants souffrant d'un neuroblastome stade 4 traités par chimiothérapie hautes doses, suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, a montré que la survie sans évènement à 5 ans de l'ensemble de la population a été de 29%. Le taux de décès toxique a été de 12%, ces décès ont été dans leur majorité liés à la toxicité précoce après greffe. Cette mortalité a régulièrement décru avec le temps, elle est inférieure à 5% pour les patients traités après 1990. Une analyse multivariée a permis de mettre en évidence trois facteurs pronostiques indépendants : l'âge entre 1 et 2 ans lors du diagnostic ( $p = 0,008$ ), l'absence de métastases médullaires lors du diagnostic ( $p = 0,03$ ) et l'utilisation de Busulfan et de Melphalan dans la chimiothérapie à hautes doses ( $p = 0,001$ ) [191]. Cette étude a été la première à mettre en évidence le rôle du type de chimiothérapie à hautes doses utilisé et le bénéfice lié à l'administration d'une chimiothérapie à hautes doses comportant du

Busulfan et du Melphalan. Ces résultats, confirmés par l'étude des patients du registre de l'EBMT, ont été utilisés dans la première étude prospective randomisée européenne débutée en 2001 et qui compare une consolidation par Busulfan-Melphalan et autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) à une consolidation par Carboplatine, VP16 et Melphalan, utilisée aux États-Unis.

Aucun bénéfice n'a été montré ce jour à l'utilisation d'une allogreffe [318, 192]. La majorité des enfants chez lesquels le diagnostic a été posé au stade métastatique ont un envahissement médullaire, et une question non résolue à ce jour est celle du rôle dans la rechute des cellules tumorales résiduelles contaminant le greffon. Des patients traités de la même façon mais greffés soit avec un greffon non manipulé soit avec un greffon purgé par des anticorps monoclonaux ont une survie similaire [319, 320]. En revanche, une étude de marquage génique du greffon, par le gène de résistance à la néomycine, faite chez 9 patients porteurs d'un neuroblastome métastatique, a mis en évidence la présence de cellules tumorales marquées chez 4 des 5 patients ayant rechuté, posant la question du rôle dans la rechute des cellules résiduelles contenues dans le greffon (figure 92) [321].

Actuellement, après la démonstration du bénéfice hématologique à l'utilisation de cellules souches périphériques (CSP), la majorité des patients sont greffés en Europe avec un greffon de CSP non manipulées [231]. En effet les techniques classiques de « purge » des greffons médullaires utilisant soit une chimiothérapie comme l'ASTA Z soit des anticorps monoclonaux, comme celles plus récentes-de tri des cellules CD34+ entraînent une augmentation de la morbidité hématologique et infectieuse [322-324]. En outre, les résultats d'un bénéfice sur la contamination du greffon par un tri CD34+ sont discordants [325,326]. L'évaluation de la contamination du greffon est cependant un contrôle indispensable pour apprécier un éventuel rôle délétère sur la maladie tumorale. Dans notre expérience, seul un patient soit 1,7% des cas a bénéficié d'une auto greffe des cellules souches hématopoïétiques avec une bonne évolution.

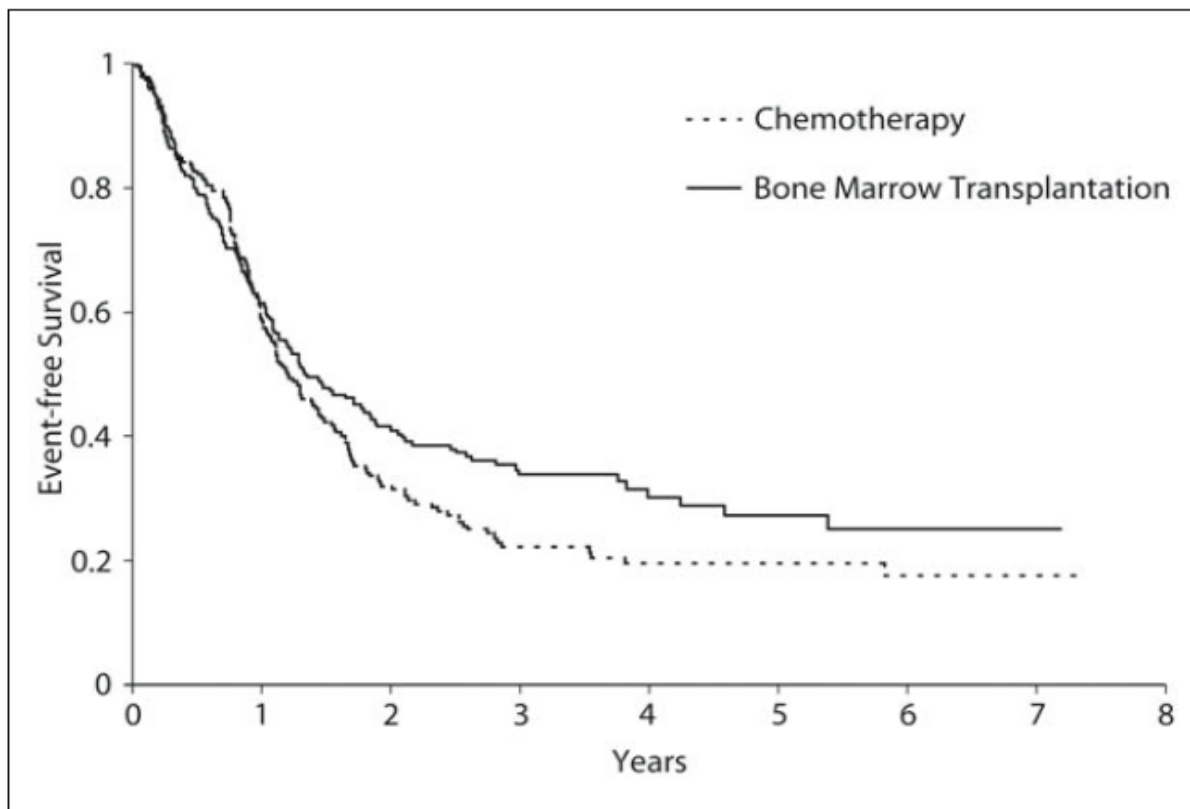


**Figure 92:** survie sans évènement (EFS) en fonction de protocole chimiothérapie intensive et greffe de la moelle osseuse [98].

*Une étude randomisée comparant l'intérêt de chimiothérapie intensive associée à une greffe de moelle osseuse (greffon purgé) avec l'intérêt d'une chimiothérapie intensive seule. La EFS a été amplement meilleure après l'utilisation d'une greffe de la moelle osseuse [98].*

## 5. Traitement d'entretien :

### 5.1. L'acide 13-Cis-rétinoïque

L'acide 13-Cis-rétinoïque est un dérivé synthétique de l'acide tout-trans-rétinoïque par modification d'un groupe carboxy-terminal. Il induit une diminution de la prolifération cellulaire, la diminution de l'expression de l'oncogène MYCN et la différenciation de lignées de neuroblastes en culture. Des réponses ont été observées chez des patients porteurs de neuroblastome. Sa toxicité modérée, consistant essentiellement en une sécheresse cutanéomuqueuse, permet une administration prolongée chez des patients préalablement lourdement traités.

L'étude randomisée du CCG a démontré une amélioration de la survie de patients porteurs d'un neuroblastome à haut risque ayant reçu un traitement d'entretien avec de l'acide rétinoïque par comparaison à celle du groupe n'en ayant pas reçu [192]. La survie sans récurrence à 3 ans des enfants greffés puis ayant reçu de l'acide rétinoïque est de 55%, celle des patients greffés mais n'ayant pas reçu d'acide rétinoïque est de 39%, celle de ceux ayant reçu une chimiothérapie conventionnelle prolongée suivie de l'administration d'acide rétinoïque est de 32%, et celle des patients ayant reçu uniquement une chimiothérapie conventionnelle est de 16%. Les résultats de cette étude ont conduit à inclure un traitement d'entretien selon les mêmes modalités d'administration dans les protocoles de la SFOP puis dans l'étude européenne actuellement en cours [64].

Dans notre expérience, l'acide 13 Cis rétinoïque a été administré dans 19,3% des cas parmi les patients groupe haut risque pour une durée de 6 mois avec une bonne tolérance.

## 5.2. La radiothérapie :

### 5.2.1. Radiothérapie externe :

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, cependant la place de la radiothérapie dans la prise en charge des formes localisées reste à définir. En revanche il est démontré qu'elle est un déterminant majeur dans la survenue d'un second cancer [327,328].

Les plus anciennes études ont montré un apport de la radiothérapie dans le contrôle local de la maladie, mais ces études ne tiennent pas compte des caractéristiques moléculaires des tumeurs et les traitements systémiques sont différents de ceux actuellement utilisés [329,330].

D'autres études plus récentes, ne montrent pas de bénéfice lié à la radiothérapie dans la survie sans événement [241,331]. A ce jour, il n'existe pas

d'essai randomisé ayant étudié directement le rôle de la radiothérapie dans le contrôle local de la tumeur.

K. Matthay et al, rapportent pour le children's cancer group, les résultats d'études ouvertes entre 1991 et 1996 traitant 228 patients ayant une maladie de stade 3 (classification Evans) selon les facteurs pronostics : âge, amplification N-MYC, classification histopronostique de Shimada, taux sérique de ferritine [332]. Les patients avec un résidu macroscopique reçoivent de la radiothérapie externe. En analyse univariée, la réalisation d'une radiothérapie n'améliore pas l'EFS, et cela que la tumeur ait des facteurs biologiques favorables ou non. D'ailleurs, dans les protocoles actuels, il n'y a plus de radiothérapie pour les tumeurs de pronostic favorable. L'étude italienne d'A. Garaventa et al, va dans le même sens que la précédente [251]. Les dossiers de 145 cas traités entre 1979 et 1990 sont repris. La radiothérapie sur le lit tumoral est systématique dans les protocoles AIEOP NB 79 et AIEOP NB 80. Que le patient soit en rémission complète ou en rémission partielle après l'induction et la chirurgie, la radiothérapie n'a pas apporté de bénéfice aux patients par rapport à ceux traités par la chimiothérapie seule.

#### 5.2.2. Radiothérapie ciblée par <sup>131</sup> méta-iodo-benzyl-guanidine :

Bien que développée depuis les années 1980, la place de la <sup>131</sup>I-MIBG thérapeutique reste encore à définir. Ce traitement a une efficacité démontrée comme traitement antalgique dans les situations palliatives, il stabilise également la progression tumorale pendant un temps donné [332]. La toxicité hématologique requiert parfois le support de cellules souches périphériques [333].



### 5.3. Traitements palliatifs :

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

La corticothérapie, à doses modérées (1 à 1,5 mg/kg/jour) améliore fréquemment l'état général et soulage temporairement les douleurs.

La radiothérapie sur les métastases osseuses est un des meilleurs traitements antalgiques. Il faut savoir l'utiliser aussi souvent que nécessaire chez les patients souffrant de douleurs osseuses localisées.

Quant à l'utilisation des antalgiques mineurs ou surtout majeurs, elle obéit aux mêmes règles que dans toute la cancérologie de l'enfant. Il est impératif de ne pas hésiter à utiliser des antalgiques majeurs pour soulager les douleurs osseuses des enfants porteurs de métastases dès le début de la maladie [68].

Dans la présente étude le recours à la chimiothérapie palliatif a été nécessaire dans 12% des cas.

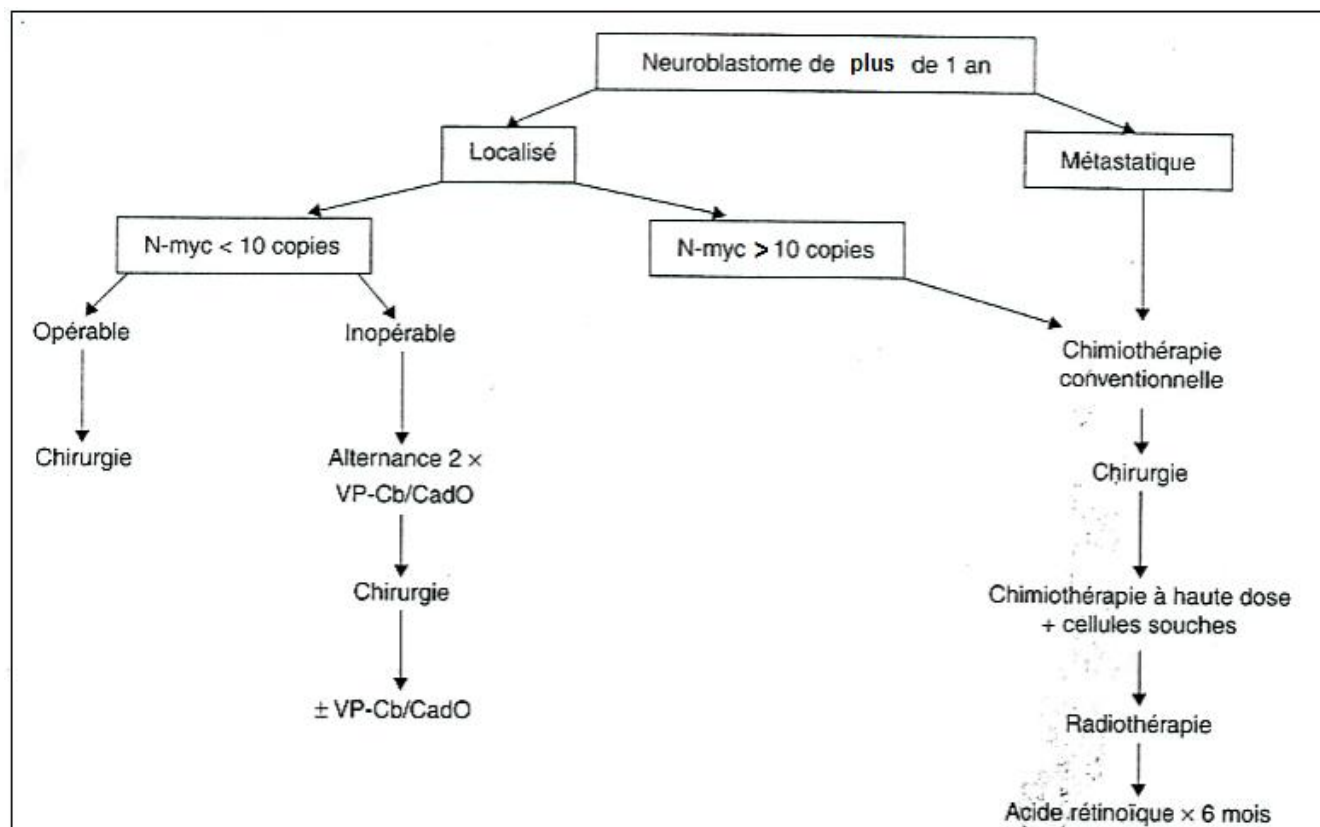


Figure 93: traitement des neuroblastomes de plus de 1 an [63].

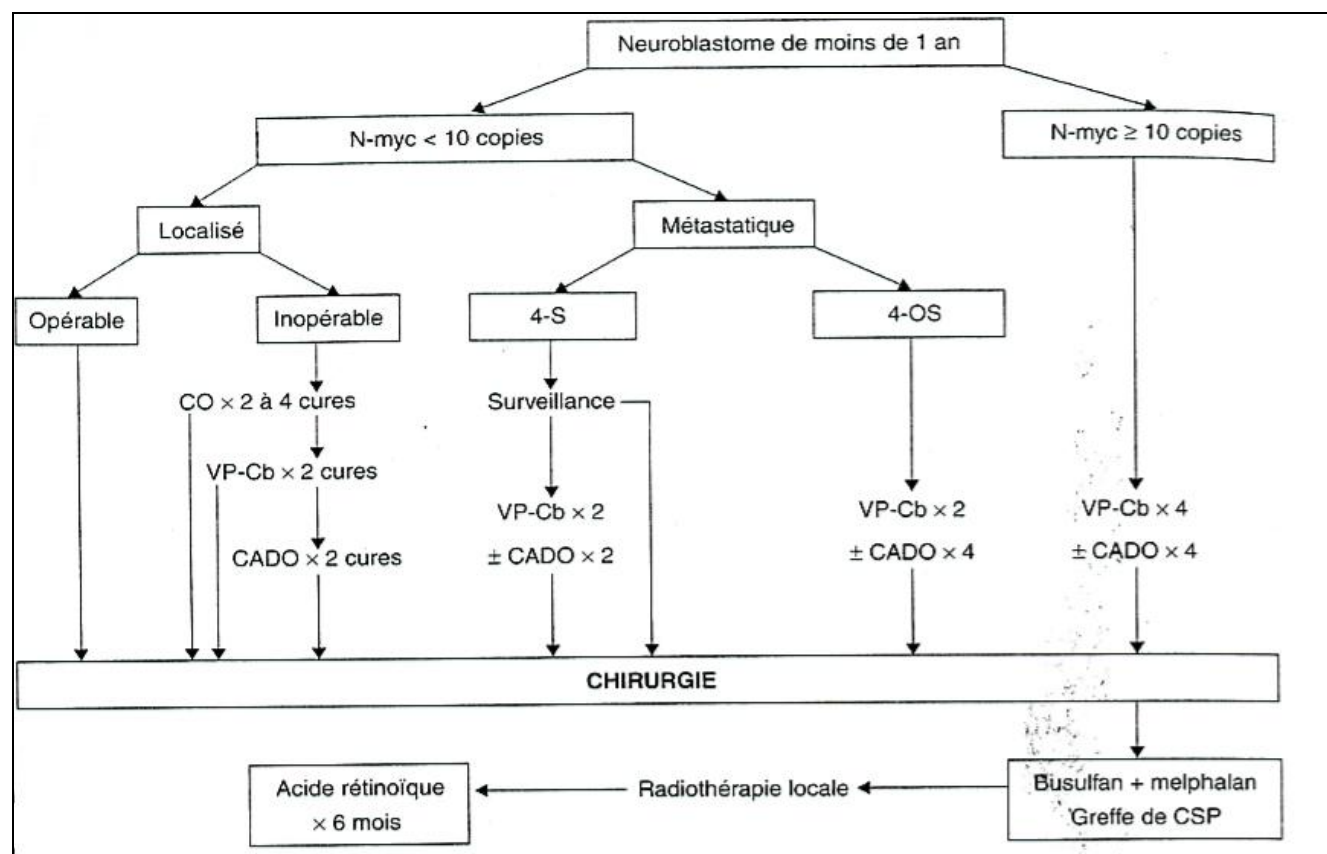


Figure 94: traitement des neuroblastomes âgés de moins de 1 an [63].

## 6. Nouvelles approches thérapeutiques :

Alors que la majorité des enfants avec un neuroblastome de bas risque peuvent être guéris par chirurgie seule, moins de 30% des patients ayant un neuroblastome de haut risque survivent au-delà de 5 ans et ce malgré une thérapeutique agressive associant chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement avec des agents de différenciation (acide rétinoïque). Il est urgent de mieux comprendre la biologie de cette tumeur complexe afin de pouvoir proposer de nouvelles approches thérapeutiques [86].

### 6.1. Traitements anti-angigéniques dans le neuroblastome :

L'angiogénèse est un processus complexe qui aboutit à la néo-vascularisation normale (formation de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux préexistants). Il s'agit d'un phénomène indispensable à la croissance, au développement ainsi qu'à la cicatrisation tissulaire normale, mais aussi à la croissance locale des cancers et leur dissémination métastatique. Les mécanismes de cette angiogénèse sont sujets de plusieurs études permettant de conceptualiser de nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont but de cibler non seulement les cellules tumorales, mais aussi le compartiment vasculaire tumoral (figure 95) [334].

