

ANNEE: 2018

THESE N°: 244

NEUROBLASTOME THORACIQUE
(A PROPOS DE 14 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Farah GHILAL

Née le 10 Novembre 1992 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Neuroblastome thoracique – Prise en charge –
Actualités thérapeutiques.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur de Pédiatrie

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mr. R. OULAHYANE

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Mme. M. EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



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

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne

Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*

Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda

Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



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

Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUZI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*

Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie



(mise en disponibilité)

Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed

Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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



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

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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie



Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique

Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie



Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

****Enseignants Militaires***



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

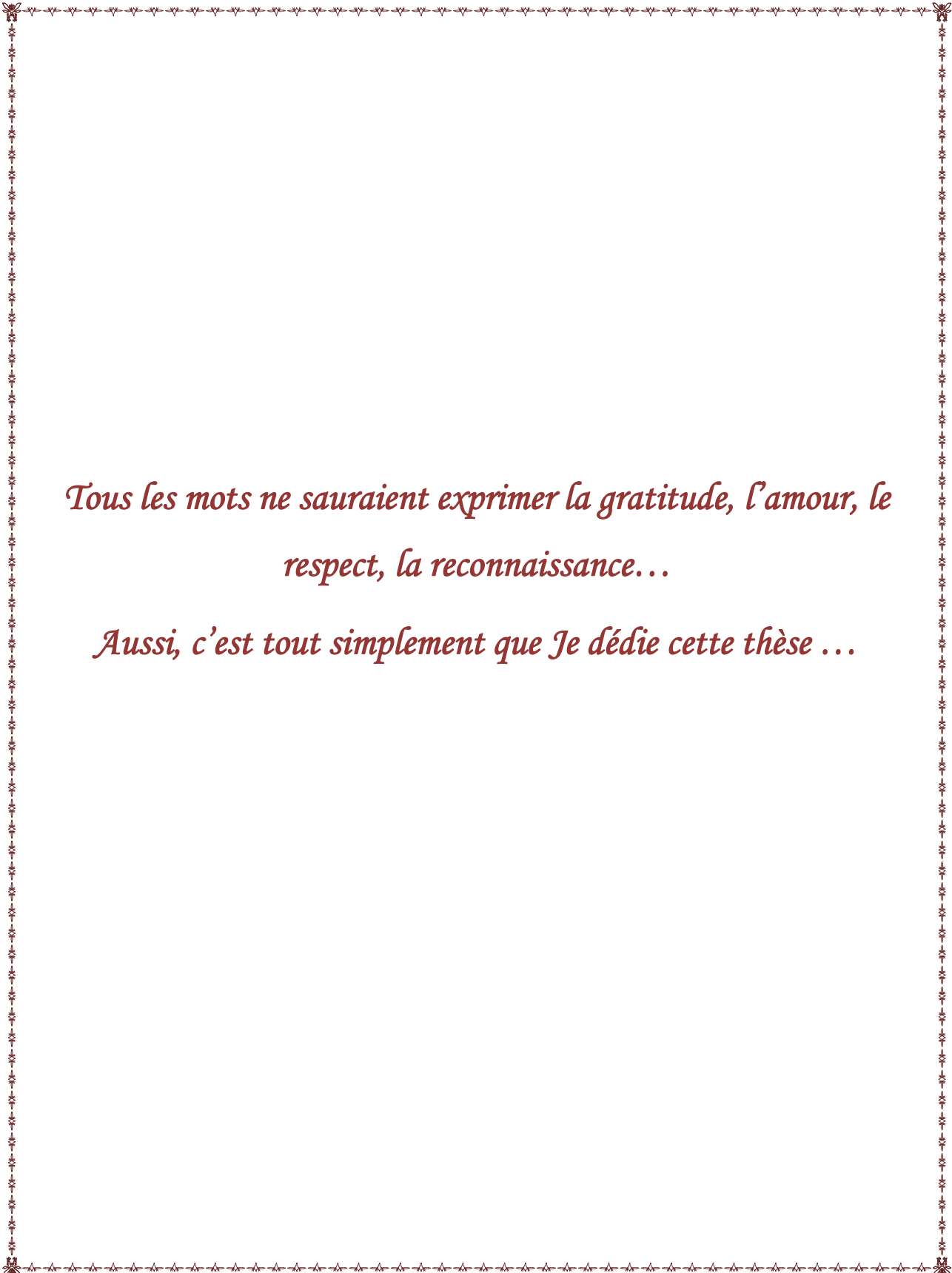
*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces





*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que Je dédie cette thèse ...

A Allah Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements Pour votre clémence et miséricorde

A mes chers parents,

Tous les mots ne sauraient exprimer l'amour que j'ai pour vous. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. J'espère que vous trouverez en ce travail, un signe de ma reconnaissance la plus profonde. Je vous aime.

A ma très chère maman, mon amie et ma confidente,

Jamais je ne saurais exprimer tout l'amour et toute l'affection que j'ai pour toi. Je ne saurais que te dire que tu es et tu seras toujours mon idole, et que si je ne ressemble qu'à moitié à la femme formidable que tu es, je serais satisfaite.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler, pour me remonter le moral quand il fallait.

En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon très cher papa, mon conseiller et mon guide,

Tu as été depuis ma plus tendre enfance, l'exemple à suivre. Ton soutien moral, tes encouragements m'ont poussé à suivre la carrière médicale et d'être ce que je suis. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour, mon respect et ma reconnaissance. Je prie dieu le tout puissant pour qu'il te donne bonheur et prospérité.

A mon très cher petit frère Youssef,

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour toi. L'homme que tu es devenu me rend tellement fière. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A Ma très chère grand-mère paternelle,

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que tu n'as cessé de formuler dans tes prières. Que Dieu te préserve santé et longue vie.

A la mémoire de mes grands-parents maternels, et la mémoire de mon grand-père paternel et A la mémoire de mon cher oncle Saleh

Mamouni.

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mes chères tantes, Rachida, Badiaa, Mina, Khadija, Naima, Hafida, Sadia et Hafida.

A mes très chers oncles Abdellah, Abderrahmane et Khalid.

A tous les membres de la famille Ghilal, et la famille Mamouni.

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils.

Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle.

Veillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

Spéciale dédicace a Tati Khadija, son mari et ses adorables enfants Zineb et Saad. A Tati Latifa, son mari et ses enfants Nizar et mes chères amies Ouïam et Nihal.

***A mes tantes et très chères mentors,** vous avez toujours été là pour moi et vous ne cessez de me combler par votre amour : Tati Saida, Tati Souad, Tati Fathia, mon autre Tati Souad et Tati Anissa.*

***A mes très chers cousins :** Ismail , fatima-zohra , abdeljalil , Rim, Rayan, hafid , ibtiha , Khalil , Nadia , Hind , meriem , karim , soufiane , salma , simohammed et samira.*

A mes chères ami(e)s, même si des fois la distance nous sépare, vous restez toujours dans mes pensées.

A Rime Bouziane , Khadija Hammadou , Meriem Bougtaya, Khadija Rafik, Simo Raydi, Saad el harrak, Meriem el Mountassir , Fatiha asstaoui, Yasmine Azizi, Hamza Mareef, Hanane, abdou daghay, Omar Addoul Ali boussaid , Ismail LKhouba , Anas Hajbi , Simo Eddeguasse, Hamza saibari, simo oulhaj, imane , Ahmed Fakri , Jihane fagouri, mehdi hamedoun , hicham, Francesco , Katrina , Loredana, Oualid, Mannal Chhattahi, sara, oumaira et son petit ange Ahmed joud, Rachel , Patricia, Elena , Yasmina , Youssef , soukaina, nouhaila Sarah , Elisa , , Anas, Daouia, Hassan, Charaf , hajar , khalil, amine et ismail.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Spéciale dédicace à Dr. Taoussi et à Dr. Dili du CHR de Tanger,

Ce fut un honneur pour moi d'avoir eu l'occasion d'avoir appris tant de choses à vos côtés et d'avoir eu votre soutien et vos encouragements au cours de mes gardes à l'hôpital Med V de Tanger.

Enfin une pensée particulière, à l'ensemble des enfants et adultes malades puissent-t-ils trouver guérison et réconfort. Qu'ALLAH vous garde et vous accorde des jours meilleurs.

A tous ceux qui me sont chers et que j'aurais omis de citer.

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



Remerciements



A notre maitre et Président de thèse

Monsieur le professeur KHATTAB Mohammed

Chef du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont
suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à
suivre.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond
respect.*

À notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur KISSRA Mounir
Professeur de Chirurgie Pédiatrique

*Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont
énormément marqué.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre
profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
gratitude.*

A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur Maria EL KABABRI

Professeur de pédiatrie à l'hôpital d'enfant de Rabat

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

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer notre admiration
de votre grande compétence professionnelle et de votre généreuse sympathie.*

Soyez assurée de notre reconnaissance et notre profond respect

A Notre Maître et Juge de Thèse

Pr. OULAHYNAË RACHID

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



Liste des illustrations



Liste des abréviations

AD	: Doxorubicine
ADP	: Adénopathie
BDNF	: Brain derived neurotrophic factor
BOM	: Biopsie Ostéo-Médullaire
CADO	: Cyclophosphamide – Adriamycine - Vincristine
CARBO	: Carboplatine
CMI	: Chirurgie mini-invasive
CN	: Crete neurale
COG	: Children's Oncology Group
COMBAT	: Combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy
COMT	: Catéchol-O-Méthyl Transferase
CR	: Complete Response / Réponse complète au traitement
CSH	: Cellules souches hématopoïétiques
EANM	: The Oncology Committee of the European Association of Nuclear Medicine
EFS	: Survie sans évènements
EPO	: Erythropoeitine
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization

GD2	: Disialoganglioside
GN	: Ganglioneurome
GNB	: Ganglioneuroblastome
HD	: Histologie défavorable
HER	: Hôpital d'Enfants de Rabat
HF	: Histologie favorable
HLA	: Human leucocyte antigen
HR	: Haut Risque
HSR	: Homogenously staining regions
HVA	: Acide Homovanillique
IDRF	: Facteurs de risques définis par l'imagerie
IHC	: Immunohistochimie
INPC	: International Neuroblastoma Pathology Committee
INRGSS	: Système international de stadification par catégorie de risque du neuroblastome
INSS	: International Neuroblastoma Staging System
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
Ki67	: Marqueur de Prolifération
LDH	: Lactate déshydrogénase.
LTK	: Leukocyte Tyrosine Kinase
MAO	: Monoamine oxydase

MIBG	: Methyl-Iodo-Benzylguanidine
MKI	: Index mitotique et caryorrhexique
MMP	: Métalloprotéinase Matricielle
MYCN	: v-myc avian myelocytomatosis viral related oncogene neuroblastoma-derived.
NB	: Neuroblastome
NGF	: Nerve Growth Factor
NGF	: Nerve growth factor
NSE	: Neuron-specific-enolase.
PCR	: Polymerase Chain Reaction / Réaction en chaîne par polymérase.
PDGF	: Platelet Derived Growth factor
PDV	: Perdue de vue
pNTs	: Tumeurs neuroblastiques périphériques
POG	: Pédiatrie oncology group
ROT	: Reflexe ostéo-tendineux
SIOPEN	: Society Of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Network
TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TDM	: Tomodensitométrie
TEM	: Transition épithélio-mésenchymateuse
TEMP	: La tomoscintigraphie
TEP	: Tomographie par Émission de Positrons

Trk	: Tyrosine kinase.
TSP-1	: Thrombospondine-1
TSP-1	: Thrombospondine-1
VCI	: Veine cave inférieure
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VIP	: Vaso-active intestinal peptide
VMA	: Vanylmandelic Acid / Acide vanylmandélique.
VP16	: Etoposide VP16
WT1	: Wilms Tumor 1
Zométa	: Acide zolédronique

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la crête neurale	7
Figure 2: Développement de la crête neurale	7
Figure 3 : Migration des cellules de la crête neurale et principales structures issues de la crête neurale	8
Figure 4 : Système nerveux sympathique	9
Figure 5 : International neuroblastoma staging system.....	14
Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic du neuroblastome thoracique...	20
Figure 7 : Répartition des patients atteints de neuroblastome thoracique selon le sexe	21
Figure 8 : Répartition des patients selon le milieu rural et urbain	21
Figure 9 : Répartition des cas selon leur origine géographique.....	22
Figure 10 : Niveau socio-économique des patients.....	23
Figure 11 : Couverture médicale des patients atteints de Neuroblastome thoracique.....	24
Figure 12 : Répartition des malades atteints de neuroblastome thoracique selon le délai entre le début des symptômes et l'admission	25
Figure 13 : Neuroblastome thoracique para-vertébral gauche.....	31
Figure 14 : TDM thoracique c(-) montrant une masse du médiastin supérieur	34
Figure 15: Images scannographiques thoraciques montrant une volumineuse masse médiastinale	34
Figure 16 : Image IRM T2 en coupe axiale d'un neuroblastome thoracique	35
Figure 17 : Image IRM T1 en coupe sagittale après prise de contraste montrant un neuroblastome thoracique	36
Figure 18 : Répartition des cas selon les données du myélogramme.....	38
Figure 19 : Scintigraphie MIBG incidence antéro-postérieure.	39
Figure 20 : Répartition des patients selon leur groupe de risque thérapeutique	43
Figure 21 : Répartition des patients selon l'indication de chimiothérapie ou de chirurgie première	44
Figure 22 : Répartition des neuroblastomes selon le type d'exérèse chirurgicale.	45
Figure 23 : Répartition des patients selon leur évolution	49
Figure 24 : Localisations du neuroblastome.....	59