La capacité de cibler le système vasculaire tumoral a ouvert des perspectives très prometteuses dans le traitement du cancer. Aujourd'hui, plus de 70 molécules anti-angiogéniques sont décrites et sont, pour la majorité, actuellement évaluées dans des essais cliniques pour des tumeurs de l'adulte [335]. Trois classes d'inhibiteurs de l'angiogénèse peuvent être distinguées : les inhibiteurs directs, indirects et mixtes. Les inhibiteurs directs de l'angiogénèse, tels que l'angiostatine, l'endostatine ou la thrombospondine, ciblent les cellules endothéliales d'origine microvasculaire impliquées dans la prolifération, la migration et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Les inhibiteurs indirects de l'angiogénèse bloquent la

production ou l'activité des molécules proangiogéniques produites par la tumeur elle-même comme le VEGF ou les récepteurs à tyrosine kinase du VEGF ou PDGF. Les inhibiteurs dits mixtes, tels que les inhibiteurs de l'EGFR ou l'interféron-alpha, agissent à la fois au niveau des cellules endothéliales et tumorales [335]. Les stratégies anti-angiogéniques présentent plusieurs avantages comparés aux traitements cytotoxiques conventionnels :

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

Le plus souvent, les traitements anti-angiogéniques sont utilisés en association avec une chimiothérapie standard [335]. Cependant, de nombreuses questions persistent sur les mécanismes d'action des traitements anti-angiogéniques. Les réponses apportées à ces questions permettront très probablement d'optimiser leur utilisation en clinique. Plusieurs agents cytotoxiques classiques peuvent être utilisés pour inhiber la prolifération cellulaire endothéliale et donc l'angiogenèse tumorale [336].

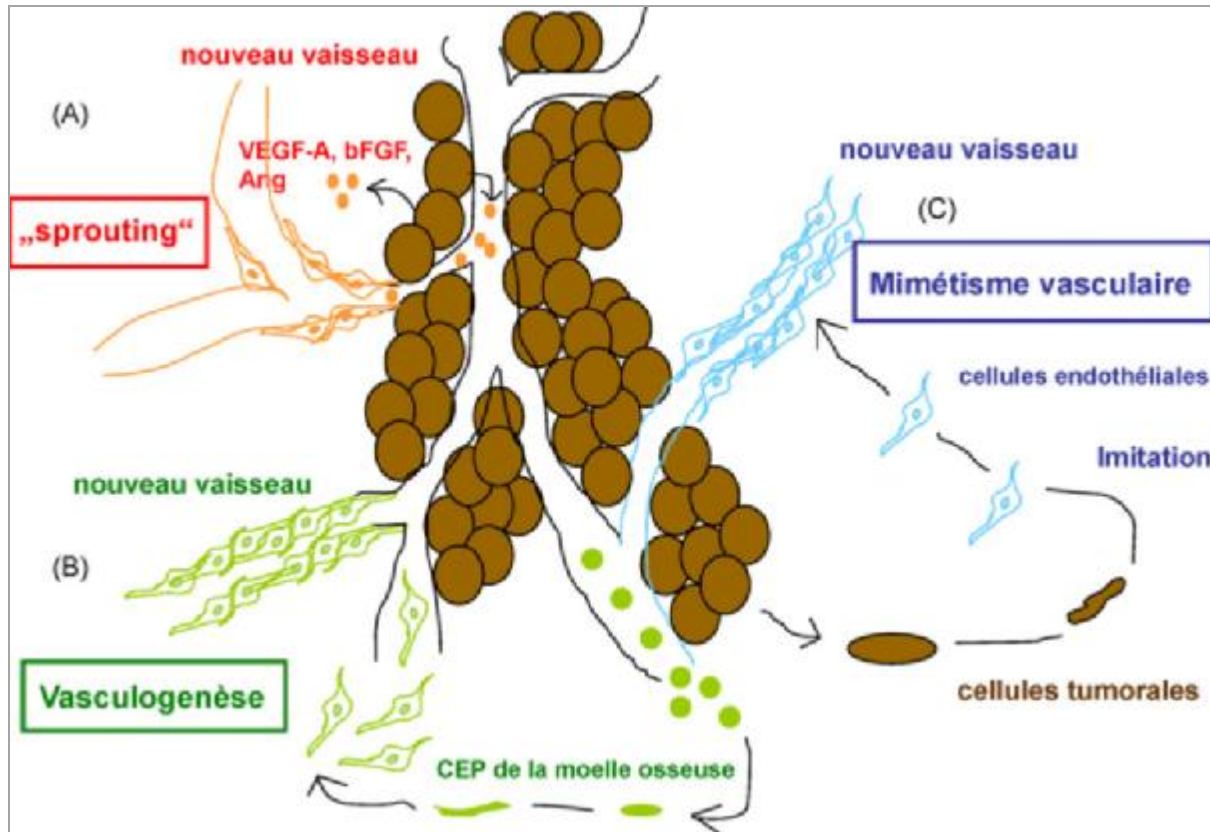


Figure 95: mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome [334].

Présentation schématique des différents mécanismes d'angiogenèse décrits dans le neuroblastome :

A. « Sprouting » ou bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants.

B. Vasculo-genèse par différenciation de progénitures endothéliales circulants issus de la moelle osseuse, entrant dans la circulation et s'incorporant au neoendothélium tumoral.

C. Mimétisme-vasculaire résultant de la capacité des cellules tumorales de neuroblastome à imiter des cellules endothéliales.

### 6.1.1. Chimiothérapie métronomique:

La chimiothérapie métronomique est l'administration des agents de chimiothérapie conventionnels de façon fréquente à des doses inférieures à la dose maximale tolérée sans interruptions prolongées et cela dans le but d'obtenir un effet anti-angiogénique avec toxicité modérée [337].

Ce concept permet de traiter des tumeurs résistantes aux cytotoxiques en utilisant les agents de chimiothérapie conventionnels [338]. En effet, cette résistance tumorale acquise à la chimiothérapie conventionnelle est considérée comme liée à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses, ce qui génère une sélection de souches résistantes. La chimiothérapie métronomique avec son effet anti-angiogénique peut être en mesure de contourner cette résistance car elle cible des cellules génétiquement stables notamment les cellules endothéliales nouvellement formées (tableau 42) [339].

Tableau 42: tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique [339].

|                    | Chimiothérapie conventionnelle                     | Chimiothérapie métronomique                                                                                                                              |
|--------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mécanisme d'action | Direct par induction de mort de cellules tumorales | Indirect par blocage de l'angiogenèse tumorale<br>Restauration de la réponse immune antitumorale<br>Induction de la dormance tumorale                    |
| Cible              | Cellules tumorales en division                     | Cellules endothéliales, TPS-1, HIF, Treg, cellules dendritiques                                                                                          |
| Protocole          | Périodique :<br>souvent toutes les 3 semaines      | Continu :<br>quotidien ou hebdomadaire                                                                                                                   |
| Dose               | Dose maximale tolérée (DMT)                        | Petites doses (souvent 1/3 à 1/10 de DMT)                                                                                                                |
| Effets secondaires | Recours aux traitements de support plus fréquent   | Recours aux traitements de support moins fréquent                                                                                                        |
| Évaluation         | Critères d'évaluation bien établis                 | Critères d'évaluation en cours d'études : taux des cellules endothéliales périphériques, de TSP1, VEGF, cytokines, ADN tumoral et imagerie fonctionnelle |

Plusieurs modèles précliniques ont permis de montrer l'intérêt d'une chimiothérapie métronomique seule ou en association avec d'autres molécules. Browder et al, ont démontré que le cyclophosphamide donné selon un protocole de 170 mg/kg tous les six jours était trois fois plus efficace que le protocole classique dans le traitement de souris immuno-compétentes greffées de lignées de carcinomes pulmonaires de Lewis ou de cancers du sein [EMT-6] sensibles à résistantes aux cyclophosphamides [339]. Selon Man et al, le cyclophosphamide métronomique (10-40 mg/kg par jour) a permis de retarder la croissance tumorale et de prolonger la survie sans métastases des souris nudes xénogreffées du cancer du sein, du côlon ou de mélanomes [340]. D'autres études publiées par l'équipe de Klements et al, ont montré l'intérêt de faibles doses de vinblastine par rapport à celles recommandées pour tuer les lignées tumorales de neuroblastome et bloquer la croissance vasculaire du stroma tumoral [341]. Dans le travail de Sterba et al, 22 patients ayant une rechute de tumeur solide dont 4 NB ont été traités selon le protocole combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy (COMBAT) utilisant le celecoxib, l'acide 13-cis-retinoïque, avec des cycles de temzolomide métronomique et etoposide à faible dose [342]. Les 4 patients atteints de neuroblastome ont présenté des réponses : 3 partielles et 1 stabilité de la maladie. Dans l'étude de Stempak et al, utilisant le celecoxib en combinaison avec la vinblastine ou la cyclophosphamide, 32 patients en rechute de tumeurs solides pédiatriques ont pu être traités dont 3 ayant un neuroblastome [343]. Quatre patients (13 %) avaient une maladie stable (28 à 78 semaines) même si aucune réponse partielle ou complète n'a été observée. Ces travaux suggèrent que la chimiothérapie métronomique pourrait avoir une place dans le traitement de maintien du neuroblastome afin de consolider la rémission et combattre la maladie résiduelle minime.

Dans la présente étude la chimiothérapie métronomique a été administrée dans 13,8% des cas. Dans 8,6% des cas elle a été indiquée suite à une progression de la maladie et dans 3,4% des cas suite à une rémission partielle de la maladie.

#### 6.1.2. Inhibiteur de l'angiogenèse type : TNP-470 :

Le TNP-470 est le premier inhibiteur sélectif de la prolifération endothéliale identifié capable d'inhiber la méthionine aminopeptidase-2 (MetAP2), enzyme importante pour la prolifération et la migration endothéliale [344]. Plusieurs essais cliniques de phases I et II avec cette molécule sont actuellement en cours dans des cancers de l'adulte tel que le cancer du col de l'utérus, du pancréas et du rein [345]. Administré en combinaison avec d'autres substances cytotoxiques comme le cisplatine, le paclitaxel ou le cyclophosphamide, le TNP- 470 agit de façon synergique en potentialisant les effets anti-tumoraux des autres substances. De nombreuses études précliniques rapportent l'utilisation de TNP-470 dans des modèles murins de neuroblastome [344,346]. Ces données suggèrent que le TNP-470 pourrait constituer un traitement adjuvant pour les patients ayant un neuroblastome de haut risque administré soit entre les cycles du traitement d'induction, soit à la fin du traitement cytotoxique et plus particulièrement en situation de maladie résiduelle minimale.

#### 6.1.3. Endostatine :

L'endostatine est un fragment de 20 kDa de l'extrémité C-terminale du collagène XVIII qui inhibe la prolifération endothéliale in vitro ainsi que la croissance tumorale lorsqu'elle est administrée par voie systémique [344]. Son activité anti angiogénique est médiée par un domaine de liaison dépendant du zinc. L'endostatine a été évaluée en tant que substance anti-angiogénique dans le neuroblastome. Dans un modèle murin, l'efficacité thérapeutique de l'endostatine a été augmentée lors d'une administration en perfusion continue ou en combinaison à



une approche immunomodulatrice [347]. Aussi, une stratégie associant l'endostatine à une immunothérapie a montré une certaine efficacité anti tumorale avec un effet synergique permettant de prévenir la formation de tumeurs palpables chez 15 des 24 (63%) souris [348].

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

- o Une diminution des taux urinaires de VEGF-A et bFGF ;
- o Une réduction de la perfusion sanguine tumorale (mesurée en imagerie par résonnance magnétique dynamique) ;
- o Une diminution des taux de progénitures endothéliales circulants ;
- o Une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales.

Cependant, l'efficacité de l'endostatine dans le cancer est remise en question car les résultats rapportés n'ont pas pu être reproduits par d'autres laboratoires [344].

#### 6.1.4. Angiostatine :

L'angiostatine est une protéine endogène circulante dont l'activité antiangiogénique est médiée par liaison de l'ATP synthétase à la surface des cellules endothéliales humaines. Cette liaison entraîne l'apoptose des cellules tumorales ainsi que l'inhibition de la migration et de la formation tubulaire des cellules endothéliales [345]. L'évaluation préclinique de l'angiostatine dans le neuroblastome a été réalisée grâce à une approche de thérapie génique avec un adénovirus recombinant codant pour l'angiostatine humaine kringle 1-3 fusionné avec la sérum albumine humaine (AdK3-HSA) [349]. L'injection intraveineuse de ce vecteur dans un modèle tumoral de neuroblastome n'a pas montré d'inhibition de la croissance tumorale comparée aux tumeurs traitées avec un vecteur vide. De même, dans les

tumeurs de stade précoce, les cinétiques de survenue et de croissance tumorale étaient similaires entre les animaux traités par AdK3-HSA ou par le vecteur vide.

#### 6.1.5. Thrombospondine :

Sécrétée dans les matrices extra- et pérécellulaire, la thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine capable d'inhiber, elle aussi, la prolifération et la migration endothéliale. Les souris déficitaires pour la TSP-1 présentent une augmentation de la vascularisation tumorale suivie d'une croissance tumorale accrue [350]. Un travail a mis en évidence la répression de la TSP-1 par méthylation de son promoteur dans un sous-groupe de neuroblastome indifférenciés et de stade avancé ainsi que dans des lignées tumorales [351]. Inversement, cet inhibiteur est bien exprimé dans la majorité des neuroblastomes de stade localisé. Récemment, l'ABT-510, un peptide dérivé de la TSP-1, a montré la capacité d'inhiber la croissance de xénogreffes de neuroblastome établies à partir de 2 lignées amplifiant N-MYC [352]. D'autres études précliniques évaluant ces substances dans le traitement des tumeurs solides de l'enfant seront intéressantes.

#### 6.1.6. Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab :(Avastin)

Une des avancées majeures de ces dernières années dans le traitement des cancers a été l'approbation du bevacizumab (Avastin) par la FDA et l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec une chimiothérapie standard [335]. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal recombinant qui se lie au VEGF-A et inhibe l'activation de ses récepteurs. Kim et al, Ont réalisé des études préliminaires dans un modèle murin de neuroblastome avec un anticorps monoclonal anti-VEGF et le VEGF-TRAP (VEGF fusionné avec un segment Fc d'immunoglobuline) [31]. En combinant ces stratégies anti-VEGF avec le topotecan, ils ont observé une suppression partielle de la croissance tumorale ainsi qu'une inhibition significative

du rebond de croissance habituellement observée à l'arrêt du traitement par chimiothérapie [353].

La première étude préclinique évaluant le bevacizumab dans le neuroblastome a montré une réduction significative de la croissance tumorale in vivo sans toxicité par réduction de l'angiogenèse [354]. Récemment, un autre travail a montré que le bevacizumab entraînait des altérations physiologiques des vaisseaux tumoraux qui amélioreraient la distribution et donc l'efficacité des chimiothérapies [355]. Il est possible d'imaginer un effet similaire en clinique où la « normalisation » de la vascularisation tumorale et l'amélioration de la perfusion sanguine pourraient favoriser la distribution des chimiothérapies systémiques. Cela souligne que l'inhibition du VEGF dans le neuroblastome est une stratégie particulièrement intéressante qui doit être explorée puisqu'elle pourrait notablement améliorer l'activité antitumorale des chimiothérapies actuelles. Les données cliniques avec le bevacizumab chez des patients pédiatriques sont limitées. Dans une étude récente, le bevacizumab a été utilisé de façon compassionnelle chez 15 patients atteints de tumeurs solides récurrentes ou progressives [356]. L'objectif initial de l'étude était d'évaluer la toxicité du bevacizumab en association avec d'autres chimiothérapies standard. De façon intéressante, les auteurs ont observé un certain degré d'efficacité antitumorale chez ces patients avec 2 cas de maladie stable et 3 réponses partielles chez des patients pourtant lourdement traités auparavant. Cette étude préliminaire mais très encourageante souligne l'importance d'explorer de façon prospective un traitement par bevacizumab chez ces patients, notamment à un stade plus précoce de la maladie.

### 6.1.7. Inhibiteurs des récepteurs au VEGF :

Le récepteur VEGF peut être inhibé par des anticorps ciblant la région extracellulaire du récepteur ou par de petites molécules interférant avec son domaine à activité tyrosine kinase (TK). Plusieurs anticorps dirigés contre le VEGFR-2 (KDR) ont été développés. Parmi eux, le DC-101 a apporté la preuve de principe qu'un anticorps anti-VEGFR-2 pouvait fortement inhiber la prolifération tumorale. Le DC-101 est un anticorps monoclonal de rat dirigé contre le VEGFR-2 de souris. Seul ou en combinaison avec la vinblastine à faible dose, le DC-101 était capable d'inhiber la croissance de cellules originaires d'un neuroblastome de bon pronostic et non NMYC amplifié [357]. Le rationnel de cette association était de combiner les effets antivasculaires de la chimiothérapie à faible dose à ceux de la stratégie anti-VEGF. Une régression totale des tumeurs de grandes tailles était observée avec l'association de ces 2 substances. Pour être efficace, ces anticorps doivent être administrés par voie intraveineuse. Inversement, les petites molécules inhibitrices des récepteurs à tyrosine kinase (RTK) ont l'avantage de pouvoir être administrées par voie orale. Parmi les inhibiteurs de RTK les plus connus, le Sugén 5416 (SU5416, Semoxinal) est un antagoniste spécifique de VEGFR-1 (Flt- 1) et -2 (KDR), bloquant la phosphorylation de Flk-1 médiée par VEGF [344,345]. Evalué au cours d'études cliniques dans le sarcome de Kaposi, le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC), le cancer anorectal et le cancer rénal, le SU5416 a permis une stabilisation de la maladie après 6 mois de traitement. Dans des modèles *in vivo* de neuroblastome, cette substance a montré une efficacité en réduisant l'angiogenèse tumorale [358]. L'efficacité était majorée lorsque le SU5416 était associé à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. La réduction de croissance tumorale était observée malgré une augmentation des taux plasmatiques de VEGF-A pendant le traitement.

Le sunitinib (Sutent, SU11248) est un nouvel TKI ciblant de multiples récepteurs qui présentent à la fois des effets antiprolifératifs et antiangiogéniques

via l'inhibition simultanée de VEGFR, PDGFR-beta et c-Kit [359]. Récemment, le sunitinib a reçu l'accord de la FDA et l'EMA pour le traitement du cancer du rein avancé ou métastatique après échec de traitement par interféron-alpha ou interleukine-2 et pour le traitement du cancer gastro-intestinal (gastro-intestinal stromal tumor [GIST]) résistant à l'imatinib [335]. Le sunitinib a été évalué dans des modèles murins de xénogreffes de tumeurs solides pédiatriques [361]. De façon intéressante, le sunitinib a montré une activité inhibitrice significative sur un large panel de tumeurs pédiatriques, cependant un plus faible taux d'inhibition de croissance tumorale était observé pour le modèle de neuroblastome.

Le sorafénib (Nexavar, BAY 43-9006) est le 3e TKI ciblant le VEGFR en cours d'essais de phase III dans les tumeurs solides de l'adulte, qui a récemment reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du cancer du rein avancé [360]. Nous avons réalisé une revue générale des TKI avec une attention particulière pour leur potentiel en oncologie pédiatrique [361].

#### 6.1.8. Inhibiteurs de metalloprotéinases matricielles :

Dans les tissus tumoraux, il existe un déséquilibre privilégiant les MMP. De ce fait, l'angiogenèse peut être contrôlée en empêchant la dégradation de la membrane basale et du tissu environnant grâce à un MMPI. Le Marimastat (BB-2516) est un inhibiteur synthétique de MMP-1, -2, -3, -7, et -9 et constitue le premier MMPI oralement bio-disponible testé chez l'homme [345]. Les résultats d'études cliniques de phase I, II et III utilisant le Marimastat seul ou en association avec d'autres régimes de chimiothérapie ont cependant montré une toxicité dose-limitante dans les pathologies musculosquelettiques. L'expression de MMP-2 et MMP-9 est corrélée à un mauvais pronostic dans les cancers du rein, de l'ovaire, du poumon et du côlon. De ce fait, le BAY 12-9566 (Tanomastat) a été développé comme un inhibiteur sélectif de ces 2 MMP, disponible par voie orale. Des études de phase I ont montré une efficacité chez des patients ne présentant pas de pathologie

musculosquelettique [345]. Dans le neuroblastome, les MMP-2 et MMP-9 semblent jouer un rôle majeur dans l'angiogenèse tumorale et des études évaluant les MMPI pourraient se révéler d'un grand intérêt [346].

#### 6.1.9. Bisphosphonates :

Les métastases osseuses sont présentes chez près de la moitié des patients atteints de neuroblastome et contribuent à la morbidité et la mortalité [86]. Lorsque les métastases osseuses apparaissent, les cellules tumorales stimulent anormalement l'activité des ostéoclastes. Par conséquent, plusieurs études cliniques et précliniques ont étudié les effets des bisphosphonates sur la survenue et les complications des métastases osseuses. Les bisphosphonates sont des molécules inhibitrices de la résorption osseuse, capables de se fixer avec une très forte affinité à l'os et bloquer l'activité des ostéoclastes et les effets des cellules tumorales. Différents travaux réalisés, notamment, chez l'adulte montrent que les bisphosphonates sont également capables d'avoir une activité antitumorale directe, soulevant un vif intérêt quant à leur utilisation en oncologie.

L'acide zolédronique (Zométa) est un nouveau dérivé synthétique de bisphosphonate. Dans un modèle murin de neuroblastome avec métastase osseuse, l'acide zolédronique a été évalué pour son activité anti-ostéoclastique et antitumorale en association à une chimiothérapie cytotoxique [362]. L'acide zolédronique a entraîné une inhibition significative des ostéoclastes, ainsi qu'une activité antitumorale directe par une diminution de la prolifération et une augmentation de l'apoptose tumorale. De plus, les auteurs ont constaté une amélioration significative de la survie des souris traitées par l'association d'acide zolédronique et chimiothérapie par rapport aux souris traitées par chimiothérapie seule. Récemment, l'acide zolédronique aurait montré une activité antiangiogénique comparable à celle du TNP-470 dans un modèle de neuroblastome [363]. De surcroît, l'acide zolédronique entraînait une réduction de la croissance tumorale

plus importante que le TNP-470. Des études cliniques avec les bisphosphonates, et plus particulièrement l'acide zolédronique, pourraient se révéler très pertinentes.

## 7. Prise en charge thérapeutique du neuroblastome en Sablier :

Les neuroblastomes en sablier sont une indication à une chimiothérapie en urgence. Seule une compression médullaire d'apparition récente fait encore discuter une décompression chirurgicale dont le risque est l'aggravation des séquelles. Une laminectomie n'est plus indiquée du fait du risque hémorragique immédiat et des risques majeurs sur la statique vertébrale et des séquelles orthopédiques (cyphose ou scoliose) liées à l'étendue de la laminectomie qui respecte les apophyses articulaires. L'exérèse du reliquat du prolongement intra-spinal n'est pas toujours obligatoire, car il est souvent mature et bien toléré, mais sa surveillance par l'IRM s'impose [63].

### 7.1. Traitement initial et évolution des neuroblastomes avec extension intracanaulaire symptomatique :

Une extension intracanaulaire est présente chez 10 à 15% des enfants atteints de neuroblastome. L'extension intracanaulaire est directement secondaire à une extension de la tumeur primitive intra-rachidienne à travers le ou les foramen(s) intervertébral(aux) aboutissant à une compression médullaire extra-durale symptomatique ou non. Historiquement, une décompression neurochirurgicale ou par radiothérapie a été utilisée dans les cas de compression médullaire des neuroblastomes en sablier, jusqu'à la mise en évidence de l'efficacité de la chimiothérapie dans les années 1980 [137,364]. Depuis, le recours à la radiothérapie en traitement initial de la compression médullaire a disparu, en particulier du fait des risques à long terme chez ces très jeunes enfants [80,365]. Les recommandations actuelles pour les neuroblastomes avec extension intracanaulaire soulignent l'importance d'un diagnostic précoce et de la prise en charge

urgente par une équipe multidisciplinaire incluant pédiatre oncologue, neurochirurgien, neuro-pédiatre, orthopédiste pédiatrique, chirurgien pédiatre, radio-pédiatre, pour réaliser en urgence le bilan et le staging adaptés et réaliser le traitement approprié. Il est crucial d'exclure un autre type de tumeur et d'obtenir un diagnostic anatomo-pathologique, ainsi que du tissu tumoral pour les études biologiques déterminantes pour le choix thérapeutique. Alors qu'une chimiothérapie initiale est le plus souvent réalisée, une décompression neurochirurgicale doit être envisagée pour les patients présentant une paralysie sévère d'évolution rapide ou une mauvaise réponse à la chimiothérapie [80,365]. Bien que des recommandations aient été établies dans certains protocoles, on ignore comment elles ont été appliquées individuellement et leur impact sur le devenir des patients. Entre 60 et 80% des patients symptomatiques vont présenter une amélioration neurologique sous traitement. Même si un diagnostic tardif n'a pas pu être associé dans toutes les études avec un pronostic fonctionnel plus péjoratif, ceci a été montré récemment [366]. Bien que la sévérité initiale d'une compression médullaire puisse laisser craindre une mauvaise évolution neurologique, des récupérations partielles et des récupérations complètes parfois surprenantes peuvent s'observer chez des patients gravement déficitaires, soulignant l'importance d'un traitement adapté rapide [82,365]. La corticothérapie est systématiquement associée avec une amélioration précoce des symptômes, mais un impact sur l'évolution à long terme qui n'est pas démontré [83]. La décompression chirurgicale et la chimiothérapie auraient un taux de récupération précoce équivalent (65-70%) mais il persiste des controverses sur le taux d'handicap à long terme (60-70%) [367]. La décompression chirurgicale peut avoir un avantage chez certains enfants avec déficit rapidement progressif [80,365]. De plus, les patients présentant un neuroblastome mature sont susceptibles d'une moins bonne réponse à la chimiothérapie et pourront bénéficier d'une approche chirurgicale [82].



## 7.2. Évolution à long terme

La survie à long terme des enfants atteints de neuroblastomes en sablier est bonne, reflétant l'âge inférieur, la prépondérance des formes localisées et une biologie tumorale plus favorable [80,365]. Les connaissances sur le devenir fonctionnel de ces patients sont issues d'études rétrospectives monocentriques, d'études de registre et d'essais thérapeutiques [80,201,365,367]. Alors que ces études confirment la gravité du problème fonctionnel des neuroblastomes en sablier, leurs limites sont liées au petit nombre de patients, au suivi hétérogène, aux différences méthodologiques dans les analyses rétrospectives ne permettant pas d'apporter des réponses définitives aux questions en suspens. Un déficit fonctionnel sévère au diagnostic est associé à un risque élevé de séquelles à long terme [365,368]. Des études récentes ont montré un taux élevé (60-70%) de séquelles tardives après un suivi médian de plus de 5 ans, incluant un déficit moteur, une spasticité, une cyphoscoliose, une vessie neurologique, une dysfonction ano-rectale, des troubles sensitifs, un retard de croissance, un syndrome douloureux chronique, suggérant que les conséquences fonctionnelles ont pu être jusque-là sous-estimées et qu'un suivi spécifique à long terme évalué soit nécessaire pour de tels patients [201]. Les questions qui restent à résoudre portent sur l'impact du délai entre les premiers signes et la mise en route du traitement, le bénéfice de la corticothérapie, et surtout le traitement initial de décompression le plus approprié (chimiothérapie versus neurochirurgie) et les critères de choix entre ces deux approches. Une meilleure connaissance du devenir fonctionnel à long terme est également nécessaire, ainsi que des modalités de prise en charge de séquelles (figure 96).

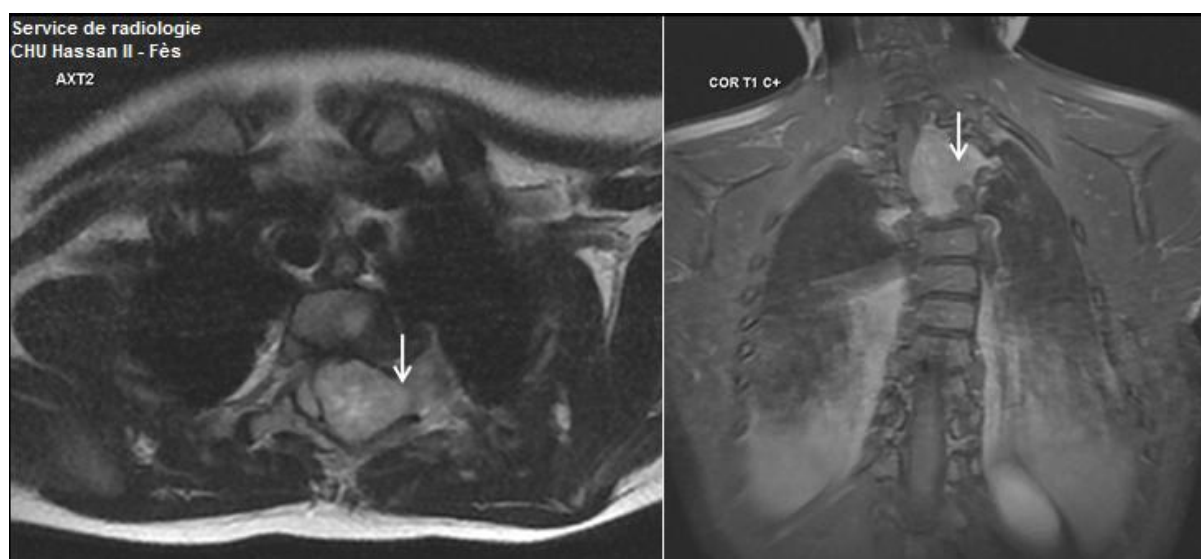


Figure 96: image IRM en séquence axiale et coronale montrant une extension endocanalaire.

*Image IRM en séquence axiale T2 et coronale T1 C+ montrant un processus tumoral intrarachidien dorsal extra-dural foraminale gauche (tendu de D2-D6), avec extension endocanalaire en sablier chez un enfant de 4 ans.*

## X. EVOLUTION

Les patients porteurs de neuroblastomes de bon pronostic guérissent actuellement grâce à des traitements peu agressifs, voire limités à la seule chirurgie. Le problème du pronostic des stades 4 chez les enfants âgés de plus de 1 an reste toujours très préoccupant. Certes, des progrès substantiels ont été faits au cours des dernières années, mais dans les meilleures séries il n'y a pas plus de 50% d'enfants survivants à long terme [63].

### 1. Formes localisées :

Dans les formes localisées, le pronostic est essentiellement lié à l'âge et à l'amplification de l'oncogène MYCN. En effet, les neuroblastomes du nourrisson (< 1 an) ont un excellent pronostic, ils peuvent régresser spontanément suite à un phénomène d'apoptose et/ou se différencier en l'homologue bénin, le ganglioneurome mature. C'est pourquoi, ils nécessitent rarement un traitement. L'observation attentive de ces tumeurs reste la procédure optimale de prise en charge [107]. Les formes localisées du grand enfant et/ou avec une amplification MYCN ont un pronostic très différent (30 à 50% de survie). Il semble bien cependant qu'une intensification du traitement avec une chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe ait amélioré significativement le pronostic. Cependant, le pronostic de ces formes localisées à haut risque reste moins défavorable que celui des formes métastatiques du grand enfant [250].

Les résultats thérapeutiques concernant les formes localisées sont résumés dans la Figure (97) et proviennent de l'étude réalisée au sein de la Société française d'oncologie pédiatrique [189, 250].

Trois notions se dégagent de cette étude multicentrique prospective : d'une part, leur pronostic est bon puisque la survie globale et la survie sans événement (SSE) sont respectivement de 90 et 80%, le risque de récurrence étant quasi nul à partir

de 3 ans après le diagnostic, d'autre part, l'allégement du traitement post-opératoire chez les nourrissons n'obère pas leurs chances de guérison qui sont supérieures à 85% chez les 152 patients considérés. La SSE est superposable à celle des grands enfants chez qui le traitement est plus lourd. Enfin, le facteur pronostique essentiel est, plus que la taille ou la topographie de la tumeur primitive, l'amplification de l'oncogène N-Myc. En effet, la SSE des 22 enfants ayant N-Myc supérieur à dix copies est à 30% contre 90% chez les 203 sans amplification.

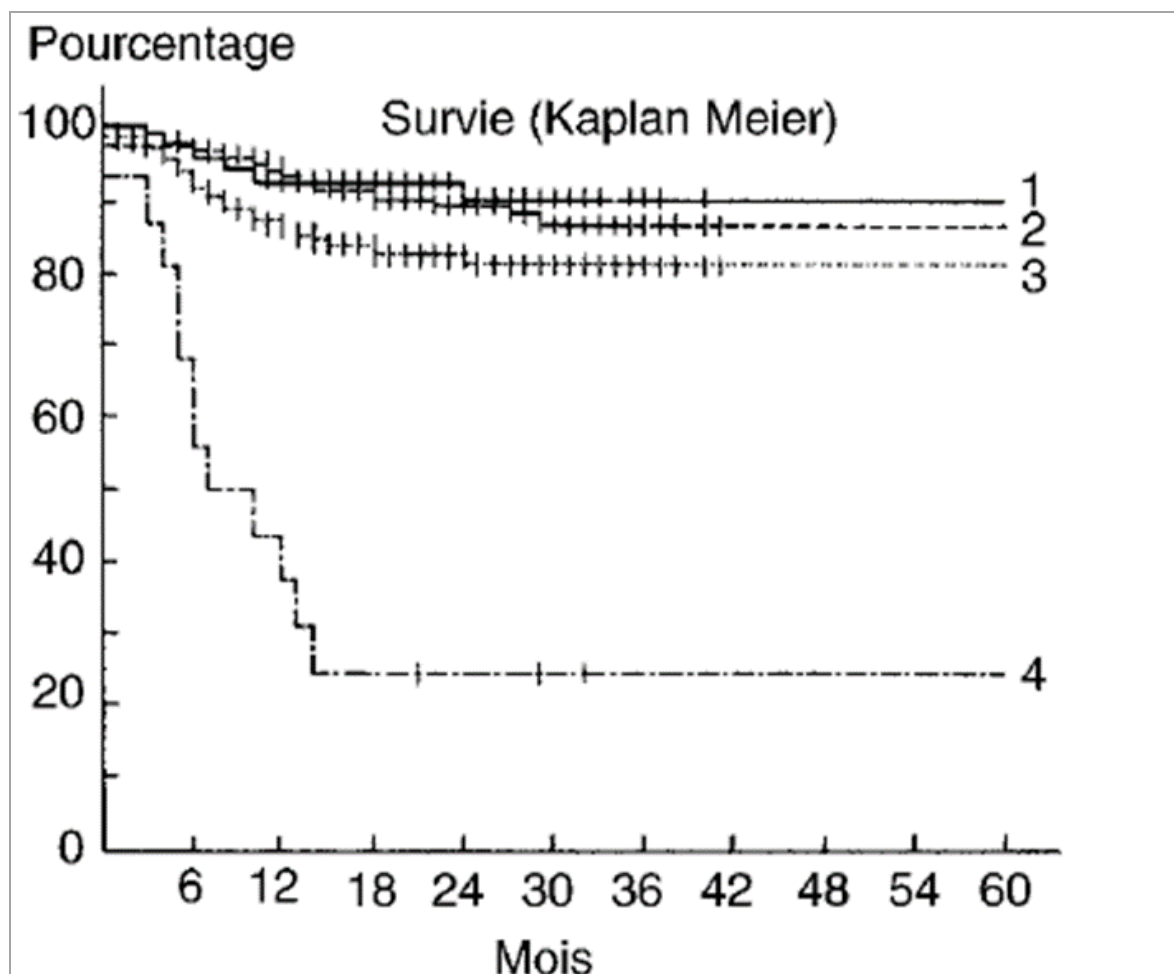


Figure 97: survie globale et survie sans événement (SSE) des neuroblastomes localisés [189].

*Influence de l'oncogène N-Myc (étude NBL 90 de la Société française d'oncologie pédiatrique [210]).* 1. SSE des patients avec N-Myc < dix copies ( $n = 203$ ) : 90 % ; 2. survie globale ( $n = 316$ ) : 87% ; 3. SSE globale (81%) ; 4. SSE des enfants avec N-Myc > dix copies ( $n = 22$ ) : 25%

## 2. Formes métastatiques.

### 2.1. *Enfant de plus de 1 an :*

Le pourcentage de remissions complètes chez les patients âgés de plus d'1 an obtenu initialement par les traitements modernes ne dépasse pas 50% selon les séries et les critères de rémission. La survie des patients non répondeurs reste nulle. En revanche, chez ceux qui ont bénéficié d'une rémission complète ou d'une très bonne rémission partielle puis d'une consolidation par chimiothérapie à hautes doses avec autogreffe suivie d'un traitement d'entretien par l'acide rétinoïque, la survie sans récurrence à 2 ans est, selon les séries, de 50 à 60% et à 5 ans de 30 à 35% [292].

La figure (98) montre les résultats de l'étude américaine publiée récemment. La réalisation d'une chimiothérapie à hautes doses, suivie d'une greffe, puis d'un traitement d'entretien par acide rétinoïque, permet d'améliorer la SSE de moins de 20 à 55% avec 3 ans de recul. Ces résultats doivent être confirmés avec un suivi plus long, car on sait que le risque de rechute persiste pendant plusieurs années. Dans l'expérience française, le conditionnement à base de Busulfan semble le meilleur [191]. Ceci doit être confirmé dans une étude prospective contrôlée menée à l'échelon européen. L'obtention d'une rémission complète précoce permet une meilleure survie [257]. L'étude rétrospective des 550 patients enregistrés dans le fichier européen confirme cette notion avec une survie de 34% à 5 ans chez les patients en rémission MIBG versus 10% chez les autres [318]. D'autres individualisent un sous-groupe minoritaire (15% des patients) de meilleur pronostic, incluant les enfants dont les LDH initiales sont normales et dont l'exérèse chirurgicale a été satisfaisante, puisque leur survie est à 37% [305]. Le pourcentage de remissions complètes obtenu initialement par les traitements modernes ne dépasse pas 50% selon les séries et les critères de rémission. La survie des patients non répondeurs reste nulle. En revanche, chez ceux qui ont bénéficié d'une rémission complète ou d'une très bonne rémission partielle puis d'une consolidation

par chimiothérapie à hautes doses avec autogreffe suivie d'un traitement d'entretien par l'acide rétinoïque, la survie sans récurrence à 2 ans est, selon les séries, de 50 à 60% et à 5 ans de 30 à 35% [257].