Figure 25 : Les sites de métastases des NB.	61
Figure 26 : Radiographie du thorax.	66
Figure 27 : Images scannographiques d'un neuroblastome médiastinal postérieur avec calcifications floconneuses, englobement Aortique, lyse vertébrale et extension endocanalaire	70
Figure 28 : Imagerie par résonance magnétique du thorax.	72
Figure 29 : Imagerie par résonance magnétique du thorax.	72
Figure 30 : Neuroblastome aspect macroscopique.	81
Figure 31 : aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique necroticohémorragique	82
Figure 32 : Neuroblastome Indifférencié.	83
Figure 33 : Neuroblastome Peu différencié	84
Figure 34 : Neuroblastome en voie de différenciation.	84
Figure 35 : Ganglioneuroblastome nodulaire,	85
Figure 36 : Ganglioneuroblastome Intermixed	85
Figure 37 : Ganglioneurome	86
Figure 38 : Classification pronostique de Shimada	89
Figure 39 : Amplification MYCN en technique de FISH	92
Figure 40 : Modèle de succession des événements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome.	97
Figure 41 : Thoracotomie dans la prise en charge d'un NB thoracique chez un patient du service	108
Figure 42 : Thoracotomie postéro-latérale, niveau adapté à la tumeur	109
Figure 43 : Voie d'abord pour les tumeurs médiastinales postérieures	110
Figure 44 : Schéma montrant la voie d'abord transmanubriale	111
Figure 45 : Trajet de l'incision dite en L inversé pour l'abord cervical d'une cure chirurgicale d'un neuroblastome cervicothoracique.	112
Figure 46 : Voie d'abord transmanubriale	113
Figure 47 : Mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome	137

Liste des tableaux

Tableau 1: Fréquence des patients selon l'année d'admission.	19
Tableau 2 : Types histologiques des neuroblastomes étudiés	30
Tableau 3 : Caractéristiques scannographiques du neuroblastome thoracique dans notre série	33
Tableau 4 Siège de la tumeur primitive chez les patients de notre série	42
Tableau 5 Répartition des patients selon la classification de l'INSS	43
Tableau 6 : Résultats histologiques des pièces opératoires	46
Tableau 7 Comparaison de la fréquence du neuroblastome thoracique par rapport à d'autres séries	56
Tableau 8 Tableau récapitulatif des anomalies objectivées par la TDM en rapport avec un neuroblastome dans différentes études	69
Tableau 9 Fréquence des sous type histologiques du neuroblastome dans différentes séries	88
Tableau 10 Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes	94
Tableau 11 : Classification pré-thérapeutique d'après « The INRG classification system: an INRG Task Force report »	100
Tableau 12 stratégie thérapeutique dans les neuroblastomes	118
Tableau 13 Classification d'Evans	125
Tableau 14 Classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS).....	127
Tableau 15 classification de l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG).....	128
Tableau 16 Tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique	140



Sommaire



Introduction	1
Rappel Embryologique	5
Matériel Et Méthodes	10
1. Cadre et période de l'étude :	11
2. Critères d'inclusion :	11
3. Critères d'exclusion :	11
4. Analyse statistique :	12
5. Fiche d'exploitation :	12
6. Classifications utilisées :	12
6.1. International Neuroblastoma Staging System (INSS):	12
6.2. International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS):	15
6.3. Groupes de risque :	16
Résultats	17
1. Difficultés et limites de l'étude :	18
2. Caractéristiques des patients :	18
2.1. Fréquence :	18
2.2. Age des patients :	20
2.3. Sexe des patients :	21
2.4. Origine géographique des patients :	21
2.5. Niveau socio-économique :	23
3. Antécédents familiaux des patients :	24
3.1. Consanguinité des parents :	24
3.2. Antécédents familiaux des parents :	24
4. Manifestations cliniques :	25
4.1. Durée d'évolution avant la consultation :	25
4.2. Signes fonctionnels :	26
4.3. Données de l'examen clinique :	26
5. Evaluation paraclinique :	29
5.1. Diagnostic de confirmation :	29

5.2. Bilan d'extension :	31
5.3. Bilan d'évaluation pronostique et pré-thérapeutique :	40
5.3.1. Facteurs pronostiques :	40
5.3.2. Bilan de retentissement :	41
6. Localisation de la tumeur :	41
6.1. Tumeur primitive :	41
6.2. Métastase :	42
6.3. Extension endocanalaire :	42
7. Classification pré-thérapeutique :	42
7.1. Classification INSS :	42
7.2. Groupes de risques :	43
8. Prise en charge thérapeutique :	44
8.1. La chirurgie :	44
8.2. Chimiothérapie néo-adjuvante :	46
8.3. Chimiothérapie adjuvante :	47
8.4. Chimiothérapie haute dose et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :	48
8.5. Radiothérapie :	48
8.6. Chimiothérapie palliative :	48
8.7. Acide 13 cis-rétinoïque :	48
9. Evolution :	49
10. Observations :	50
Discussion	54
1. Épidémiologie :	55
1.1. Fréquence :	55
1.2. L'Age :	56
1.3. Le sexe :	57
2. Dépistage du neuroblastome :	57
3. Présentation clinique :	58
3.1. Délai entre le début de la symptomatologie et l'hospitalisation :	58
3.2. Symptomatologie clinique :	58

4. Examens paraclinique :	62
4.1. Marqueurs biologiques :	62
4.1.1. Les catécholamines urinaires :	62
4.1.2. La ferritine :	63
4.1.3. Lactate déshydrogénase :	64
4.1.4. Neuron specific enolase :	64
4.1.5. Vasoactive intestinal peptid (VIP) :	64
4.1.6. Les gangliosides :	65
4.2. Imagerie :	65
4.2.1. Radiologie conventionnelle :	65
4.2.2. L'échographie thoracique :	67
4.2.3. Tomodensitométrie (TDM) :	68
4.2.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :	70
4.2.5. Explorations isotopiques :	73
4.3. Apport de l'imagerie dans la surveillance :	79
4.3.1. La tumeur primitive :	79
4.3.2. Les localisations secondaires :	79
4.4. Etude anatomo-pathologique :	80
4.4.1. Aspect macroscopique :	81
4.4.2. Aspect microscopique :	82
4.5. Bilan médullaire :	89
4.6. Diagnostic moléculaire et génétique :	90
5. Prise en charge thérapeutique :	98
5.1. La classification INSS et la répartition des cas selon des groupes à risque :	98
5.2. Le traitement chirurgical :	101
5.3. La chimiothérapie :	114
5.4. La radiothérapie :	119
5.5. Chimiothérapie à haute dose et greffe des cellules souches hématopoïétiques :	120
5.6. L'acide rétinoïque :	123
5.7. Traitement palliatif :	124

6. Classifications et facteurs pronostiques :.....	124
6.1. Classification d'Evans :	125
6.2. Classification de l'INSS (International Neuroblastoma Staging System) :	126
6.3. Classification de l'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS):	127
6.4. International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) :	129
6.5. Classification de Shimada :	129
6.6. Classification de Shimada modifiée par Joshi :	131
6.7. Classification TNM :	132
7. Perspectives thérapeutiques :	134
7.1. L'immunothérapie Anti Tumorale :	134
7.2. Traitement aux Anti-Angiogéniques :	135
8. Suivi post-thérapeutique :	149
Conclusion	151
Résumés	154
Annexes	158
Bibliographie	167



Introduction



Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire maligne qui se développe à partir des cellules des crêtes neurales qui constituent le système nerveux autonome sympathique périphérique. Il est caractérisé par une présentation clinique très hétérogène dépendant notamment de la localisation de la tumeur primitive qui est extrêmement variable puisqu'elle peut se développer tout le long des chaînes ganglionnaires sympathiques.