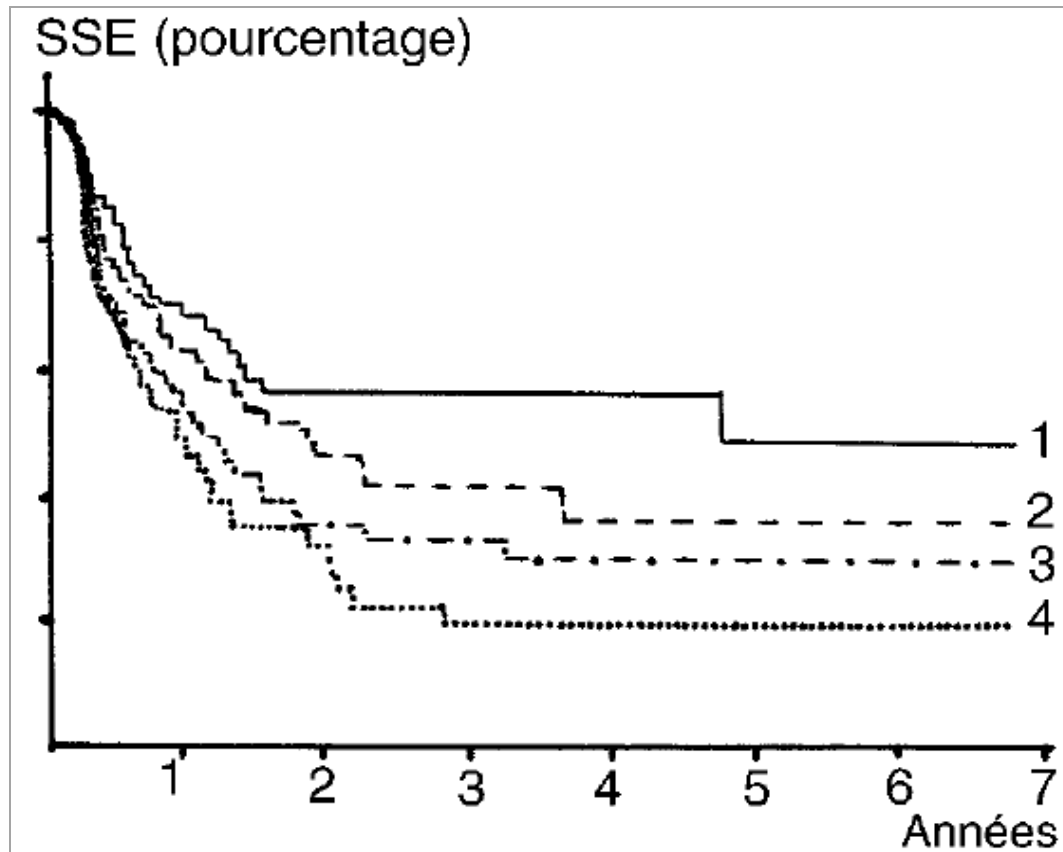


**Figure 98:** Survie sans événement (SSE) des enfants âgés de plus de 1 an avec un neuroblastome métastatique [189].

*Influence de la greffe et du traitement d'entretien [63]. 1. Greffe, traitement d'entretien par acide rétinoïque (n = 50) : SSE = 55% à 3 ans ; 2. greffe, pas d'acide rétinoïque (n = 48) : SSE = 40% à 3 ans ; 3. pas de greffe, traitement d'entretien par acide rétinoïque (n = 52) : SSE = 32% à 3 ans ; 4. Pas de greffe, pas d'acide rétinoïque (n = 53) : SSE = 18 % à 3 ans.*

## 2.2. *Enfant de moins de 1 an :*

### 2.2.1. Syndrome de Pepper (IVs) :

Le syndrome de Pepper (IVs) est défini par l'envahissement métastatique hépatique d'un neuroblastome du nourrisson, dont la tumeur primitive est principalement d'origine surrénalienne. Son pronostic à long terme est favorable, avec une probabilité de guérison proche de 80%. Les neuroblastomes stade IVs ont une évolution remarquable avec une régression spontanée des neuroblastomes de stade IVs semble être due à une nécrobiose et à l'involution plutôt qu'à la maturation de la tumeur [63]. Elle concernerait environ 30 % des cas de neuroblastomes stade IVs. Elle peut être lente : entre six et 15 mois. La théorie la plus récente est celle de Pritchard et Hickman : la régression spontanée serait due à un phénomène d'apoptose et non à la maturation [294].

### 2.2.2 Autres formes métastatiques :

Le pronostic des autres formes métastatiques à cet âge varie selon les séries et les présentations cliniques. La survie sans récurrence atteint en règle 70% à 3 ans. Seules les formes métastatiques avec une amplification de MYCN gardent un pronostic sombre malgré l'intensification du traitement, avec une survie de 30% à 3 ans [369].

## 3. Tumeurs en sablier :

Ces tumeurs sont plus fréquentes chez le nourrisson et dans les localisations thoraciques, leur biologie est souvent favorable. Le pronostic de ces patients est avant tout lié à l'intensité des séquelles neurologiques et orthopédiques. Les séquelles neurologiques sont liées à la maladie (paralysies, destructions vertébrales) et à son traitement. La correction orthopédique de l'instabilité vertébrale doit être immédiatement prise en charge et prolongée jusqu'à la fin de la croissance [79].

Dans l'étude menée au sein de la Société française d'oncologie pédiatrique, 42 tumeurs en « sablier » ont été enregistrées (environ 12% de la cohorte), parmi-eux, 29 ont reçu une chimiothérapie première. Le taux de réponse est de 65% (dont 12 rémissions complètes parmi les 29 patients évaluables). La récupération neurologique a été notée 11 fois sur les 13 enfants présentant un déficit initial. Ceci conforte l'attitude consistant à éviter l'abord neurochirurgical sans compromettre le risque neurologique afin d'éviter les séquelles orthopédiques [189, 250].

#### 4. Evolution tardive :

La plupart des rechutes, chez les patients atteints de neuroblastomes métastatiques, surviennent dans les deux années qui suivent le diagnostic, cependant plusieurs publications rapportent des cas isolés de rechutes tardives [259,370-372]. Celles-ci surviennent après un intervalle libre de 9,5 ans et 19 ans. Il n'y a pas de caractéristiques particulières pour les patients atteints de neuroblastome, ils peuvent être en rémission complète ou garder un résidu tumoral avant la rechute. Ils peuvent être atteints d'une tumeur localisée ou métastatique. La survie sans progression au-delà de 5ans est de 88% chez les patients de plus d'un an au diagnostic avec une maladie de stade 4, contre 98% pour les autres patients. La survenue d'une rechute avant cinq ans est également un facteur de risque de rechute tardive en analyse multi variée. Dans une étude rétrospective, Garaventa et al, ont rapporté les cas de 781 enfants atteints de neuroblastomes métastatiques qui ont connu une récurrence tumorale. Le taux de survie globale à 10 ans était 14,4% après la rechute. La majorité des rechutes est survenue précocement (intervalle médian, 7,8 mois), mais 86 (24%) sont survenues tardivement (médiane 28 mois). Les premières rechutes avaient une évolution défavorable plus rapide, avec environ 80% de la mortalité survenant dans les 2 ans, alors que la survie était plus élevée pour les rechutes tardives [373].



Dans notre série, une progression de la maladie a été rapportée dans 26% des cas.

Une surveillance prolongée est donc nécessaire afin de prendre en charge de manière adéquate la rechute, même si le pronostic reste sombre.

## 5. Tumeurs secondaires :

Les survivants aux cancers chez l'enfant risquent davantage d'être atteints d'un cancer secondaire. Les données actuelles laissent entendre que le risque de développement d'un cancer secondaire chez les survivants au cancer infantile est de 10 à 20% plus élevé que le risque d'être atteint d'un cancer pour une première fois chez la population générale.

Les survivants au neuroblastome risquent d'avantage d'être atteints d'une leucémie, d'un cancer du sein et d'un cancer de glande thyroïde. Dans le cas du neuroblastome, le standardized incidence ratio (SIR) est de 6,59 (intervalle de confiance à 95%) et l'incidence cumulative à 20 ans est de 1,8%. Ce résultat est obtenu à partir d'une population traitée entre 1970 et 1986 [374].

Carole Rubino et al, ont étudié la survenue d'une seconde tumeur chez 544 patients traités pour un neuroblastome et dont la survie est supérieure à 5 ans. L'âge médian au moment du diagnostic est de 11 mois et près de  $\frac{3}{4}$  des patients étaient âgés de moins de deux ans. Le suivi médian est de 15 ans, 30% des patients ont un suivi supérieur à 20 ans. 9% ont été perdus au suivi et 6% étaient morts. Parmi ces patients, douze (2%) ont développé un total de treize tumeurs malignes secondaires, tandis que l'âge médian de survenue de second cancer est de 21 ans [327]. Les sites les plus fréquents sont : carcinome thyroïdien, carcinome du sein, tumeur phalloïde du sein, glioblastome, ostéosarcome, sarcomes des tissus mous à localisation abdominale, leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë lymphoïde. L'incidence cumulative est de 2,2% à 20 ans, 3,6% à 25 ans et 8,9% à 30 ans, le SIR est de 10,4. L'évaluation temporelle du risque montre une diminution du SIR et du

Absolute Excess Risk (AER) si la période du traitement est plus récente, après stratification avec le recul depuis le diagnostic et l'âge atteint. Le risque relatif est de 4,3 si le patient est traité par radiothérapie, alors qu'il n'est pas augmenté en cas de chimiothérapie seule. Au total, Une association indépendante est retrouvée entre neuroblastome et tumeur thyroïdienne, ce qui a déjà rapporté antérieurement et qui évoque la possibilité d'un mécanisme commun entre la survenue des deux types de tumeurs [327].

La radiothérapie interne vectorisée à la MIBG marquée à l'iode 131 est développée depuis la fin des années 80 et a permis une nouvelle approche pour les patients présentant une maladie de stade avancé (III ou IV). Cependant l'étude de Garaventa et al, sur 119 enfants traités par ml-MIBG et chimiothérapie entre 1984 et 2001 rapporte la survenue de tumeurs malignes secondaires dans cinq cas, en particulier deux cas de leucémie myéloïde, un cas de schwannome malin, un cas de rhabdomyosarcome et un cas d'histiocytome malin [375]. La localisation secondaire a eu lieu entre 1 et 15 ans après le premier traitement par MIBG à l'iode131, le risque cumulé de développer une tumeur secondaire est de 20% dans les 15 ans suivant ce traitement.

Une étude de B. Kushner et al, a montré que les traitements actuels comportant des doses importantes d'agents alkylants et d'inhibiteur de la Topoisomérase entraînent un risque augmenté de survenue de myélodysplasie/leucémie, alors que le neuroblastome n'est pas intrinsèquement associé à cette maladie [376].

## XI. SUIVI POST - THERAPEUTIQUE :

La nécessité d'assurer un suivi médical prolongé pour les patients traités pour un cancer dans l'enfance est actuellement reconnue par tous. La morbidité et la mortalité sont augmentées dans cette population à risque, essentiellement par les effets indésirables tardifs du traitement. Leur diagnostic précoce est nécessaire pour une prise en charge optimale [377,378].

Dans le cas particulier du neuroblastome, ce suivi est d'autant plus indispensable que le risque de survenue d'événements tardifs tels que réévolution ou tumeur secondaire n'est pas négligeable, même si nous ne pouvons pas le quantifier. Ce suivi ne doit pas être nécessairement très rapproché, car il ne semble pas utile de faire un diagnostic précoce de réévolution ou tumeur secondaire et il est important d'aider le patient à avoir la meilleure qualité de vie possible. Une relation de confiance doit être instaurée entre le patient et l'équipe soignante. De plus, le suivi médical doit également permettre au patient d'être pris en charge de manière adéquate lorsque la masse tumorale pose un problème local, notamment lors du désir de grossesse chez une jeune femme.

La question primordiale est comment organiser le suivi médical. Il y a lieu de constater que la plupart des services de pédiatrie ne sont pas adaptés pour assurer la prise en charge d'adultes, avec leurs spécificités et leurs comorbidités propres, sans oublier que les moyens ne sont souvent pas suffisants pour assurer le suivi d'une cohorte grandissant avec les années [379]. En 1998, K.C Oefflinger et al, ont analysé la manière dont les différents médecins de Children's Cancer Group organisent le suivi à long terme. Quarante-quatre pour cent d'entre eux ont mis en place un suivi systématique et 93% de ces jeunes adultes sont vus par un oncologue pédiatre [380]. Un oncologue d'adultes (13%) ou un médecin généraliste (8%) participent plus rarement à cette prise en charge. Une des solutions proposées pourrait être une prise en charge commune avec le médecin traitant à partir des recommandations élaborées par les oncologues pédiatres [381]. Quel que soit le modèle de suivi, il est important de ne pas perdre de vue ces patients qui représentent un groupe particulièrement à risque parmi les survivants du cancer à l'âge pédiatrique.

## XII. IMPACT PSYCHOLOGIQUE :

### 1. L'annonce du diagnostic et la détresse émotionnelle :

Entendre le diagnostic de cancer chez l'enfant constitue toujours un événement traumatique et bouleversant pour les parents. Cette annonce est décrite comme un événement cataclysmique au cours duquel les repères parentaux sont bouleversés et qui génère une crise émotionnelle au sein de la famille concernée [382].

L'annonce du diagnostic représente donc un choc émotionnel intense car selon Habre et al, « le terme « cancer » est par lui-même porteur d'angoisse, de mort, et implique déjà le deuil d'une enfance qu'avaient imaginé les parents pour leur enfant, ainsi que le deuil du désir d'une vie familiale paisible » [383]. D'après Bacqué « la mort est en effet si redoutée que son association avec le diagnostic de cancer produit un effet de bascule existentielle de la vie » [384]. Cette bascule existentielle ou détresse émotionnelle peut se définir, d'après Holland, comme « une expérience émotionnelle désagréable et multidimensionnelle, de nature psychologique (cognitive, comportementale, émotionnelle), sociale ou spirituelle, qui peut interférer sur la capacité à faire face de façon efficace au cancer, à ses symptômes physiques et à ses traitements» [385]. Delvaux rapporte que l'expérience du cancer par les proches, et notamment dans la phase de diagnostic et de traitement, fait naître des sentiments tels que la peur, la vulnérabilité, l'impuissance et la culpabilité. Ils craignent de devoir endurer les effets secondaires des traitements et la douleur ressentie par la personne atteinte du cancer. Ils doivent faire face à l'incertitude quant à la réussite du traitement et s'interrogent sur le sens à donner à cette expérience. La stigmatisation, le sentiment d'échec et les problèmes pratiques sont aussi une cause de désagrément durant cette phase [386].

L'annonce du diagnostic de cancer chez l'enfant est un moment clé pour le corps médicale traitant car elle amorce la prise en charge parentale. La détresse émotionnelle engendrée affecte le bien-être des parents et se répercute tant sur leur aptitude à prendre en charge l'enfant que sur leur capacité à faire face à cette nouvelle situation. Il est donc primordial pour le corps médical traitant d'avoir connaissance des composantes de la détresse émotionnelle, de l'identifier chez les parents et de l'évaluer [387].

## 2. Les réactions émotionnelles des parents lors du diagnostic :

Toutes les études partagent des résultats selon lesquels l'annonce du diagnostic de cancer de l'enfant induit différentes réactions chez les parents. Selon Hamama-Raz et al, certaines émotions sont présentes avant les résultats officiels du diagnostic [388]. En effet, les parents ayant des soupçons quant à la bonne santé de leur enfant ressentent déjà de l'anxiété et de la peur [388].

Sarajärvi et al, démontrent que de nombreux parents ont souffert de réactions physiques et psychologiques lors de l'annonce du diagnostic [389]. Ces réactions sont un mélange d'émotions telles que, le choc, le déni, l'inquiétude et la perte de sensation [390]. S'ajoutent à celles-ci, un sentiment de culpabilité, d'impuissance, de perte de contrôle, des maux de tête, des insomnies et une perte d'appétit [389,391]. De plus, le sentiment d'incertitude des parents lié au diagnostic, au pronostic, aux traitements et à l'évolution de la maladie, a été relevé dans la quasi-totalité des articles scientifiques sélectionnés [388-394]. Une particularité a été observée dans une étude décrivant l'expérience des parents chinois lors de la réception de la nouvelle cataclysmique du cancer de leur enfant. D'après Wong & Chan, des réactions émotionnelles sont communes à celles rapportées dans les études occidentales. Toutefois, les auteurs soulignent l'absence de colère, de culpabilité et de dépression chez ces parents-là [390]. L'ensemble de ces réactions contribuent à la détresse psychologique des parents au moment du diagnostic et

affecte la compréhension de celui-ci [394]. D'autres auteurs indiquent un niveau de détresse différent selon les sexes, celle de la mère serait plus élevée que celle du père en raison d'une plus forte sensibilité aux émotions et de par son rôle de principal dispensateur de soins lors de la maladie de l'enfant [393].

### 3. Les principales sources de soutien :

Selon Mc. Cubin et al, le cancer de l'enfant demande une réorganisation rapide de la famille en mobilisant les différentes ressources de celle-ci [395]. La famille élargie a été citée comme un soutien mais également comme une source de tension dans certaines familles lorsque les parents ont estimé ne pas recevoir assez de soutien de la part des différents membres [390,391].

La ressource principale suite au diagnostic, mise en avant dans toutes les recherches, est le soutien reçu par le personnel soignant. La relation conjugale a également été décrite comme une source importante de soutien, si les partenaires communiquent de manière efficace et supportent leur expérience en ne formant qu'une entité, celle de couple et non en tant que parent distinct [393]. D'après quatre études, les parents considèrent les groupes de soutien par des pairs comme une ressource non négligeable car ils se sentent davantage compris par ceux qui partagent une expérience similaire à la leur [388-391]. Le soutien des amis et des collègues a été exprimé par les participants de deux études [390,391]. Les croyances personnelles, culturelles et religieuses peuvent également se concevoir comme étant une ressource pour plusieurs parents dans leur quête d'un sens à la situation de cancer de leur enfant [390,391].

Dans notre contexte, au Maroc, de nombreuses associations existent pour combattre le fléau que représente le cancer, certaines créées il y a plus de 20 ans. Leurs domaines d'intervention sont diversifiés et nombreuses d'entre elles ont mobilisé leurs efforts afin de venir en aide aux enfants atteints de cancer. Il s'agit de :

- o Fondation Lalla Salma de prévention et traitement des cancers.
- o Association des parents et amis des enfants atteints de cancer : « l'avenir ».
- o Association Enfance Espoir Maroc.
- o Société marocaine d'Hématologie et Oncologie pédiatrique (SMHOP)- Association Noujoum.

v La Fondation Lalla Salma de lutte contre le cancer, créée le 6 septembre 2005 par la princesse Lalla Salma, a pour missions la prévention, la promotion des dépistages des cancers, l'accompagnement des personnes malades et de leurs proches, le soutien au corps médical, la recherche clinique et opérationnelle, l'aide et l'assistance à la création de centres d'oncologie et à leur équipement.

En matière de prise en charge thérapeutique, la stratégie de la fondation s'appuie sur trois piliers majeurs :

- ü La mise à niveau des structures existantes.
- ü L'amélioration de l'accès aux médicaments.
- ü La construction de nouveaux centres d'oncologie.

Parmi les objectifs de l'association est de faciliter l'accès aux soins dans les régions et éviter aux populations locales le déplacement vers les CHU des grandes villes, qui eux-mêmes doivent disposer d'un Centre d'oncologie

Permettre à tous les patients d'accéder aux médicaments nécessaires au traitement des différentes formes de cancer est aussi l'un des objectifs majeurs de la Fondation Lalla Salma. Cette dernière ambitionne de garantir la disponibilité et l'utilisation rationnelle des médicaments. Elle garantit la disponibilité des médicaments dans tous les centres de soins, le développement des compétences du personnel, la construction et l'équipement de pharmacies centrales, la rationalisation de la distribution et l'utilisation des médicaments, etc. Soucieuse d'assurer aux patients démunis et sans couverture sociale un accès total et gratuit aux médicaments de chimiothérapie, la Fondation a également mis en œuvre le programme « Accès aux médicaments pour les patients à revenus modestes »

(ACCES). Ce programme innovant permet aux patients à faibles revenus, traités dans les hôpitaux publics, de bénéficier gratuitement, et sans aucun versement de leur part, de médicaments nécessaires à leur traitement. Cela permet de réduire le taux d'abandon du traitement, améliorer la régularité des cures et augmenter les chances de guérison.

Le traitement du cancer est souvent long et présente un moment difficile pour les patients et leurs proches. Le problème d'hébergement constitue une des causes de l'abandon du traitement ambulatoire. Pour encourager les patients à suivre leur traitement, La Fondation Lalla Salma s'est donnée pour mission la création d'espaces d'hébergement temporaire, appelés maisons de vie, à proximité de chaque centre oncologique. La maison de vie a pour but :

- D'héberger les patients et leur famille durant la période de leur traitement ambulatoire.
- D'assurer aux patients un suivi régulier de leur traitement.
- D'accompagner les malades en leur apportant le soutien moral et psychologique nécessaire.
- De leur organiser des activités sociales et culturelles.

La Fondation anime plusieurs programmes qui tendent à humaniser davantage la prise en charge et accompagner au quotidien les patients et leurs familles, à garantir un processus d'apprentissage solide aux enfants cancéreux (école à l'hôpital), et à procurer une salle de jeux et un accompagnement pédopsychiatrique [396].

v L'association « Avenir » des parents et amis des enfants atteints de cancer a pour vocation le soutien médical, matériel et moral des malades soignés dans cette unité. L'unité d'hémato-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès est parrainée par cette association. Une partie de ces enfants est prise en charge par l'association Avenir. Les enfants atteints du cancer bénéficient de soins, mais aussi de soutien psychologique. L'objectif premier de cette



association est de faire soigner les enfants malades au centre hospitalier Hassan II de Fès pour éviter les déplacements à Rabat qui est un motif de découragement et d'abandon de soins par les parents de ces enfants qui de surcroît proviennent de milieux les plus défavorisés. Afin d'améliorer la prise en charge des jeunes patients atteints de cancer, l'Avenir-Fès, la Fondation Mohammed V pour la Solidarité, et le ministère de la Santé, sont associés dans la construction d'une maison de l'enfant au sein du CHU Hassan II de Fès.

- v L'Association Enfance Espoir Maroc a été créée en 1995 à Marrakech, en collaboration étroite avec la délégation de la Santé. Elle a pour objectif de venir en aide plus particulièrement aux enfants malades atteints de trisomie, du cancer et de diabète. Elle est située à la crèche de l'espoir, Hôpital Ibn Nafis ERRAZI (CHU) Amerchich. Marrakech- MAROC [429].
- v Société marocaine d'Hématologie et Oncologie pédiatrique(SMHOP)- Association Noujoum a été Créée en 1996 pour développer les soins, la formation et la recherche en oncologie pédiatrique ; ce développement doit améliorer la prise en charge des enfants malades [398].

#### 4. Les stratégies de coping des parents :

Comme décrit précédemment, l'expérience du cancer d'un enfant a un impact non négligeable sur l'ensemble de la famille. Pendant cette situation de crise, trois besoins prédominants pour les parents ont été mis en évidence. Ceux-ci sont le besoin de soutien informationnel, émotionnel et pratique. La recherche de ces soutiens auprès des diverses ressources précédemment citées constitue une stratégie de coping, car elle permet de faire face à la situation du cancer infantile et de ses retombées.

Disposer d'informations au sujet la maladie et des différents traitements a été mentionné dans toutes les études retenues dans cette revue. Face à la maladie de leur enfant, les parents ont besoin de soutien pour être en mesure de faire face à la

situation [389]. Ces mêmes auteurs décrivent les résultats de leur étude comme inquiétants. En effet, une part importante des parents ne sont pas satisfaits du soutien qu'ils ont reçu lors de l'hospitalisation de leur enfant [389]. Ce manque d'informations peut s'expliquer par le fait que, lors de l'annonce du diagnostic, de nombreux parents sont submergés par des réactions émotionnelles qui ne leur permettent pas d'assimiler de nouvelles informations données par le médecin [388,390,394]. De part ce fait, les médecins et les infirmières devraient fournir des informations claires et simples [388,390]. D'après ces derniers auteurs, les informations essentielles et utiles au moment du diagnostic doivent être fractionnées en de courtes phrases, car elles ont le pouvoir de soulager émotionnellement et de fixer des limites à l'anxiété des parents. De plus, ils suggèrent de transmettre les informations de manière répétées et, dans la mesure du possible, sur un support écrit pour que les parents puissent disposer d'une meilleure compréhension de la maladie et des traitements de l'enfant. Ces suggestions ont été confirmées par les parents participant à l'étude de Kerr et al, [396]. La recherche d'information sur le cancer donne une certaine sensation de contrôle aux parents par rapport à la situation et l'expérience qu'ils traversent [391].

Le soutien émotionnel est considéré comme très important [389,390]. Les parents ayant participé à l'étude de ces derniers auteurs ont déclaré avoir cherché du soutien affectif auprès de leur famille, des professionnels de la santé et des autres parents à l'hôpital. Leur besoin d'aide était lié à diverses émotions vécues comme l'anxiété, l'incertitude, la colère et la solitude [392]. Les auteurs de plusieurs études soulignent l'importance du soutien professionnel. En effet, la communication, l'écoute et le temps accordé aux familles ont été considérés comme bénéfiques et essentiels pour les parents [389]. Il en est de même pour la disponibilité et l'accessibilité de l'équipe de soin qui ont été décrits comme des facteurs importants pour les familles ayant besoin de réconfort, d'espoir et d'assistance [397].

Trois études évoquent un besoin d'ordre pratique et une recherche active de réponses à ces besoins. Selon l'étude de Kerr et al, les finances sont la première préoccupation pratique des parents suite au diagnostic de cancer de leur enfant [392]. De nombreux parents quittent leur emploi, demandent des congés sans solde ou une diminution des horaires de travail afin d'être auprès de l'enfant malade, ce qui engendre des problèmes financiers. [390-392]. Des difficultés à payer les traitements, à obtenir une couverture suffisante par l'assurance maladie et à trouver un financement public ont aussi rapportées [391].



A l'issu du présent travail, nous concluons que le neuroblastome de l'enfant est une tumeur remarquable par sa grande hétérogénéité clinique, génétique et pronostique. L'analyse histologique et le dosage des catécholamines constituent la pierre angulaire de la confirmation du diagnostic. L'imagerie joue un rôle principal dans la démarche diagnostique et le bilan d'extension dont dépend l'attitude thérapeutique.

Le neuroblastome possède une grande variabilité phénotypique, qui repose sur des facteurs pronostiques bien identifiés qui déterminent la distribution de neuroblastome en groupes de risques différents. L'âge, le stade et l'amplification de l'oncogène de N-Myc sont les facteurs pronostiques les plus puissants. La majorité des enfants portant un neuroblastome de bas risque peut être guéris par la chirurgie seule, tandis que les patients ayant un neuroblastome de haut risque nécessitent une thérapeutique agressive associant chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement par les agents de différenciation.

Notre étude a évalué le profil épidémiologique, clinique, histologique et radiologique du neuroblastome. Toutefois, cette enquête doit être interprétée à la lumière de ses potentiels limités, comme l'absence d'utilisation de l'amplification de l'oncogène MYCN, la ploïdie d'ADN pour déterminer le pronostic, et l'absence de l'utilisation des explorations isotopiques comme une nouvelle approche de confirmation du diagnostic. En outre, et pour traiter les patients atteints de neuroblastomes, cette étude a utilisé seulement un traitement avec des options limitées. Notre analyse a aussi déploré un taux élevé de décès en rapport essentiellement avec le retard de consultation, et le retard de prise en charge ceci souligne le rôle important du diagnostic précoce et de la multidisciplinarité.

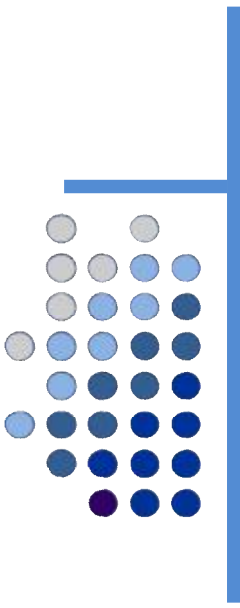
Les principaux objectifs des années à venir sont :

**v Sur le plan local :**

- ü Améliorer le diagnostic précoce.
- ü Améliorer la multidisciplinarité.
- ü Établir un circuit des patients bien identifié pour raccourcir le délai de prise en charge aussi bien diagnostique que thérapeutique.
- ü Augmenter le taux de guérison des patients.
- ü Améliorer l'accessibilité à l'étude génétique et les moyens d'imagerie les plus performants.

**v Sur le plan international :**

- ü Augmenter le taux de guérison des patients atteints de neuroblastome.
- ü Définir précisément les sous-groupes de bon pronostic demandant un traitement moins agressif.
- ü Trouver d'autres facteurs pronostiques qui permettront de diminuer encore l'intensité du traitement des formes les plus favorables et d'augmenter précocement celle des formes les plus agressives.
- ü Prévenir la progression et la rechute de la maladie.
- ü Trouver soit d'autres drogues efficaces soit d'autres approches thérapeutiques pour les formes réfractaires, initialement ou après rechute.



# RESUME

## RESUME :

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire maligne dérivant du tissu sympathique. Il représente la troisième cause des cancers chez l'enfant, et constitue la tumeur solide la plus fréquente. Il est caractérisé par une variabilité des présentations cliniques qui dépendent du siège de la tumeur primitive et de son extension. Le diagnostic est évoqué sur l'imagerie et confirmé par l'étude anatomo-pathologique couplée au dosage des catécholamines urinaires. Son pronostic dépend de l'amplification de l'oncogène N-myc et de certains paramètres biologiques.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur les cas du neuroblastome diagnostiqués au sein de l'unité d'oncologie du service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 4 ans et 6 mois (du Janvier 2012 à Juin 2016). Notre objectif est d'étudier les aspects épidémio-cliniques, radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs du neuroblastome à travers nos patients.

Nous avons colligé durant cette période 58 cas d'enfants atteints du neuroblastome, âgés entre 1 mois et 11 ans avec une moyenne de 3 ans, un maximum de fréquence entre 1 et 4 ans (39,6%), et un sexe ratio (H/F) de 0,8. La durée d'évolution de la maladie avant l'admission varie entre 7 jours et 7 mois avec une moyenne de 2,2 mois. Les circonstances de découverte ont été une distension abdominale (50%), un syndrome de Hutchinson (10,3%), des douleurs abdominales (10,3%), une masse latéro-cervicale (7%), une toux trainante (7%), des douleurs osseuses (3,4%), une boiterie du membre inférieur gauche (3,4%), une paraplégie flasque (3,4%), une masse temporale gauche (1,7%), des douleurs thoraciques (1,7%) et un syndrome opsonie-myoclonique (1,7%). La localisation primitive du neuroblastome a été unique dans 86,2% des cas, double dans 12% des cas. Le neuroblastome a été métastatique au moment du diagnostic dans 46,5% des cas et à développement intra-rachidien « en sablier » dans 15,5% des cas. Selon la



classification d'INSS, le stade IV est prédominant (46,5%), et les stades III, II, I, IVs représentent 29,3%, 12%, 1,7% et 10,3% des cas respectivement. Le délai de prise en charge a varié entre 1 à 8 semaines avec une moyenne de 3,4 semaines. 7% des cas ont bénéficié d'une abstention thérapeutique, 88% des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie néo-adjuvante, 55,1% des cas ont bénéficié d'un traitement chirurgical, 53,4% des cas ont reçu la chimiothérapie adjuvante, et 7% des cas ont bénéficié d'une radiothérapie post-chimiothérapie. L'acide 13 cis-rétinoïque a été administré dans 10,3% des cas, la cytophérèse a été réalisée dans 3,4% des cas, et l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques a été réalisée dans 1,7% des cas. 7% des cas sont au cours d'évaluation, 51,7% des malades sont en rémission, 7% ont été perdus de vue et 34,4% des cas sont décédés.

A la lumière de ces résultats, le retard de consultation, de diagnostic du neuroblastome ainsi que les possibilités limitées de prise en charge expliquent le taux élevé de létalité, d'où le rôle important du diagnostic précoce et de la multidisciplinarité.

## Abstract

Neuroblastoma is an embryonal malignancy of the sympathetic nervous system. It is the third most common malignant tumor of childhood and the most common solid tumor of infancy. There is marked variability in clinical behavior depending on the site of primary tumor and its extension. The diagnosis is suspected on imaging and confirmed by histopathological study coupled with the determination of urinary catecholamine. The prognosis depends on the amplification of N-myc oncogene and some biological parameters.

This work is a retrospective study of all cases of neuroblastoma followed within the unit of Pediatric oncology department of university hospital center Hassan II of Fez, over 4 years and six-month period (from January 2012 to Jun 2016). The aim of this study is to make an analyze of epidemiological, clinical, radiological, histological, treatment and outcome of neuroblastoma through our patients.

During this period, 58 patients were diagnosed as having neuroblastoma. Aged from 1 month to 11 years with an average of 3 years with a maximum frequency between 1 and 4 years (39.6%) and a ratio sex (F/H) of 0.8. Disease duration of illness before admission varies between 7 days and 7 months with an average of 2.2 months. The circumstances of discovery were abdominal distension (50%), a Hutchinson syndrome (10.3%), an abdominal pain (10.3%), a lateral neck mass (7%), a cough (7%), a bone pain (3.4%), the left lower limb lameness (3.4%), a flaccid paraplegia (3.4%), the left temporal mass (1.7%), a chest pain (1.7%), and an opsoni-myoclonus syndrome (1.7%). The site of primary neuroblastoma was single in 86.2% of cases, double in 12% of cases. Neuroblastoma at diagnosis was metastatic in 46.5% of cases, and with spinal cord compression in 15.5% of cases. According to INSS classification, stage IV is predominant (46,5%) and stages III, II, I and IVs represent 29.3%, 12%, 1.7% and 10.3% respectively. Time management varied between 1 to 8 weeks with an average of 3.4 weeks. 7% of cases were put under

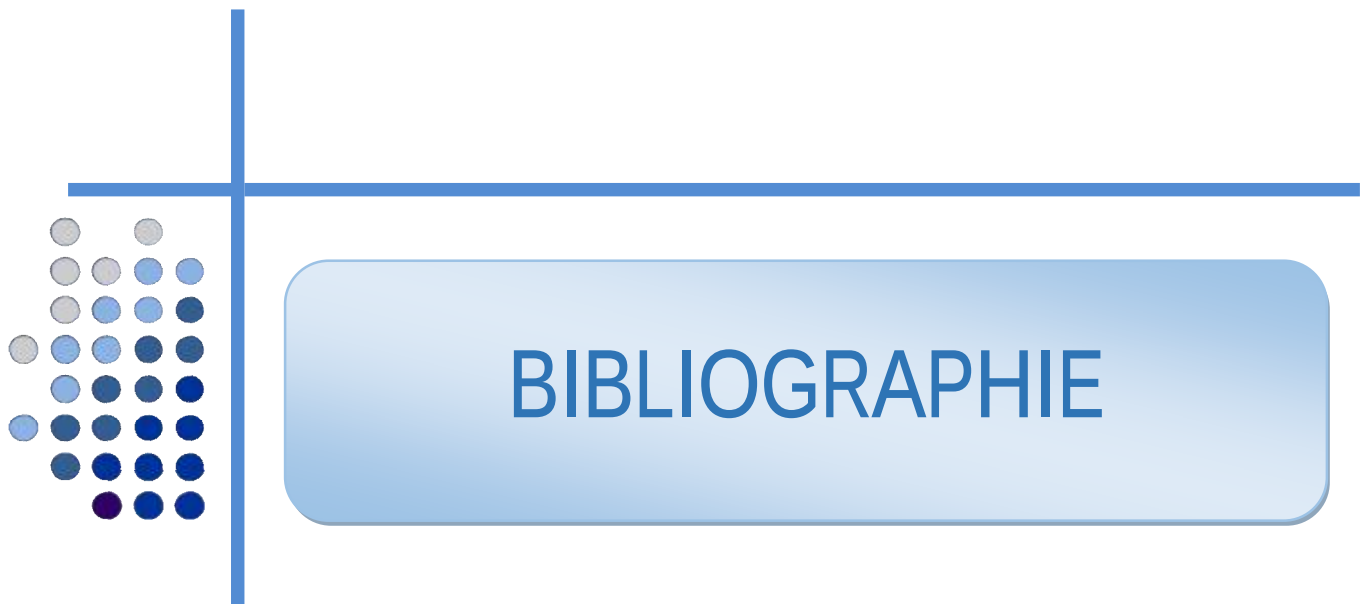
clinical and radiological monitoring only, 88% of cases received neoadjuvant chemotherapy, 55.1% of patients underwent surgical treatment, 53.4% of cases received adjuvant chemotherapy, and 7% of cases have received post-chemotherapy radiation therapy. The cis-retinoic acid 13 was administered in 10.3% of cases, apheresis was performed in 3.4% of cases, and the autologous hematopoietic stem cells was performed in 1.7% of cases. 7% of cases are currently under evaluation, 51.7% of patients are in remission, 7% are lost to follow and 34.4% of patients died.

In the light of these results, the consultation and diagnosis delay, also the limited possibilities of the management of neuroblastoma explain the high rate of lethality, implying the important role of early diagnosis and multidisciplinary.

## ملخص-----ص

ورالمو ليك لهدبية هو ورم خلايا البدائية لهدبية لجهازا لودي. يشكّل ذلك سبب لسوط الأظ فالق يعد من بين أكثر الأورام طلبة لخبثية ولد بهم. تميز هذا الورم نوع كبروع إلى لمسوى لسوي ذلك حسب وقعة لأساسي وام تداده. يرضى لرضى لرضى في دين يثكيد ه براسة لأ نسجه وازا ة متعلالكيل تيكولامينا لول. و تبط مؤشرو ال نذير فضل لمرثك لورما يظ تي تغبالا خضل "ن.ميكو" ببضل لمؤشربو لوجية الأوى. هذا لبخبل ة عن واسة تعداد يلة تمتع لميع دالت الأورام لهدبية تي تم تشخيصها لول دة أورام الأظ فال بصلة طباط فال في لولاند لش فائلي جامعلي لحسلثا ني فصل خلافة ة أربع سد فوكوس تة أشهى (من 1 ي نابر 2012 لى 1و نيو 2016) لهدف من خلا لهاد لقي لم دليوباني، واسة لجوا لبلسو وية، لرضو و يلسليجية، و تقايل لستجالة للاحا يظضدع فلك لؤيسلي ه الأورام لهدبية.

تمك نافي خلافة هرة من واسة 58 لة صابة بورم خلايا البدائية لهدبية، تولو عملوا لرضى دين شوى و 11 ملام بام توسط ه 3 سد فوك. مع أهدى و ددين سد نو أربع سد فوكو نسبة لجسقمعدل 0.8. و تولو خدة تطور ال رض قبل قول لرضى دين 7 يام و 7 أشهى معدل ه 2.2 شوى. تعدت ظروفاك تشفلا لرضى دين فاح في لبطن (50%) ملازمة تش نسون (10.3%) آلام لبطن (10.3%) ك تالط لثقا ندية (7%) لسلعال مس قسل (7%)، آلام في لعظم (3.4%)، العج في الطلس فلي الأيسو (3.4%)، لشلالض في (3.4%) ك تلة طدغي الأيسو (1.7%)، آلام في اطبر (1.7%) وملازمة و لول لعيون و الاخلاخ لصدلي (1.7%). انحوا لورم في لطقة نشو في حا تب واحد في 86.6% مل ل دالت و كزا لورم في لطقة نشو أفلي لكجا ندين في 12% مل ل دالت، في دين كاه ن تشوا ع نال تشخيص لهدبية في 46.5% مل ل دالت مع تطور لفل لعمول و قوي و حسب قة لفل نظالمو لي لورالمو ليك لهدبية. تعتوا لوجه 4 أكثديو عياب نسبة 46.5% أما ل لوجك 3، 12، 4 سد فهي عالى قوا لي 29.3%، 12%، 1.7%، 10.3%. تولو خدة لدم بين أسوع و 8 دابيع مع م توسط 8.4 أسوع، لم تلق 7% مل ل دالت أي علاج، ت فاد 88% مل ل دالت من اللال كيم لوي مبادلي مساعد كمتا فاد 55.1% مل ل دالت من لواح سدة فاد 53.4% مل ل دالت من اللال كيم لوي لصف، و 74% فانوا لمضعع لجة لاشعاع، في دين لقى 10.3% مل ل دالت جوعك من خفي تامين 13 و تم فسلمكو نك لدم في 3.4%، و تم زرع خلايا لجدعية في 1.7% مل ل دالت. 7% من ال دالت في اطبر تقويم، 51.7% مل ل دالت تش فوا، و 7% مل ل دالت فقوا، و 34.4% مل ل دالت قوا. على ضوء هذه نتائج، يظح أن ل لواح لى تش لاة لطبية و تشخيص ورمو ليك لهدبية بالجدافة لى حدودية ال لواح لية في علاج هذا لرضى قة فسومعدل و افيلنو و تبالغ نالي لورلها لم تشخيص لمبوك تعدادا لخصك.