C'est la tumeur solide extra crânienne la plus fréquente chez l'enfant de moins de 15 ans. Il représente environ 10% des tumeurs malignes pédiatriques. Son incidence est de 6 à 8 pour 10 millions d'enfants. Le neuroblastome est diagnostiqué dans 90% des cas avant l'âge de 5 ans.

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 ».

Le neuroblastome vient au 3ème rang après les hémopathies malignes et les tumeurs du système nerveux central. Il se localise essentiellement au niveau de la région abdominale. La localisation thoracique représente 15% de toutes les localisations.

L'imagerie permet d'évaluer la tumeur primitive, d'établir un bilan d'extension en particulier endocanalaire ainsi qu'une surveillance post-thérapeutique.

La biopsie de la tumeur affirme le diagnostic, permet la classification histologique et la recherche d'une amplification de l'oncogène MYCN, facteur

biologique pronostique majeur. Les éléments intervenant dans la prise en charge sont le stade, l'âge de l'enfant et l'existence d'une amplification de l'oncogène MYCN.

Sur le plan histologique les neuroblastomes font partie des tumeurs neuroblastiques périphériques (pNTs). Ces tumeurs ont été définies par l'International Neuroblastoma Pathology Committee (INPC) comme des tumeurs embryonnaires du système nerveux périphérique dérivant des cellules de la crête neurale.

L'INPC a mis en place l'International Neuroblastoma Pathology Classification, classification histologique des pNTs dont la dernière révision date de 2003 et qui détermine 4 groupes histologiques distincts en fonction principalement de la maturation des neuroblastes et de la densité du stroma Schwannien.

Le neuroblastome peut se développer tout le long du système nerveux sympathique ce qui explique la variété de ses présentations cliniques qui en font une maladie difficile à diagnostiquer.

Cette grande variabilité clinique et pronostique induit la nécessité de stratégies thérapeutiques adaptées au groupe de risque, au sein desquelles la chirurgie conserve une place centrale. 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.

Le diagnostic de neuroblastome nécessite que le patient soit pris en charge par une équipe spécialisée.

La chirurgie a une place prépondérante dans la prise en charge des neuroblastomes. Son objectif est l'exérèse la plus complète possible de la tumeur, au prix d'un minimum de risques et de séquelles.

Elle peut être le traitement initial et unique de certains neuroblastomes ou être précédée d'une chimiothérapie néoadjuvante, plus moins associée à une chimiothérapie adjuvante et radiothérapie voir à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ce travail vise comme objectifs :

- Etudier le profil épidémio-clinique, radiologique, histologique du neuroblastome thoracique.
- Evaluer les difficultés diagnostiques et thérapeutiques.
- Recenser les problèmes rencontrés au cours de la prise en charge des patients.
- Evaluer les perspectives thérapeutiques du neuroblastome thoracique.



Rappel Embryologique



Dès le 19^e jour du développement embryonnaire, l'ectoderme se transforme en tube neural primitif [1]. La crête neurale (CN) est ainsi générée à partir de la partie dorsale du tube neural. Elle représente une population cellulaire transitoire et multipotente spécifique aux vertébrés [2].

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. Les cellules de la CN subissent alors une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) qui permettra le détachement et la migration d'une population cellulaire définie [3].

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 parasymphatique et sensoriel, les cellules du tissu conjonctif, les mélanocytes, les cellules du muscle lisse et les cellules endocrines [4], [5]. 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 [6]. Les cellules de la CN peuvent demeurer peu différenciées et immatures (ex : les neuroblastes), ou différenciées et matures (ex : les cellules ganglionnaires).

Les tumeurs de type neuroblastome (NB) se développeront lorsqu'il y a une mutation génétique ou épigénétique des gènes responsables de la programmation correcte de ces CN [7]. Elles peuvent donc se développer à partir du système nerveux sympathique (SNS). Le neuroblastome se développera généralement au niveau des glandes surrénales, du cou, du thorax, de l'abdomen ou du pelvis [8].

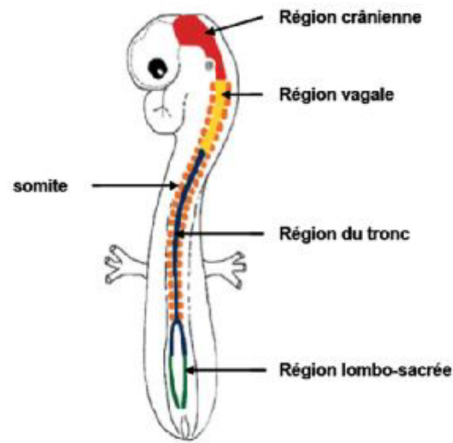


Figure 1 : Structure de la crête neurale [9]

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.

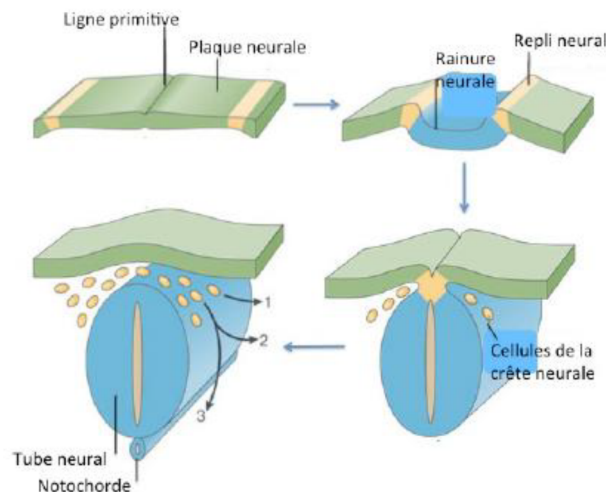
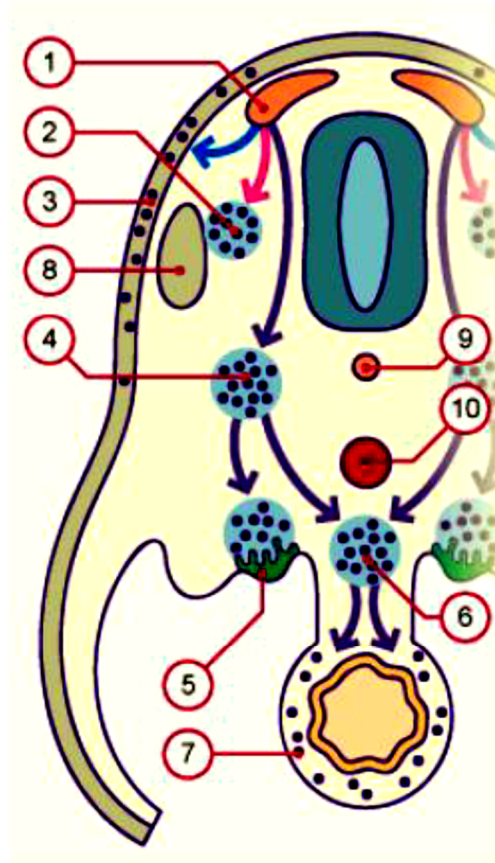


Figure 2: Développement de la crête neurale [10]

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].