- [1]. Mordant P, Lorient Y, Lahon B et al. Bioluminescent orthotopic mouse models of human localized non-small cell lung cancer: feasibility and identification of circulating tumour cells. *PloS one* 2011 ; 6(10), e 26073.
- [2]. Desandes E, Clavel J, Bergeret C et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatric blood & cancer* 2004; 43(7):749-757.
- [3]. Virchow R. Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. In. *Die Krankhaften Geschwulste*. Vol 2. 1864-65.
- [4]. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med*. 1910; 12:556–61.
- [5]. A. D. J. Pearson, & T. Philip. Prognosis of low-risk and high-risk neuroblastoma. *Neuroblastoma*, 1st ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science 2000; 555.
- [6]. P. Pla, R. Moore, O. G. Morali et al. in neural crest cell development and transformation. *J. Cell. Physiol.* 2001; 189: 121–132.
- [7]. Minoux M & Rijli F. Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development. *Development* (2010); 137, 2605-21.
- [8]. Morales V, Barbas J, Nieto M. How to become neural crest: from segregation to delamination. *Semin Cell Dev Biol* 2005 ; 16 : 655-62
- [9]. Morel A. Lucie Chevrier (Doctoral dissertation, Université de Poitiers),(2008).
- [10]. Jessen R & Mirsky R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:671-82.
- [11]. Gammill LS & Bronner-Fraser M. Neural crest specification: migrating into genomics. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 795-805.
- [12]. Joseph M. et al. Neural crest stem cells undergo multilineage differentiation in developing peripheral nerves to generate endoneurial fibroblasts in addition to Schwann cells. *Development* (2004); 131: 559-612
- [13]. [www.embryology.ch](http://www.embryology.ch).
- [14]. Motohashi T et al. Neural crest cells retain their capability for multipotential differentiation even after lineage-restricted stages. *Dev Dyn* 2011.
- [15]. Gershon R, Oppenheimer O, Chin S et al. Temporally regulated neural crest transcription factors distinguish neuroectodermal tumors of varying malignancy and differentiation. *Neoplasia* 2005;7: 575-84.

- [16]. Zage P, Louis U & Cohn L. New aspects of neuroblastoma treatment: ASPHO 2011 symposium review. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58:1099-105.
- [17]. Netter F.H. Atlas d'anatomie humaine, (Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA, 2007).
- [18]. A. Bertron. Les tumeurs composites surrénaliennes /phéochromocytome et ganglioneurome : caractéristiques cliniques et biologiques d'une série de patients suivis au CHU de Rouen et de Lille, (Doctoral dissertation) ,2012.
- [19]. Fleurence J. Le neuroblastome : innovations diagnostiques et thérapeutiques (Doctoral dissertation), 2013.
- [20]. Schweisguth O. Tumeurs solides de l'enfant. Flammarion médecine-sciences 1979.
- [21]. J. R. Park, A. Eggert, H. Caron. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Pediatric Clinics of North America*. Volume 55, Issue 1, February 2008; 97–120.
- [22]. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature reviews. Cancer* 2003, 3(3): 203-216.
- [23]. Msefer Alaoui F. Les cancers de l'enfant au Maroc: état des fièvres. *Espérance Médicale*. 2002 ; 9 : 64-8.
- [24]. Spix C, Pastore G, Sankila R et al.. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European journal of cancer* 2006 ; 42(13), 2081-2091.
- [25]. SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs, Nov 2002 Sub (1973–2000), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2003, based on the November 2002 submission.
- [26]. Ljungman G, Jakobson Å, Österlundh G, et al. Incidence and survival analyses in children with solid tumours diagnosed in Sweden between 1983 and 2007. *Acta paediatrica* 2011; 100(5): 750-757.
- [27]. Traoré F, Eshun F, Togo B, et al. Neuroblastoma in Africa: A Survey by the Franco-African Pediatric Oncology Group. *Journal of Global Oncology*, 2016; JGO001214.

- [28]. Ochicha O, Gwarzo A, & Gwarzo D. Pediatric malignancies in Kano, northern Nigeria. *World Journal of Pediatrics* 2012; 8(3), 235-239.
- [29]. Stiller CA, & Parkin DM. International variations in the incidence of neuroblastoma. *International journal of cancer* 1992 ; 52(4): 538-543.
- [30]. Emmanuel Desandes, Jacqueline Clavel et al .Cancer Incidence Among Children in France, 1990–1999.
- [31]. Normand C, Michon J, Janoueix-Lerosey I, et al. Les altérations génétiques dans le neuroblastome et leur apport pour la prise en charge thérapeutique. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 477-488.
- [32] . Goodman M, Gurney JG, Olshan A et al. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GE, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 1999. NIH Publication No. 00–4649.
- [33]. Parkin DM, International Agency for Research on Cancer. *International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1998.
- [34]. Juárez-Ocaña S, Palma-Padilla V, González-Miranda et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children 1996–2005. *BMC cancer*, 9(1), 266, 2009.
- [35]. Moreno F, Lopez Marti J, Palladino M et al. Childhood Neuroblastoma: Incidence and Survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000–2012. *Pediatric blood & cancer* 2016.
- [36]. Wilson LM and Draper GJ: Neuroblastoma, its natural history and prognosis: A study of 487 cases. *BMJ* 3: 301-307, 1974.
- [37]. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, et al.. Incidence des cancers de l'enfant en France: données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004. *BEH*, 2010 ; 49:497-500.
- [38]. Schroeder H, Wachter J, Larsson H, et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: a population-based study. *British journal of cancer*: 2009; 100(5): 853-857.
- [39]. Aydn G., Kutluk MT, Büyükpamukçu M et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2009; 31(7): 471-480.



- [40]. Al-Tonbary Y., Hassan T, Mansour A, et al Clinico-epidemiology of neuroblastoma in north east Egypt: A 5-year multicenter study. *Oncology letters* 2015; 10(2): 1054-1062.
- [41]. Al-Mulhim I. Neuroblastoma in children: A 10-year experience in Saudi Arabia. *Journal of tropical pediatrics*, 1998; 44(2): 77-80.
- [42]. London WB, Castleberry RP, Matthay K, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 23(27): 6459-6465.
- [43]. Hesselning PB, Ankone K, Wessels G, et al. Neuroblastoma in southern Africa: Epidemiological features, prognostic factors and outcome. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, 1999; 19(4): 357-363.
- [44]. Brodeur, Garrett M, et al. "Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment." *Journal of clinical oncology* 11.8, 1993; 1466-1477.
- [45]. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A, et al: Genetic Epidemiology of Neuroblastoma: A study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42:99-105.
- [46]. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *New England Journal of Medicine* 2010; 362(23): 2202-2211.
- [47]. Knudson Jr & Strong LC. Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *American journal of human genetics* 1972; 24(5): 514.
- [48]. Bourdeaut F, Trochet D, Janoueix-Lerosey I, et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Cancer letters* 2005; 228(1): 51-58.
- [49]. Sinniah D, Choo M, Somasundram K: Neuroblastoma in Malaysiisn children. *Med J Malaysia* 1979; 34:149.
- [50]. van Limpt V, Schramm A, Lakeman A, et al. The Phox2B homeobox gene is mutated in sporadic neuroblastomas. *Oncogene* 2004; 23(57): 9280-9288.
- [51]. Duyster J, Bai RY, & Morris SW. Translocations involving anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Oncogene* 2001; 20(40).
- [52]. Turner S, & Alexander DR. What have we learnt from mouse models of NPM-ALK-induced lymphomagenesis?. *Leukemia* 2005; 19(7):1128-1134.
- [53]. Chen Y, Takita J, Choi Y et al. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* 2008; 455(7215): 971-974.

- [54]. George R, Sanda T, Hanna M, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 2008; 455(7215) : 975-978.
- [55]. Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugières L, et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008; 455(7215): 967-970.
- [56]. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455(7215): 930-935.
- [57]. De Brouwer S, De Preter K, Kumps C et al. Meta-analysis of neuroblastomas reveals a skewed ALK mutation spectrum in tumors with MYCN amplification. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(17): 4353-4362.
- [58]. Capasso M, Devoto M, Hou C, et al. Common variations in BARD1 influence susceptibility to high-risk neuroblastoma. *Nature genetics* 2009; 41(6): 718-723.
- [59]. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455(7215): 930-935.
- [60]. Foulkes WD, Buu PN, Filiatrault D et al. Excess of congenital abnormalities in French-Canadian children with neuroblastoma: a case series study from Montre´al. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:272–9.
- [61]. Johnson E, Lum D, Rakhmilevich Let al. Intratumoral immunocytokine treatment results in enhanced antitumor effects. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2008; 57(12): 1891-1902.
- [62]. Munzer C, Menegau F, Lacour B, et al. Birth-related characteristics, congenital malformation, maternal reproductive history and neuroblastoma: The ESCALE study (SFCE). *International Journal of Cancer* 2008; 122(10): 2315-2321.
- [63]. Pein F, Bernard J, Couanet D et al. *Le neuroblastome* 2004.
- [64]. Grossfeld JL. Neuroblastoma. In: *Pediatric surgery*. 5th edition. Mosby ED. 1998.
- [65]. M. Barahioui, M. Fehri, L. Zamiati et al. *Les neuroblastomes* 2004.
- [66]. Keikhaei B, Pedram M, Popak B, et al. Signs and symptoms of Neuroblastoma. *Journal of Medicine and Medical Science* 2012; 3(4): 243-246.
- [67]. Aldaqal SM, & Turki AM. Clinico-pathological patterns of a rare presentation of abdominal neuroblastoma in children. *African Journal of Paediatric Surgery* 2013; 10(2) : 100.

- [68]. S. ECHERKI. La prise en charge du neuroblastome médian chez l'enfant (à propos de 22 cas) (Doctoral dissertation), 2014.
- [69]. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatric* 1991 ; 119:725-732.
- [70]. Piette C, Dresse MF, Forget P, et al. (2005). Les neuroblastomes de l'enfant. A propos de 23 cas. *Revue Médicale de Liège*, 60(3).
- [71]. Munier-Bousseton F. Neuroblastome, résistance In Vivo à l'irinotécan et voie de signalisation Alk.[Thèse de doctorat en médecine] Paris: université Paris XI; 2012 ; 9–16.
- [72]. Rubie, H. Neuroblastome. EMC-Pédiatrie-Maladies infectieuses 2001 : 1-12.
- [73]. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: Neuroblastoma. *Lancet* 2007, 369(9579):2106-2120.
- [74]. Bergeron MPB-VeC: Pédiatrie II Neuroblastome et Medulloblastome, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.
- [75]. Andon A, Pein F, Valteau-Couanet D, et al. Le neuroblastome 2004.
- [76]. Adams GA, Shochat SJ, Smith E, et al. Thoracic neuroblastoma: a pediatric oncology group study. *Journal of pediatric surgery* 1993; 28(3) : 372-378.
- [77]. A. SOMATI. La prise en charge du neuroblastome thoracique chez l'enfant (à propos de 22 cas) (Doctoral dissertation) 2011.
- [78]. Filler RM, Traggis DG, Jaffe N, & Vawter GF.. Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery* 1972; 7(2): 136-143.
- [79]. Plantaz D, Rubie H, Michon J, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease: A prospective study of 42 patients--Results of the NBL 90 study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996; 78(2): 311-319.
- [80]. Katzenstein HM, Kent PM, London WB, Cohn SL. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 2001; 19:1047-55.
- [81]. Simon T, Niemann A, Hero B, et al. Short-and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2012; 54(4): 347-352.
- [82]. Marwaha RK, & Choudhry V. Neuroblastoma in indian children. *The Indian Journal of Pediatrics* 1982; 49(6): 811-813.

- [83]. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *Journal of pediatric hematology/oncology* 1999; 21(3) : 181-189.
- [84]. R. Costanzia. Evolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroblastomes métastatiques au cours des 25 dernières années à propos de 55 cas traités au chu de nancy 2012. (Doctoral dissertation).
- [85]. Peter E, Campbell, Carachi R et al. Thoracic Neural Crest Tumors A Clinical Review 1991.
- [86]. Stark D, Moss A, Brasch C, et al. Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology* 1983; 148(1): 101-105.
- [87]. Meyer JS, Harty MP, Khademian Z. Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10:275-302.
- [88]. Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002; 22: 911-34.
- [89]. Green DM. Diagnosis and management of malignant solid tumors in infants and children (Vol. 37). Springer Science & Business Media 2012.
- [90]. Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al. Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology* 2002; 223:168-75.
- [91]. Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Abramson SJ, et al. The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI. *Urol radiol* 1992;14 : 252-62.
- [92]. Zourk MJ. Apport de l'imagerie dans les tumeurs abdominales malignes de l'enfant 1989. (Doctoral dissertation, UNIVERSITE CADI AYYAD).
- [93]. Aloui-Kasbi N, Felah S, Bellagha I, et al. Le neuroblastome: apport de l'imagerie. *Journal de pediatrie et de puericulture* 2004 ; 17(1) : 28-33.
- [94]. Moujahid R. La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas) 2011. (Doctoral dissertation).
- [95]. Brisse H , Edeline V, Couanet D, et am. Neuenschwander S. Stratégie actuelle d'imagerie des néuroblastomes . *J Radiol* . 2001 avril ; 82 (4) : 447-54 . français.
- [96]. Sedrati, Allali N, Chelloui M, et al. Le neuroblastome qu'attend le clinicien de l'imagerie ? 2011.

- [97]. Lowe RE, & Cohen MD. Computed tomographic evaluation of Wilms tumor and neuroblastoma. *RadioGraphics* 1984; 4(6); 915-928.
- [98]. Kushner BH, Cohn SL, Cheung N, et al. neuroblastoma. In Springer Berlin Heidelberg 2005.
- [99]. Haliloglu M, Hoffer F, Gronemeyer S, Rao B. Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 863-8.
- [100]. Dietrich RB, Kangaroo H, Lenarsky C, & Feig A. Neuroblastoma: the role of MR imaging. *American Journal of Roentgenology* 1987; 148(5); 937-942.
- [101]. Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL, et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma 2009.
- [102]. Kornreich L, Horev G, Kaplinsky C, et al. Neuroblastoma: evaluation with contrast enhanced MR imaging. *Pediatr Radiol* 1991;21 :566–9.
- [103]. Howman-Giles R, Shaw PJ, Uren RF, Chung DKV. Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2007;37:286-302.
- [104]. Coze C, Siles S, Camilleri S, et al. Apport de la scintigraphie à la méta-iodobenzylguanidine dans la prise en charge des neuroblastomes. *Med Nucl* 2001; 25:215–9.
- [105]. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011;41:345–53.
- [106]. Matrane A, Bsiss MA, El Issami S, et al. Impact diagnostique de l'imagerie hybride TEMP/TDM dans la prise en charge des neuroblastomes. Expérience du service de médecine nucléaire du CHU Mohammed VI de Marrakech. *Médecine Nucléaire* 2013; 37(10): 477-485.
- [107]. Beierwaltes WH, Wieland DM, Swanson DP, & Mosley S. Adrenal imaging agents: Rationale, synthesis, formulation and, metabolism. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 8, No. 1, pp. 5-21). WB Saunders, January 1978.
- [108]. Beierwaltes WH. Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Medical and pediatric oncology* 1987; 15(4): 163-169.
- [109]. Lumbroso J, Guermazi F, Coornaert S, et al. Meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Progress in clinical and biological research* 1988: 271, 689.

- [110]. LAALEJ A. Apport de la médecine nucléaire dans la prise en charge du neuroblastome: expérience du service de médecine nucléaire Hôpital Ibn Sina Rabat, 2015. (Doctoral dissertation).
- [111]. Couanet D, Valteau-Couanet D. Neuroblastome. EMC Pédiatrie–Maladies infectieuses. Paris: Elsevier Masson SAS; 2006: 1–15 [Article 4-100-E-80].
- [112]. Tenenbaum F, et al. Guide pour la rédaction de protocoles pour la scintigraphie à la MIBG dans les bilans de tumeurs endocrines type phéochromocytomes ou paragangliomes chez l'adulte (neuroblastomes et examens cardiaques exclus). SFMN 2006;1–15.
- [113]. Bombardieri E. et al., 131I/123I-Meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 132-9.
- [114]. Melki S, Boudriga H, Sfar R, et al. Intérêt de la scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) dans l'évaluation de la réponse au traitement des neuroblastomes chez l'enfant. Médecine Nucléaire 2016 : 40(3); 202.
- [115]. Vöö S, Bucerius J, Mottaghy Felix M. I-131-MIBG therapies. Methods 2011; 55:238–45.
- [116]. Kulatunge CR1, Son H. False-positive 123I-MIBG scintigraphy due to multiple focal nodular hyperplasia. Clin Nucl Med. 2013 Dec;38(12):976-8. doi: 10.1097/RLU.0000000000000234.
- [117]. Martelli H, Ricard M, Larroquet M, et al. Intraoperative localization of neuroblastoma in children with 123I-or125I-radiolabeled metaiodobenzylguanidine. Surgery 1998; 123(1): 51-57.
- [118]. Suc A, Lumbroso J, Hattchouel JM, et al. Metastatic neuroblastoma in children older than 1 year: prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system. Cancer 1996; 77:805–811.
- [119]. Perel Y, Conway J, Kletzel M, et al. Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 1999; 21: 13–18.
- [120]. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, et al. Correlation of early metastatic response by 123I metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. J Clin Oncol 2003; 21:2486–2491.

- [121]. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated meta-iodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med* 2011;41:324–33.
- [122]. Keidar Z, Krausz Y. SPECT/CT in tumor imaging: technical aspects and clinical applications. *Semin Nucl Med* 2003;33:205–18.
- [123]. Kao PF, Chou YH. Clinical applications and usefulness of integrated single-photon emission computed tomography/computed tomography imaging. *Tzu Chi Med J* 2008;20:253–69.
- [124]. Boddaert N, Ribeiro MJ. La tomographie par émission de positons (ou PET scan) en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2008; 15: 711–2.
- [125]. Sharp SE, Gelfand MJ, Shulkin BL. PET/CT in the evaluation of neuroblastoma. *PET Clin* 2009; 3:551–61.
- [126]. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, Kramer K, Cheung NK. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine- 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 3397–3405.
- [127]. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine* 2009; 50(8): 1237-1243.
- [128]. Gil TY1, Lee do K1, Lee JM1, Yoo ES1, Ryu KH1. Clinical experience with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in pediatric neuroblastoma: complementary roles in follow-up of patients. *Korean J Pediatr.* 2014 Jun;57(6):278-86. doi: 10.3345/kjp.2014.57.6.278. Epub 2014 Jun 30.
- [129]. Piccardo A, Lopci E, Conte M, Garaventa A, et al. Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2012; 39(1): 57-71.
- [130]. Bayle C, Hartmann O, Garre S. The value of bone marrow aspirates in 10 sites for detection of bone marrow involvement in neuroblastoma. *XVIIth SIOP meeting 1984* : 238-239.
- [131]. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1466-1477.

- [132]. Favrot MC, Frappaz D, Maritaz O et al. Histological, cytological and immunological analyses are complementary for the detection of neuroblastoma cells in bone marrow. *Br J Cancer* 1986;54: 717-721.
- [133]. Y.Ng, J.Kingston: The role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clinical Radiology* 1993; 47: 226–235.
- [134]. Slovis TL, Meza MP, Cushing B et al. Orbital neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease *Pediatric radiology* 1997; 27(3): 273-275.
- [135]. N Bown, S Cotterill, M Lastowska, S O'Neill, A.D Pearson, D Plantaz et al. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1954-1961.
- [136]. Hann H, Evans AE, Siegel E et al. Prognostic importance of serum ferritin in patients with Stages III and IV neuroblastoma: the Children's Cancer Study Group experience. *Cancer research* 1985; 45(6): 2843-2848.
- [137]. Berthold F, Kassenböhmer R & Zieschang J. Multivariate evaluation of prognostic factors in localized neuroblastoma. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1994; 16(2): 107-115.
- [138]. Kinumaki H, Takeuchi H and Ohmi K. Serum lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in neuroblastoma. *Eur J Pediatr* 1976; 123:83-87.
- [139]. Quinn JJ, Altman AJ and Frantz CN. Serum lactate dehydrogenase, an indicator of tumor activity in neuroblastoma. *J Pediatr* 1980; 97:89-91.
- [140]. Hayes FA, Green AA, O'Connor DM. Chemotherapeutic management of epidural neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17 :6—8.
- [141]. Shuster J, McWilliams B, Castleberry R et al. Serum Lactate Dehydrogenase in Childhood Neuroblastoma A Pediatric Oncology Group Recursive Partitioning Study. *American journal of clinical oncology* 1992; 15(4): 295-303.
- [142]. Lau L. Neuroblastoma: a single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors. *Pediatric hematology and oncology* 2002; 19(2): 79-89.
- [143]. Zeltzer P, Parma A, Dalton A et al. Raised neuron-specific enolase in serum of children with metastatic neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. *The Lancet* 1983; 322(8346): 361-363.