- 1 crête neurale
- 2 ganglions et glie de la racine postérieure
- 3 cellules pigmentaires
- 4 ganglions et glie du tronc sympathique
- 5 glande surrénale en cours de développement
- 6 ganglions et glie préaortiques
- 7 ganglions et glie intraviscéraux
- 8 somite
- 9 notochorde
- 10 aorte

Figure 3 : Migration des cellules de la crête neurale et principales structures issues de la crête neurale [11]

La majorité des NB sont localisés dans les glandes surrénales, mais elles peuvent survenir partout dans le SNS [12].

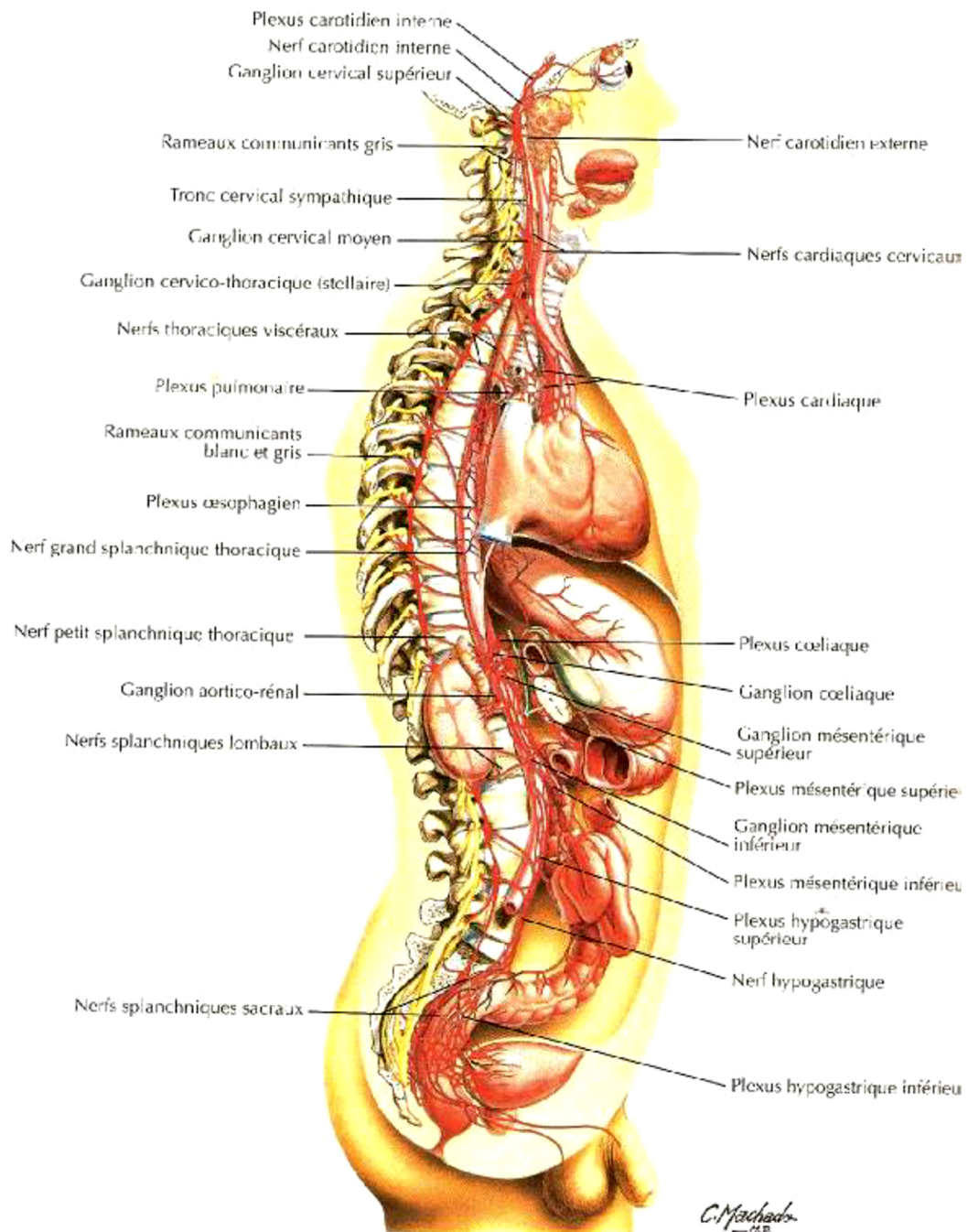


Figure 4 : Système nerveux sympathique [12].



Matériel Et Méthodes



1. Cadre et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive portant sur tous les cas pris en charge pour neuroblastome thoracique de l'enfant, diagnostiqués sur une période de 7 ans, allant du mois de janvier 2011 au mois de décembre 2017, au sein du centre d'Hémo-Oncologie de Rabat et suivis au service de Chirurgie Pédiatrique A, du CHU Ibn Sina de Rabat .

Les renseignements recueillis pour la réalisation de cette étude ont été recensés à partir des registres du service de Chirurgie Pédiatrique A et de la base de données du centre d'Hémo-Oncologie du même hôpital.

Seul un nombre de 14 cas a été retenus, les autres cas ne répondant pas aux critères d'inclusion permettant l'analyse statistique descriptive afin d'analyser les particularités épidémiologiques, cliniques, biologiques, radiologiques, thérapeutiques, et évolutives des patients porteurs de cette tumeur.

2. Critères d'inclusion :

Sont inclus, dans notre étude, tous les patients hospitalisés au service de Chirurgie Pédiatrique A et suivis au service d'Hémo-Oncologie du même hôpital et ayant nécessité une prise en charge chirurgicale (biopsie chirurgicale ou exérèse tumorale), âgés moins de 15 ans et dont le diagnostic de neuroblastome a été confirmé par une étude histologique et/ ou biologique.

3. Critères d'exclusion :

Sont exclus de cette étude les :

- Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par une étude histologique et/ou biologique.

- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- Les tumeurs thoraciques autres que le neuroblastome.

4. Analyse statistique :

Nous avons utilisé comme support d'étude les dossiers des patients sous la forme papier.

Les dossiers ont été consultés et les différentes données recueillies ont été consignées sur la fiche d'exploitation ci-dessous et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel « Excel », et le logiciel d'analyse « sphinx 5.0 »

5. Fiche d'exploitation :

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

6. Classifications utilisées :

6.1. 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 controlatéraux) 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.

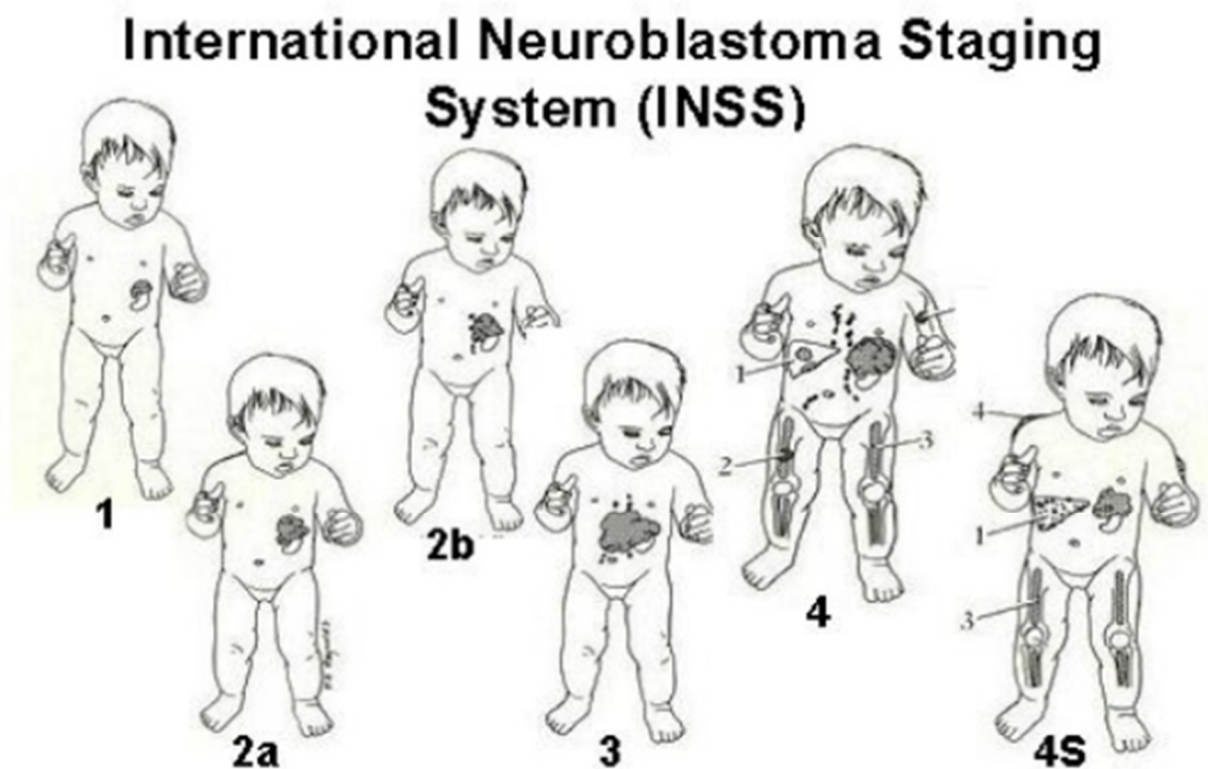


Figure 5 : International neuroblastoma staging system

6.2. 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.

6.3. 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.



Résultats



Durant une période de 7 ans, allant du premier Janvier 2011 au 31 décembre 2017, nous avons colligé 14 cas de neuroblastome thoracique répondant aux critères d'inclusion de notre étude. L'analyse des données a abouti aux résultats qui seront présentés ci-dessous.

1. Difficultés et limites de l'étude :

Les difficultés rencontrées au cours de ce travail :

- L'exploitation des dossiers : certains dossiers n'ont pas pu être retrouvés, ce qui a réduit l'échantillon de l'étude, par rapport au nombre réel de malades durant une période de 7 ans.

- Dossier non retrouvés : 04 dossiers répondant aux critères d'inclusion.
- Dossiers retrouvés : 14 dossiers.

- Manque de certaines données dans les dossiers.

2. Caractéristiques des patients :

2.1. Fréquence :

Durant la période d'étude allant du 1er Janvier 2011 au 31 décembre 2017, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons colligés 14 cas de neuroblastome thoracique.

Nous avons donc exploité 14 dossiers :

- 3 patients, soit 21.42 % des cas, ont été admis en 2011.
- 2 patients, soit 14.28% des cas, ont été admis en 2012.
- 3 patients, soit 21.42% des cas, ont été admis en 2013.
- 1 patient, soit 7.14% des cas, a été admis en 2014.
- 4 patients, soit 28.57% des cas, ont été admis en 2015.
- 1 patient, soit 7.14% % des cas, a été admis en 2017.

Tableau 1: Fréquence des patients selon l'année d'admission.

Année	Nombre	Pourcentage
2011	3	21.42%
2012	2	14.28%
2013	3	21.42%
2014	1	7.14%
2015	4	28.57%
2017	1	7.14%

Durant notre période d'étude, l'hôpital d'enfant de Rabat a admis 167 nouveaux cas de neuroblastome.

Ainsi, la fréquence du neuroblastome thoracique par rapport au nombre total des neuroblastomes est estimée à 8.38%.

Cette fréquence est répartie chaque année en :

- 1.79% des cas pendant l'année 2011.
- 1.19% des cas pendant l'année 2012.
- 1.79% des cas pendant l'année 2013.
- 0.59% des cas pendant l'année 2014.
- 2.39% des cas pendant l'année 2015.
- aucun patient n'a été admis en 2016.
- 0.59% des cas pendant l'année 2017.

2.2. Age des patients :

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 an et 8 ans, avec une moyenne de 3ans et demi et un écart type de 2.2 entre les différentes tranches d'âge.

81.42 % des patients ont été diagnostiqués avant l'âge de 5 ans :

- 2 patients avaient un âge de moins de 2 ans, soit 14.28% des cas.
- 10 patients avaient un âge entre 2 et 5 ans, soit 71.42% des cas.
- 2 patients avaient un âge entre 6 et 8 ans, soit 14.28% des cas.