- [144]. Simon T, Hunneman H, Berthold F et al. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *European Journal of Cancer* 2003; 39(13): 1899-1903.
- [145]. Avanzini S, Faticato G, Sementa R et al. Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *European Journal of Pediatric Surgery* 2016.
- [146]. Vik T A, Kadota T, Castel V et al. 123I-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatric blood & cancer* 2009; 52(7): 784-790.
- [147]. S. Bolkar, M. Ghadge and A. Raste: BIOCHEMICAL PARAMETERS IN NEUROBLASTOMA. Department of Biochemistry, Tata Memorial Hospital, Parel, Mumbai-400 012. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2008 ; 23 (3): 293-295.
- [148]. Shao J, Lu ZH, Huang WY et al. A single center clinical analysis of children with neuroblastoma. *Oncology letters* 2015; 10(4) : 2311-2318.
- [149]. Leclair MD, de Lagausie P, Becmeur F, et al. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(1): 117–124
- [150]. Bittles MA, Hoffer FA. Interventional radiology and the care of the pediatric oncology patient. *Surg Oncol*. 2007; 16 (3):229- 33.
- [151]. Cahill AM, Baskin KM, Kaye RD, Fitz CR, Towbin RB. CT guided percutaneous lung biopsy in children. *J Vasc Interv Radiol*. 2004; 15(3):955-60.
- [152]. Guimaraes AC, Chapchap P, Camargo B, Chojniak R. Computed Tomography-Guided Needle Biopsies in Pediatric Oncology. *J Pediatr Surg*. 2003; 38(7):1066-8.
- [153]. Hoffer FA. Interventional radiology in pediatric oncology. *Eur J Radiol*. 2005; 53 (1):3-13.
- [154]. Skoldenberg EG, Jakobson A, et al. Diagnosing childhood tumors: a review of 147 cutting needle biopsies in 110 children. *J Pediatr surg*. 2002 ; 37 (1):50-6.
- [155]. Hussain HK, Kingston JE, Domizio P et al. Imaging-guided core biopsy for the diagnosis of malignant tumors in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2001; 176(1):43-7.
- [156]. Lezzoni JC, Fechner RE. The biopsy: the pathologist's point of view. *Surg Oncol Clin N Am*. 1995; 4 (1):1-14.

- [157]. Ranchère-Vince D. Tumeurs des parties molles de l'appareil locomoteur : que faire de la biopsie et de la pièce opératoire 'Rôle respectif du préleveur et du pathologiste. Arch Pediatr.2010; 17(6):717-8.
- [158]. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force group. J Clin Oncol 2009; 27:298–303.
- [159] Gupta A, et al. Analysis of needle versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2006; 47:875-9.
- [160]. Hassan SF, et al. Needle core vs open biopsy for diagnosis of intermediate- and high-risk neuroblastoma in children. J Pediatr Surg 2012; 47:1261–6.
- [161]. Garrett KM, et al. Percutaneous biopsy of pediatric solid tumors. Cancer 2005; 104: 644–52.
- [162]. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastoma tumors : definition of subtypes of ganglioneuroblastoma in an age-linked classification of neuroblastomas. J Natl Cancer Inst 1984;73:405-416.
- [163]. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer, 1999; 86: 364 -372.
- [164]. [http://anabible.webethan.org/spip.php?page=printarticle&id\\_article=3314&lang=fr](http://anabible.webethan.org/spip.php?page=printarticle&id_article=3314&lang=fr)
- [165]. Douc-Rasy S, Goldschneider D, Million K et al. Interactivité entre p73 et p53 dans les cancers: un modèle, le neuroblastome. M/S: médecine sciences 2004 ; 20(3): 317-324.
- [166]. Bae G, Suh YL, Sung W, & Kim J S. Morphologic Alteration of Metastatic Neuroblastic Tumor in Bone Marrow after Chemotherapy. Korean journal of pathology 2013; 47(5): 433.
- [167]. Kang Y, Cheon J, Lee S, Chung J , & Kang K. Clinical Significance of FDG PET/CT in the Pediatric Neuroblastoma. Journal of Nuclear Medicine, 2016; 57(supplement 2): 1508-1508.
- [168]. Burgues O, Navarro S, Noguera R et al. Prognostic value of the International Neuroblastoma Pathology Classification in Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor) and comparison with other prognostic factors: a study of 182 cases from the Spanish Neuroblastoma Registry. Virchows Archiv 2006; 449(4): 410-420.
- [169]. Janoueix-Lerosey I: overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. Journal of clinical oncology 2009; 27(7):1026-1033.

- [170]. Rubie H, Delattre O, Hartmann O et al. Loss of chromosome 1P may have a pronostic value in localised neuroblastoma : results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma study Group of the societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP). Eur J cancer, 1997; 33: 1917-1922.
- [171]. SEEGER RC, Brodeur GM, Sather H Et al.(2009). Association of multiples copies of N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. N Engl J Med, 1985, 313 : 1111-1116.
- [172]. Combaret V, AUDOYNAUD C, Iacono I et al. Circulating MYCN DNA as a tumor-specific maker in neuroblastoma patients.Cancer Res,2002; 62 :3646-3648.
- [173]. Gotoh T, Hosoi H, Iehara T et al. Prediction of MYCN amplification in neuroblastoma using serum DNA and real time quantitative polymerase chain reaction. J Clin Oncol, 2005; 23:5205-5210.
- [174]. Mullassery D, Sharma V, Salim A, et al. Open versus needle biopsy in diagnosing neuroblastoma. Journal of pediatric surgery 2014; 49(10): 1505-1507.
- [175]. Bowman C, Castleberry P, Cantor A et al. Genetic Staging of Unresectable or Metastatic Neuroblastoma in Infants: a Pediatric Oncology Group Study. Journal of the National Cancer Institute 1997; 89(5): 373-380.
- [176]. Caron H, van Sluis P, de Kraker J et al. Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. New England Journal of Medicine 1996; 334(4): 225-230.
- [177]. Maris JM, & Matthay K. Molecular biology of neuroblastoma. Journal of clinical oncology 1999; 17(7): 2264-2264.
- [178]. Schilling FH, Berthold F, Fehse N et al. Neuroblastoma screening at one year of age. New England Journal of Medicine 2002; 346(14):1047-1053.
- [179]. Shimada H, Ambros M, Dehner P et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). Cancer 1999; 86(2): 364-372.
- [180]. Spitz R, Hero B, Ernestus K et al. Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma. Clinical cancer research 2003; 9(1): 52-58.
- [181]. Combaret V, Gross N, Lasset C et al. Clinical relevance of TRKA expression on neuroblastoma: comparison with N-MYC amplification and CD44 expression. British journal of cancer 1997; 75(8): 1151.

- [182]. Eggert A, Ikegaki N, Liu G et al. Molecular dissection of TrkA signal transduction pathways mediating differentiation in human neuroblastoma cells. *Oncogene* 2000; 19(16) : 2043-2051.
- [183]. Pérel Y, Notz A, Valteau-Couanet D et al. Le pronostic du neuroblastome de l'enfant. Méthodes d'étude et utilisation en pratique clinique. *Archives de Pédiatrie* 2004 ; 11834-842.
- [184].Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27(2):289-297.
- [185]. Mora J, Gerald WL, Qin J and Cheung NK: Evolving significance of prognostic markers associated with treatment improvement in patients with stage 4 neuroblastoma. *Cancer* 2002; 94: 2756-2765,.
- [186]. Parise IZ, Haddad BR, Cavalli LR, et al.: Neuroblastoma in southern Brazil: An 11-year study. *J Pediatr Hematol* 2006; *Oncol* 28: 82-87.
- [187].Mehdiabadi, G. B., Arab, E., Rafsanjani, K. A., Ansari, S., & Moinzadeh, A. M. Neuroblastoma in Iran: an experience of 32 years at a referral childrens hospital. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP* 2013; 14(5): 2739-42.
- [188].Monclair T, Ambros P, Pearson AD, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(2): 289-297.
- [189]. Rubie H, Hartmann O, Michon J et al. N-Myc gene ampli-fication is a major prognostic factor in localized neuroblas-toma : results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Société Francaise .d'Oncologie Pédiatri-que. *J Clin Oncol*, 1997 ; 15 : 1171-1182.
- [190]. De Bernardi B, Carli M, Casale F et al. Standard-dose and high-dose peptichemio and cisplatin in children with disseminated poor-risk neuroblastoma : two studies by the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 1992 ; 10 : 1870-1878.
- [191]. Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G et al. Pro-gnostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution. *Bone Marrow Transplant*, 1999; 23 : 789-795.

- [192]. Matthay Kk, Villablanca Jg, Seeger Rc et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's.
- [193]. Carlsen NLT, Christensen IJ, Schroeder H, et al: Prognostic factors in neuroblastomas treated in Denmark from 1943 to 1980. A statistical estimate of prognosis based on 253 cases. Cancer 1986; 58: 2726-2735.
- [194]. Morris JA, Shochat SJ, Smith EI, Look AT, Brodeur GM, Cantor AB, Castleberry RP. Biological variables in thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. J Pediatr Surg 1995; 30: 296-302.
- [195]. Horiuchi A, Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, Satho S, Takamizawa S, Misu H, Mabuchi O, Kanagawa K, Fujita M. Thoracic neuroblastoma: outcome of incomplete resection. Pediatr Surg Int 2004; 20: 714-8.
- [196]. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis staging response to treatment in patients with neuroblastoma. J Clin Oncol 1998; 6: 1874-81.
- [197]. Breslow N, & McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. Cancer research 1971; 31(12): 2098-2103.
- [198]. Esiashvili N, Goodman M, Ward K et al. Neuroblastoma in adults: incidence and survival analysis based on SEER data. Pediatric blood & cancer 2007; 49(1): 41-46.
- [199]. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, Kohler JA, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of the European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982- 1992. Euro J Cancer 2000; 36(7): 901-8.
- [200]. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med 2002; 346: 1047-1053.
- [201]. Angelini, Paola, et al. "Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma." Pediatric blood & cancer 57.3 (2011): 473-480.
- [202]. Zeltzer PM, Manarngos PJ, Evans AE, Schneider SL. Serum neuron specific enolase in children with neuroblastoma. Relationship to stage and disease course. Cancer 1986; 57:1230-4.

- [203]. Berthold F, Hunneman DH, Harms D, et al. Serum vanillylmandelic acid-homovanillic acid contributes to prognosis estimation in patients with localized but not with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 1950-4.
- [204]. Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A et al. 3,4- dihydroxyphenylalanine (DOPA) metabolism in screening-detected and non-screening detected neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:21-32.
- [205]. Zhou Y, Li K, Zheng S, & Chen L. Retrospective study of neuroblastoma in Chinese neonates from 1994 to 2011: an evaluation of diagnosis, treatments, and prognosis. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2014; 140(1), 83-87.
- [206]. Mueller S, & Matthay KK. Neuroblastoma: biology and staging. *Current oncology reports* 2009; 11(6): 431-438.
- [207]. Peuchmaur M, D'Amore ES, Joshi VV, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets I ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer* 2003, 98(10): 2274-2281.
- [208]. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: 119 recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999; 86: 349-63.
- [209]. Janoueix-Lerosey I, G. Schleiermacher and O Delattre. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 2010; 29(11): 1566-1579.
- [210]. George RE, Variend S, Cullinane C, Cotterill SJ, McGuckin AG, Ellershaw C, Lunec J and Pearson AD; United Kingdom Children Cancer Study Group: Relationship between histopathological features, MYCN amplification, and prognosis: A UKCCSG study. United Kingdom Children Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 169-176.
- [211]. Ambros IM, Hata J, Joshi VV, Roald B, Dehner LP, Tüchler H, Pötschger U and Shimada H: Morphologic features of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor tumors) in clinically favorable and unfavorable groups. *Cancer* 2002; 94: 1574-1583.
- [212]. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB et al. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(3): 365-370.

- [213]. Moreau A, McGrady P, London WB, et al. Does MYCN amplification manifested as homogeneously staining regions at diagnosis predict a worse outcome in children with neuroblastoma? A Children's Oncology Group study. *Clinical cancer research* 2006; 12(19): 5693-5697.
- [214]. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, Haber, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *British journal of cancer* 2009; 100(9): 1471-1482.
- [215]. Bagatell R, Rumcheva P, London WB, et al. Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *Journal of clinical oncology* 2005; 23(34): 8819-8827.
- [216]. Me Kendrick T, Edwards RWH: The excretion of 4-hydroxy 3 methoxy mendelie acid by children. *Arch Dis Chiid* 40: 418, 1965
- [217]. Plantaz D, Mohapatra G, Matthay KK, et al. Gain of chromosome 17 is the most frequent abnormality detected in neuroblastoma by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1997; 150: 81-89
- [218]. Maris JM, White PS, Beltinger CP, et al. Significance of chromosome 1p loss oh heterozygosity in neuroblastoma. *Cancer Research* 1995; 55: 4664-9
- [219]. Schleiermacher G, Delattre O, Peter M, et al. Clinical relevance of loss of heterozygosity of the short arm of chromosome 1 in Neuroblastoma: a single institution study. *Int J Cancer* 1996; 69: 73-8.
- [220]. Maris JM, Guo C, Blake D, et al. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 32-6.
- [221]. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Eng J Med* 2005; 353:2243-53.
- [222]. Spitz R, Hero B, Simon T et al. Loss in chromosome 11q identifies tumors with increased risk for metastatic relapses in localized and 4s neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3368-73.
- [223]. Combaret V, Gross N, Lasset C, et al. Clinical relevance of CD44 cell-surface expression and N-Myc gene amplification in a multicentric analysis of 121 pediatric neuroblastomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 25-34.
- [224]. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro J et al. Biology and genetics of human neuroblastomas. *Journal of pediatric hematology/oncology* 1997; 19(2): 93-101.

- [225]. Mathew P et al. Detection of MYCN gene amplification in neuroblastoma by fluorescence in situ hybridization: a pediatric oncology group study. *Neoplasia* 2001; 3:105–109.
- [226]. Spitz R et al. FISH analyses for alterations in chromosomes 1, 2, 3, and 11 define high-risk groups in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2003a; 41:30–35.
- [227]. Maris JM et al. Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:32–36.
- [228]. White PS et al. A region of consistent deletion in neuroblastoma maps within human chromosome 1p36.2–36.3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92:5520–5524.
- [229]. Spitz R et al. Fluorescence in situ hybridization analyses of chromosome band 1p36 in neuroblastoma detect two classes of alterations. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34:299–2002.
- [230]. Hallstenson K et al. Representational difference analysis and loss of heterozygosity studies detect 3p deletions in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1966–1970.
- [231]. Vandesompele J et al. Genetic heterogeneity of neuroblastoma studied by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23: 141-152.
- [232]. Guo C et al. Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas. *Oncogene* 1999; 18:4948-4957.
- [233]. Plantaz D et al. Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of stage 4 neuroblastoma reveals high frequency of 11q deletion in tumors lacking MYCN amplification. *Int J Cancer* 2001; 91:680–686.
- [234]. Abel F et al. Gain of chromosome arm 17q is associated with unfavourable prognosis in neuroblastoma, but does not involve mutations in the somatostatin receptor 2(SSTR2) gene at 17q24. *Br J Cancer* 1999; 81:1402–1409.
- [235]. Spitz R et al. Gain of distal chromosome arm 17q is not associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2003b; 9:4835–4840.
- [236]. Look AT et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9:581–591.



- [237]. Ladenstein R et al. Prognostic significance of DNA ditetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:83–92.
- [238]. Kramer K et al. Monoclonal antibody to human Trk-A: diagnostic and therapeutic potential in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:2090–2091.
- [239]. Combaret V et al. Clinical relevance of CD44 cell-surface expression and N-myc gene amplification in a multicentric analysis of 121 pediatric neuroblastomas. *J Clin Oncol* 1996; 14: 25–34.
- [240]. Terpe HJ et al. Absence of CD44-standard in human neuroblastoma correlates with histological dedifferentiation, N-myc amplification and reduced survival probability. *Death Differ* 1994; 1:123–128.
- [241]. Norris MD et al. Expression of the gene for multidrugresistance- associated protein and outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996 334:231–238.
- [242]. Castelberry RP, PritchardJ, Ambros P, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report. *Eur J Cancer* 1997; 33: 2113-6.
- [243]. Matsumura T, Michon J. Treatment of localized neuroblastoma. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. *Neuroblastoma*. Elsevier Science BV. Amsterdam. 2000: 403-15.
- [244]. De Bernardi B, Conte M, Mancini A, et al. Localized respectable neuroblastoma: results of the second study of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1995; 13: 884-93.
- [245]. Evans AE, Silber JH, Shipilsky A et al. Successful management of low stage neuroblastoma with adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1981 through 1992 in a single Institution. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2504–2510.
- [246]. Gagner M, Lacroix A, Bolte E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1033.
- [247]. Nitschke R, Smith EI, Alshuler G, et al. Postoperative treatment of nonmetastatic visible neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1181-8.
- [248]. Nitschke R, Smith EI, Sochat S, et al. Localized neuroblastoma treated by surgery. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1271-9.
- [249]. Castel V, Badal MD, Bezanilla JL, et al. Treatment of stage III neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy: a report

- from the Neuroblastoma Group of the Spanish society of Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol 1995; 24: 29-35.
- [250]. Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al. Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Br J Cancer 1998; 77, : 2310-2317.
- [251]. Garaventa A, de Bernardi B, Pianca C, et al. Localized but unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. J Clin Oncol 1993; 11: 1770-1779.
- [252]. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ. Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment of vulnerable neonate. Med Pediatr Oncol 1996; 27: 521-8.
- [253]. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-s neuroblastoma with supportive care or minimal therapy : a Children's Cancer Group study ? J Clin Oncol 2000 ; 18 : 477-86.
- [254]. Rubie H, Coze C, Plantaz D, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants : excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. Br J Cancer 2003; 89: 1605-9.
- [255]. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al.: Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. J Clin Oncol 2011; 29 (4): 449-55,
- [256]. Coze C, Hartmann O, Michon J, et al. : NB87 Induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age : a report from the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol 1997; 15: 3433-40.
- [257]. Hartmann O, Benhamou E, Beaujean F, et al. Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone-marrow transplantation as consolidation in metastatic neuroblastoma. J Clin Oncol 1987; 5: 1205-11.
- [258]. Pritchard J, McElwain TJ, Graham Pole J. High-dose melphalan with autologous marrow for treatment of advanced neuroblastoma. Br J Cancer 1982; 45: 86-94.
- [259]. Richards MJ, Joo P, Gilbert EF. The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. Cancer 1976; 38(4):1847-52.

- [260]. Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 (9) : 1113-7 ; discussion 1117-8.
- [261]. Furman WL, Stewart F, Poquette A, et al. Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17(6), 1815-1815.
- [262]. Vassal G, Pondarre C, Cappelli C, et al. DNA-topoisomerase I, a new target for the treatment of neuroblastoma. *European Journal of Cancer*, 1997; 33(12): 2011-2015.
- [263]. Hayes FA, Gree AA, Casper J, et al.: Clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and VM 26 in neuroblastoma. Response and toxicity. *Cancer* 1981; 48: 1715-1718.
- [264]. Frappaz D, Michon J, Hartmann O, et al. Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: a french society of pediatric oncology phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1592-1601.
- [265]. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients - results of the NBL90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996; 78: 311-9.
- [266]. Hartmann O, Scopinaro M, Fournade MF, et al. Neuroblastomes traités à l'institut Gustave Roussy de 1975 à 1979. Cent soixante-treize cas. *Arch Fr Pédiatr* 1983; 40: 15-21.
- [267]. Philip T, Ghalie R, Pinkerton R, et al. A phase II study of high dose cisplatin and VP 16 in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 941-950.
- [268]. Bernard JL, Philip T, Zucker JM, et al. Sequential cisplatin/VM 26 and vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin in metastatic neuroblastoma: an effective alternating non-cross resistant regimen? *J Clin Oncol* 1987; 5: 1952-1959.
- [269]. Laprie A, Michon J, Hartmann O, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer* 2004; 101(5): 1081-9 .