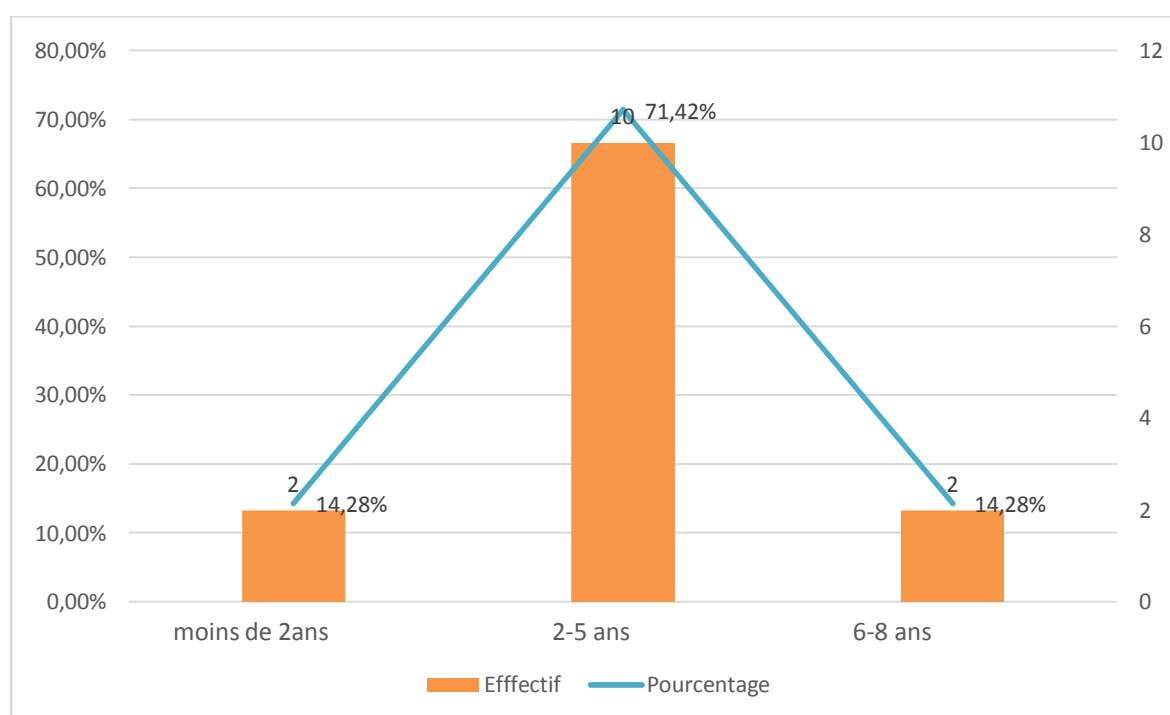


Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge du diagnostic du neuroblastome thoracique

2.3. Sexe des patients :

Les patients de notre série sont répartis en 11 filles, soit 78.57% des cas, et 03 garçons, soit 21.42% des cas. Le sexe ratio (G/F) est de 0.27.

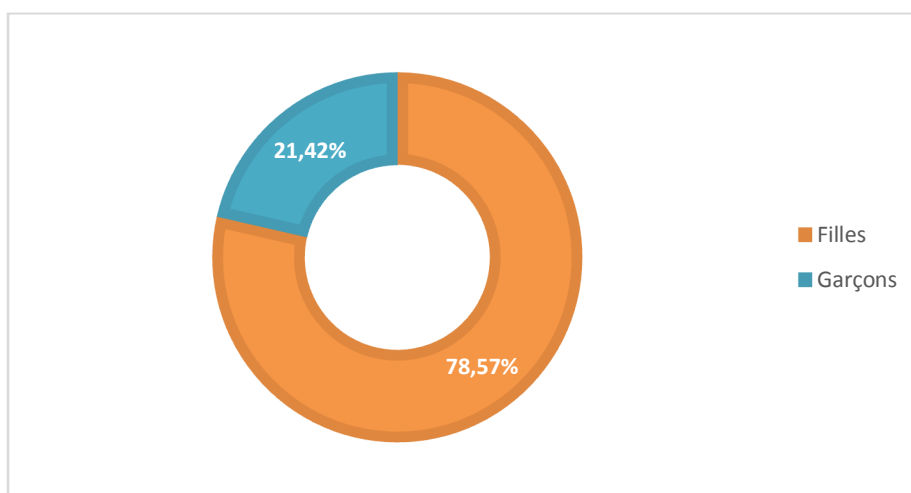


Figure 7 : Répartition des patients atteints de neuroblastome thoracique selon le sexe

2.4. Origine géographique des patients :

Dans notre série 12 patients sont issus du milieu urbain soit 85.71% des cas, et 2 patients sont issus du milieu rural soit 14.28% des cas.

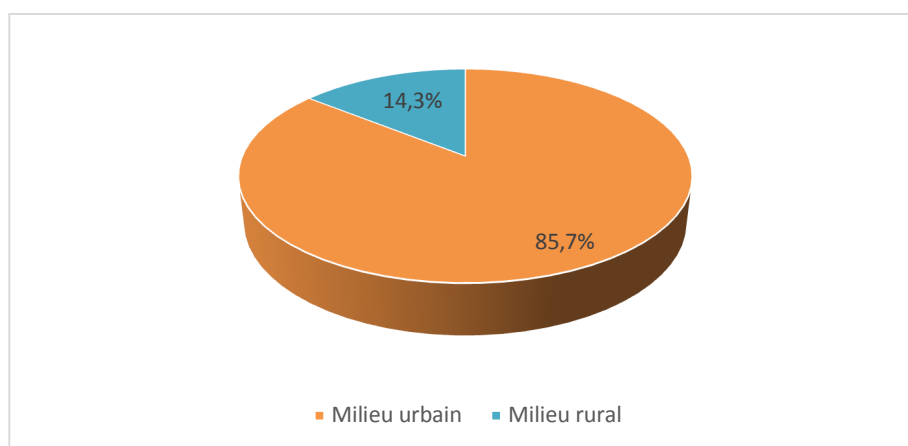


Figure 8 : Répartition des patients selon le milieu rural et urbain

L'origine des patients est variable :

- Cinq patients sont originaires de Rabat, soit 35.71% des cas.
- Deux patients sont originaires de Temara, soit 14.28% des cas.
- Un patient originaire de Ouazzane, soit 7.14% des cas.
- Un patient originaire de Khribga, soit 7.14% des cas.
- Un patient originaire d'El Youssoufia, soit 7.14% des cas.
- Un patient originaire de Tétouan, soit 7.14% des cas.
- Un patient originaire de Séfrou, soit 7.14% des cas.
- Un patient originaire de Safi, soit 7.14% des cas.
- Un patient originaire d'Oujda, soit 7.14% des cas.

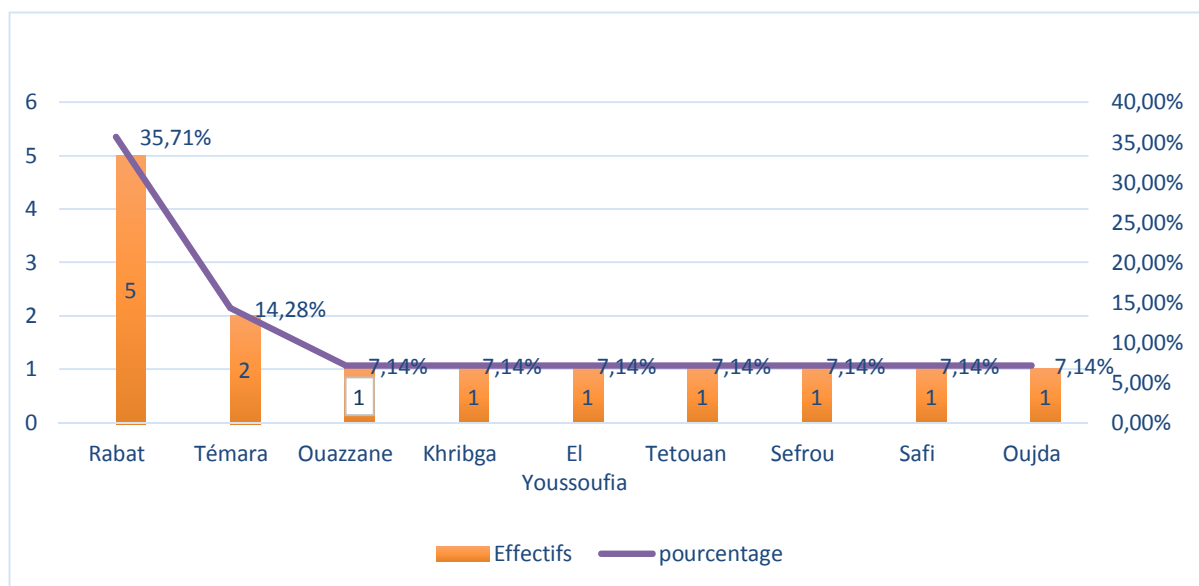


Figure 9 : Répartition des cas selon leur origine géographique

2.5. Niveau socio-économique :

Dans notre série, 7 patients sont de bas niveau socio-économique, soit 50% des cas, et 7 patients sont de classe moyenne, soit 50% des cas.