- [270]. Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M, et al. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma ? J Pediatr Surg 1997 ; 32: 1616-9.
- [271]. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: The LNESG1 study for the European Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma group. J Clin Oncol 2005; 23: 8483-8487.
- [272]. Garaventa A, Boni L, Lo Piccolo MS, et al. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. Ann Oncol 2002; 13: 956-64.
- [273]. Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T. Renal artery spasm : a cause of acute renal failure following abdominal surgery for neuroblastoma. J Pediatr Surg 1989; 24: 215-7.
- [274]. Kaneko M, Iwanaka M, Ikebukoro KI, Ohkawa H. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. J Pediatr Surg 1998; 33: 1690-4.
- [275]. Pellerin D, Fekete CN, Révillon Y, et al. Place de la chirurgie dans le traitement des neuroblastomes. Chir Pediatr, 1983; 24: 3-9.
- [276]. Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. J Pediatr Surg 1994; 29: 128-133.
- [277]. Kushner BH, Cheung NK, LaQuaglia MP, et al. International neuroblastoma staging system stage 1 neuroblastoma: a prospective study and literature review. J Clin Oncol 1996; 14: 2174-80.
- [278]. Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. J Clin Oncol 1989; 7: 236-44.
- [279]. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stage I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 2000; 18: 18-26.
- [280]. Benz-Bohm G, von Schweinitz D, & Berthold F. Review of image defined risk factors in localized neuroblastoma patients: results of the GPOH NB97 trial. Pediatric blood & cancer 2008; 50(5): 965-969.
- [281]. Le Tourneau JN, Bernard JL, Hendren WH, Carcassonne M. Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma. J Pediatr Surg 1985; 20: 244-9.

- [282]. Powis MR, Imeson JD, Holmes SJK. The effect of complete excision on stage III neuroblastoma: a report of the European Neuroblastoma Study Group. *J Pediatr Surg* 1996; 31:516-9.
- [283]. Strother D, Van Hoff J, Rao PV, et al. Event-free Survival of Children with Biologically Favourable Neuroblastoma Based on the Degree of Initial Tumour Resection : Results from the Pediatric Oncology Group. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 2121-5.
- [284]. Haase GM, Wong KY, DeLorimier AA, et al. Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 194-200.
- [285]. Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1119-1123.
- [286]. Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 402-9.
- [287]. Yoneda A, Oue T, Imura K, et al. Observation of untreated patients with neuroblastoma detected by mass screening: a "wait and see" pilot study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 160-2.
- [288]. Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression. Results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1504-10.
- [289]. Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al. Surgical treatment of neuroblastoma in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1246-50.
- [290]. Simon T, Von Schweinitz D, Hero B, et al. Radical tumor resection is not mandatory in risk-adapted treatment of neuroblastoma. Results of the NB97 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47: 366.
- [291]. De Cou JM, Bowman LC, Rao BN, et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 937-41.
- [292]. Evans AE, Baum E, Chard R. Do infants with stage IV-s neuroblastoma need treatment ? *Arch Dis Child* 1981; 56 : 271-4.
- [293]. Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-s neuroblastoma : does it affect the clinical course ? *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1537-44.

- [294]. Labreveux de Cervens C, Hartmann O, Valteau D, et al. Neonatal Pepper's syndrome. A propos of a series of 22 cases. Arch Fr Pediatr 1990 ; 47 : 91-6.
- [295]. Martinez DA, King DR, Ginn-Pease ME, Haase GM, et al. Resection of the primary tumor is appropriate for children with stage IV-s neuroblastoma : an analysis of 37 patients. J Pediatr Surg 1992; 27: 1016-21.
- [296]. Oue T, Inoue M, Yoneda A, et al. Profile of neuroblastoma detected by mass screening, resected after observation without treatment: results of the Wait and See pilot study. J Pediatr Surg 2005; 40:359-63.
- [297]. Jamamoto K, Hanada R, Kikuchi A, et al. Spontaneous regression of neuroblastoma detected by mass-screening. J Clin Oncol 1998; 16: 1265-9.
- [298]. Zeh HJ, Udelsman R. One hundred laparoscopic adrenalectomies: a single surgeon's experience. Ann Surg Oncol 2003; 10: 1012-7.
- [299]. Granata C, Fagnani AM, Gambini C, et al. Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. J Pediatr Surg 2000; 35: 88-91.
- [300]. Woods WG, Gao RN, Shucrer JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Eng J Med 2002; 346: 1041-6.
- [301]. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based upon prospective biologic staining: a Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 1998; 16: 1256-64.
- [302]. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. J Pediatr Surg 2004; 39: 931-6.
- [303]. LaQuaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. J Pediatr Surg 2004; 39: 412-7.
- [304]. Tsuchida Y, Yokohama J, Kaneko M, et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. J Pediatr Surg 1992; 25: 616-22.
- [305]. Berthold F, Trechow R, Utsch S, et al. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma: a multivariate analysis of 182 cases. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992; 14: 207-15.
- [306]. Tuchman M, Ramnaraine ML, Woods WG, Krivit W. Three years of experience with random urinary homovanillic and vanillylmandelic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma. Pediatrics 1987 ; 79 : 203-5. [307]: LaQuaglia M,

- Kushner BH, Heller G, Bonilla MA, Lindsley KL, Cheung NK. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg*. 1994; 29: 1162-1165.
- [308]. Mugishima H, Harada K, Suzuki T, et al. Comprehensive treatment of advanced neuroblastoma involving autologous bone marrow transplant. *Acta Pediatr Jpn* 1995; 37: 493-9.
- [309]. Philipp T, Zucker JM, Bernard JL, et al. Improved survival at 2 and 5 years in the LMCE1 unselected group of 72 children with stage 4 neuroblastoma older than one year of age at diagnosis: Is cure possible in a small subgroup ? *J Clin Oncol* 1991; 9: 1037-44.
- [310]. Strother D, Shuster JJ, McWilliams N, et al. Results of pediatric oncology group protocol 8104 for infants with stage D and Ds neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17: 254-9.
- [311]. Hartmann O, Berthold F. Treatment of advanced neuroblastoma: the European experience. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voûte PA. Neuroblastoma. Elsevier Science BV. Amsterdam.2000; 437-52.
- [312]. Browne M, Kletzel M, Cohn SL, et al. Excellent local tumor control regardless of extent of surgical resection after treatment on the Chicago Pilot II protocol for neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2006; 41:271-6.
- [313]. Von Allmen D, Grupp S, Diller L, et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg* 2005; 40:936-41.
- [314]. Castel V, Tovar LA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1574-8.
- [315]. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-Myc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced disease stage. *Science* 1984; 224: 1121-4.
- [316]. Hartmann O, Vassal G, Valteau D et al. Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors : phase II.
- [317]. Hartmann O, Valteau-Couanet D, Benhamou E et al. Stage IV neuroblastoma in patients over 1 year of age at diagnosis : consolidation of poor responders with combined busulfan, cyclophosphamide and melphalan followed by in vitro mafosfamide-purged autologous bone marrow trans-plantation. *Eur J Cancer*, 1997 ; 33 : 2126-2129.

- [318]. Ladenstein R, Philip T, Lasset C et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol*, 1998 ; 16 : 953-965.
- [319]. Dini G, Garaventa A, Lanino E et al. Total body irradiation, vincristine in continuous infusion and high-dose melphalan with transplant of autologous bone marrow in the treatment of neuroblastoma. *Pediatr Med Chir*, 1987; 9: 1-7.
- [320]. Philip T, Bernard JL, Zucker JM et al. High-dose chemo-radiotherapy with bone marrow transplantation as consolidation treatment in neuroblastoma : an unselected group of stage IV patients over 1 year of age. *J Clin Oncol*, 1987; 5: 266-271.
- [321]. Rill DR, Santana VM, Roberts WM et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood*, 1994; 84: 380-383.
- [322]. Beaujean F, Hartmann O, Pico J et al. Incubation of autologous bone marrow graft with ASTA Z 7557: comparative studies of hematological reconstitution after purged or nonpurged bone marrow transplantation. *Pediatr Hematol Oncol*, 1987; 4: 105-115.
- [323]. Combaret V, Favrot Mc, Chauvin F et al. Immunogenetic depletion of malignant cells from autologous bone marrow graft: from experimental models to clinical trials. *J Immunogenet*, 1989, 16: 125-136.
- [324]. Kanold J, Yakouben K, Tchirkov A Et al. Long-term results of CD34(+) cell transplantation in children with neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 2000; 35: 1-7.
- [325]. Lode Hn, Handgretinger R, Schuermann U et al. Detection of neuroblastoma cells in CD34+ selected peripheral stem cells using a combination of tyrosine hydroxylase nested RT-PCR and anti-ganglioside GD2 immunocytochemistry. *Eur J Cancer*, 1997 ; 33 : 2024-2030.
- [326]. Tchirkov A, Kanold J, Giollant M et al. Molecular monitoring of tumor cell contamination, leukapheresis products from stage IV neuroblastoma patients before and after positive CD34 selection. *Me4. Pédiatr Oncol*, 1998; 30 : 228- 232.



- [327]. Rubino C, Adjadj E, Guerin S, et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer* 2003; 107(5):791-6.
- [328]. Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after tumours during childhood. *Int J Cancer* 2004;110: 87-93 .
- [329]. Castelberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE, Nitschke R, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9(5):789-95.
- [330]. Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, Kretshmar C, Levery R, Sallan SE. Neuroblastoma: the joint center for radiation therapy/Dana- Farber Cancer Institute/Children's Hospital experience. *J Clin Oncol* 1984; 2(7):719-32.
- [331]. Mathay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al. successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1256-64 .
- [332]. Lumbroso J, Hartmann O, Schlumberger M. therapeutic Use of [131I] métaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. "Société Française d'oncologie Pédiatrique" and Nuclear Medicine Co-investigators. *J Nucl Biol Med* 1991;35(4):220-3 .
- [333]. Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age , and prior therapy on response to iodine-131- metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1054-60.
- [334]. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *New Engl J Med* 2008 ; 358 : 2039-49.
- [335]. Jain RK. Antiangiogenic therapy for cancer: Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19:7-16.
- [336]. Kerbel RS, Kamen BA. The antiangiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 423-36.
- [337]. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005 ; 438 : 967-74.
- [338]. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : 1045-7.

- [339]. Browder T, Butterfield C, Kraling B, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000 ; 7 : 1878-86.
- [340]. Man S, Bocci G, Francia G, et al. Antitumor effects in mice of low dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* 2002 ; 10 : 2731-5.
- [341]. Klements G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000 ; 105 : R15- 24.
- [342]. Sterba J, Valik D, Mudry P, et al. Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: Single-center pilot study. *Onkologie* 2006;29:308–13.
- [343]. Stempak D, Gammon J, Halton J, et al. A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28: 720–8.
- [344]. Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al. Angiogenesis and antiangiogenesis in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2002; 38:750–7.
- [345]. Brem S. Angiogenesis and Cancer control: From concept to therapeutic trial. *Cancer Control* 1999; 6 : 436–58.
- [346]. Shusterman S, Maris JM. Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer Lett* 2005;228:171–9.
- [347]. Kuroiwa M, Takeuchi T, Lee JH, et al. Continuous versus intermittent administration of human endostatin in xenografted human neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2003;38:1499–505.
- [348]. Davidoff AM, Leary MA, Ng CY, et al. Autocrine expression of both endostatin and green fluorescent protein provides a synergistic antitumor effect in a murine neuroblastoma model. *Cancer Gene Ther* 2001;8:537–45.
- [349]. Joseph JM, Bouquet C, Opolon P, et al. High level of stabilized angiostatin mediated by adenovirus delivery does not impair the growth of human neuroblastoma xenografts. *Cancer Gene Ther* 2003;10:859–66.
- [350]. Sund M, Hamano Y, Sugimoto H, et al. Function of endogenous inhibitors of angiogenesis as endothelium-specific tumor suppressors. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2005;102:2934–9.

- [351]. Yang QW, Liu S, Tian Y, et al. Methylation-associated silencing of the thrombospondin-1 gene in human neuroblastoma. *Cancer Res* 2003;63:6299–310.
- [352]. Yang Q, Tian Y, Liu S, et al. Thrombospondin-1 peptide ABT-510 combined with valproic acid is an effective antiangiogenesis strategy in neuroblastoma. *Cancer Res* 2007;67:1716–24.
- [353]. Kim ES, Soffer SZ, Huang J, et al. Distinct response of experimental neuroblastoma to combination antiangiogenic strategies. *J Pediatr Surg* 2002;37:518–22.
- [354]. Segerstrom L, Fuchs D, Backman U, et al. The anti-VEGF antibody bevacizumab potentially reduces the growth rate of highrisk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res* 2006;60:576–81.
- [355]. Dickson PV, Hamner JB, Sims TL, et al. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13:3942–50.
- [356]. Benesch M, Windelberg M, Sauseng W, et al. Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors. *Ann Oncol* 2008;19:807–13.
- [357]. Klement G, Baruchel S, Rak J, et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000;105:R15–24.
- [358]. Backman U, Svensson A, Christofferson R. Importance of vascular endothelial growth factor A in the progression of experimental neuroblastoma. *Angiogenesis* 2002;5:267–74.
- [359]. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al. SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003;101:3597–605.
- [360]. Rossler J, Geoerger B, Taylor M, et al. Small molecule tyrosine kinase inhibitors: potential role in pediatric malignant solid tumors. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:76–85.
- [361]. Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, et al. Initial testing (stage 1) of sunitinib by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:42–8.

- [362]. Peng H, Sohara Y, Moats RA, et al. The activity of zoledronic Acid on neuroblastoma bone metastasis involves inhibition of osteoclasts and tumor cell survival and proliferation. *Cancer Res* 2007;67:9346–55.
- [363]. Backman U, Svensson A, Christofferson RH, et al. The bisphosphonate, zoledronic acid reduces experimental neuroblastoma growth by interfering with tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 2008;28:1551–7.
- [364]. Hayes FA, Thompson EI, Hvizdala E, O'Connor D, Green AA. Chemotherapy as an alternative to laminectomy and radiation in the management of epidural tumor. *J Pediatr* 1984;104:221-4.
- [365]. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients — results of the NBL90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996;78:311-9.
- [366]. De Bernardi B, Quaglietta L, Haupt R, Castellano A, et al. Neuroblastoma with symptomatic epidural compression in the infant: the AIEOP experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61: 1369-75.
- [367]. De Bernardi B, Balwierz W, Bejant J, Cohn SL, et al. Epidural compression in neuroblastoma: diagnostic and therapeutic aspects. *Cancer Lett* 2005;228:283-99.
- [368]. De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P, Veneselli E, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001;19:183-90.
- [369]. Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, Michon J, Coze C, Desfachelles AS et al. Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma. MYC-N amplification and/or bone lesions. *Br J Cancer* 2000; 83 : 973-979
- [370]. Keller SM, Papazoglou S, McKeever P, Baker A, Roth JA. Late occurrence of malignancy in a ganglioneuroma 19 years following radiation therapy to a neuroblastoma. *J Surg Oncol* 1984; 25(4):227-31.
- [371]. Cervera A, Kingston JE, Malpas JS. Late recurrence of neuroblastoma : a report of five cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7(4):311-22.

- [372]. Kato K, Ishikawa K, Toyoda Y, Kigasawa H, Aida N, Nishi T, et al. late recurrence of neuroblastoma stage 4S with unusual clinicopathologic findings. *J Pediatr Surg* 2001; 36(6):953-5.
- [373]. Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, et al.: Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2835-2842.
- [374]. Malkin D, Jolly KW, Barbier N, et al. Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992; 326(20):1309-15.
- [375]. Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2003;97(5):1332-8.
- [376]. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;3(8):618-29.
- [377]. Blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de-jong B, Postma A. Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol* 2007;18(11):1898-902.
- [378]. Mertens AC. Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7):723-6.
- [379]. Freyer DR, Brugieres L. Adolescent and young adult oncology: transition of care. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(5 suppl):232-8.
- [380]. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8) :2864-7.
- [381]. Blaauwbroek R, Tuinier W, Meyboom-de-jong B, kamps WA, Postma A. Shared care by pediatric oncologists and family doctors for long-term follow-up of adult childhood cancer survivors: a pilot study: *Lancet Oncol* 2008;9(3):232-8.
- [382]. i-Thiao-Te V, Doise N, Boulfroy E, et al. Vécu parental de l'annonce du diagnostic d'hémophilie chez l'enfant. *Archives de pédiatrie* 2011 ; 18(6), 636-642.
- [383]. [www.medecine.unige.ch/enseignement/.../module4/...2009/.../09\\_r\\_enfant\\_cancer.pdf](http://www.medecine.unige.ch/enseignement/.../module4/...2009/.../09_r_enfant_cancer.pdf). L'ENFANT. ET LE CANCER. Habre Céline. Öztürk Mehmet. Vernex Philippe. Tuteurs: Louis-Courvoisier Micheline. Bottani Armand. Juin 2009.

- [384] .Bacqué MF. Annoncer un cancer: Diagnostic, traitements, rémission, rechute, guérison, abstention... Springer Science & Business Media 2011.
- [385] . Reich M, Ait-Kaci F, & Sedda AL. La détresse psychologique sous toutes ses formes. S. Dolbeault, S. Dauchy, A. Brédart, & SM Consoli (Éd.), La psychooncologie 2007; 58-76.
- [386] . Faulx D, & Delvaux S. Les hyperconflits en organisation. Actes du 15ème Congrès de Psychologie du Travail et des Organisation de Langue Française. CD-rom. Québec 2008.
- [387]. Pavlovic S, & Naïli R. La prise en soins des parents suite au diagnostic de cancer de leur enfant 2013. (Doctoral dissertation, Haute Ecole de Santé Vaud).
- [388]. Hamama-Raz Y, Rot I, & Buchbinder E. The coping experience of parents of a child with retinoblastoma-malignant eye cancer. *Journal of psychosocial oncology* 2012; 30(1): 21-40.
- [389]. Sarajärvi A, Haapamäki ML, & Paavilainen, E. Emotional and informational support for families during their child's illness. *International Nursing Review* 2006; 53(3): 205-210.
- [390]. Hallström I. Commentary on Wong MY-F & Chan SW-C (2006) The qualitative experience of Chinese parents with children diagnosed of cancer. *Journal of Clinical Nursing* 15, 710–717. *Journal of clinical nursing* 2008; 17(2): 282-283.
- [391]. Patterson JM, Holm KE, & Gurney JG. The impact of childhood cancer on the family: a qualitative analysis of strains, resources, and coping behaviors. *Psycho-Oncology* 2004; 13(6): 390-407.
- [392]. Kerr LM, Harrison MB, Medves J, Tranmer JE, & Fitch MI. Understanding the supportive care needs of parents of children with cancer: An approach to local needs assessment. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*; 2007); 24(5): 279-293.
- [393]. Da Silva FM, JacobE, & Nascimento LC. Impact of childhood cancer on parents' relationships: an integrative review. *Journal of Nursing Scholarship* 2010; 42(3): 250-261.
- [394]. Piersol W, Johnson A, Wetsel A, et al. Decreasing psychological distress during the diagnosis and treatment of pediatric leukemia. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2008; 25(6): 323-330.
- [395]. McCubbin M, Balling K, Possin P, et al. Family resiliency in childhood cancer. *Family Relations* 2002; 51(2): 103-111.

- [396]. [http://contrelecancer.ma/site\\_media/uploaded\\_files/RA\\_10\\_ANS\\_FLS.pdf](http://contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RA_10_ANS_FLS.pdf)
- [397]. [www.enfance-espoir-maroc.org/pourquoi.html](http://www.enfance-espoir-maroc.org/pourquoi.html)
- [398]. <http://www.ads.gov.ma>.