7 patients, soit 50% des cas, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED », et 7 patients, soit 50% des cas, sont mutualistes, il s'agit de :

- Quatre patients, soit 28.57% des cas, sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS).
- Deux patients, soit 14.28% des cas, sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR).
- Un patient, soit 7.14% des cas, est couvert par une assurance privée.

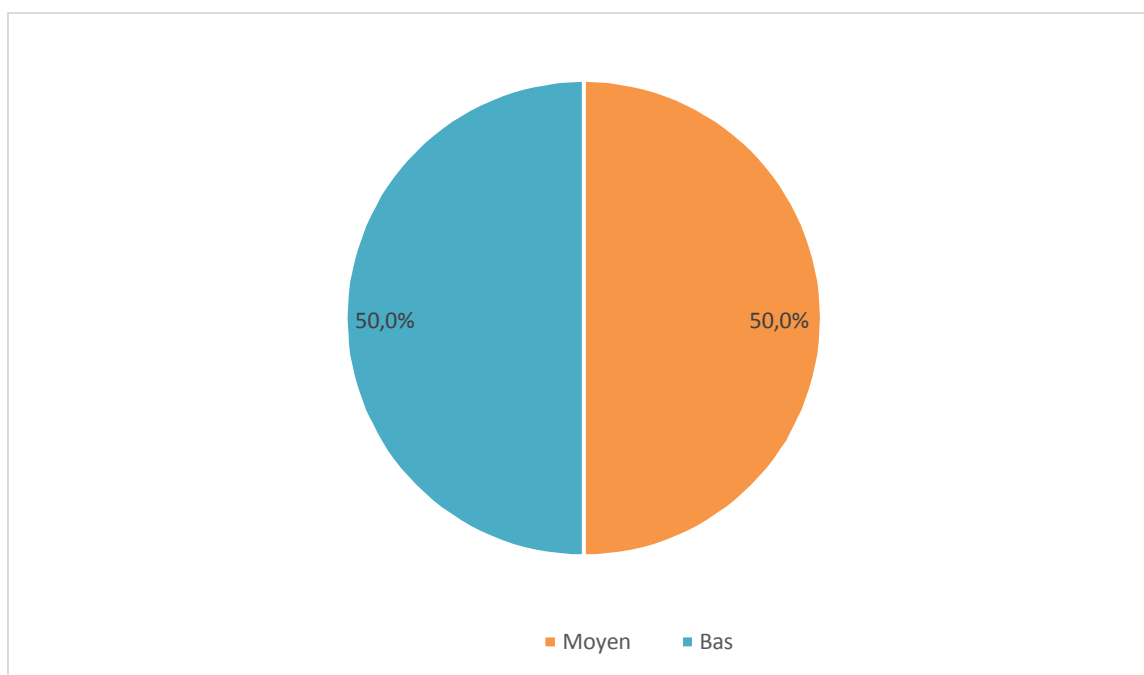


Figure 10 : Niveau socio-économique des patients

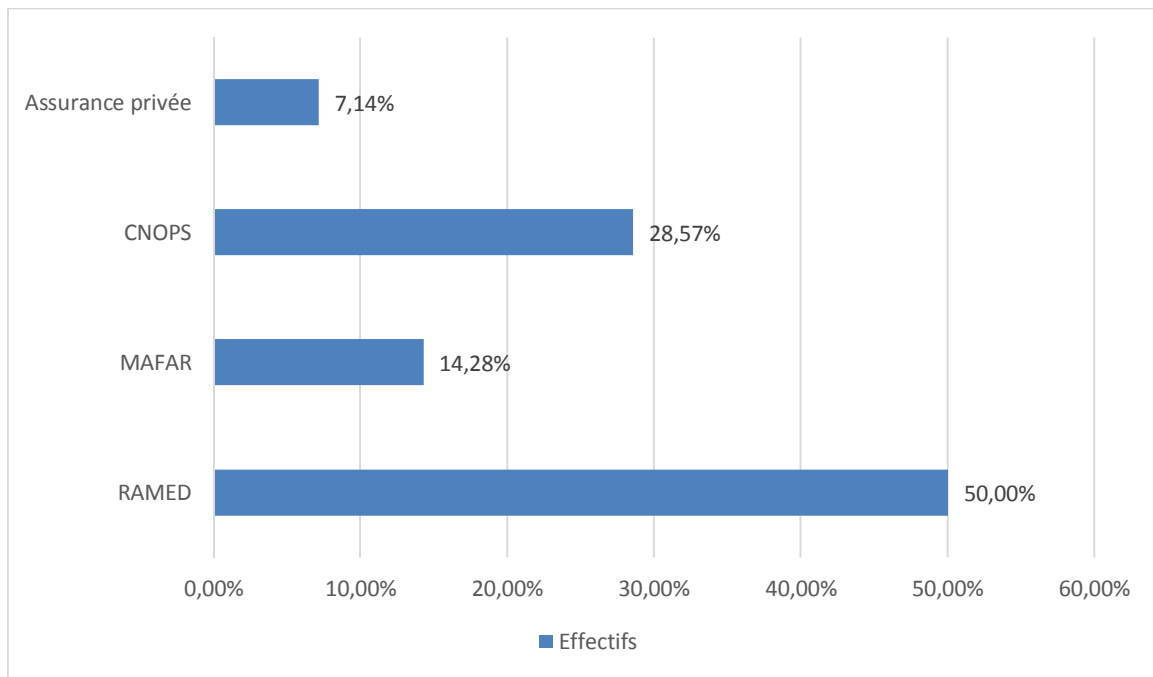


Figure 11 : Couverture médicale des patients atteints de Neuroblastome thoracique.

3. Antécédents familiaux des patients :

3.1. Consanguinité des parents :

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté une notion de consanguinité des parents chez 3 patients, soit 21.42% des cas.

3.2. Antécédents familiaux des parents :

Dans notre série, 2 patients soit 14.28% des cas ont des antécédents familiaux de maladies néoplasiques :

- Décès par un cancer du sein chez une tante paternelle.
- Grand-mère suivie pour cancer du sein, déclarée guérie.

4. Manifestations cliniques :

4.1. Durée d'évolution avant la consultation :

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec le neuroblastome thoracique et l'admission dans notre formation a varié entre 5 jours et 7 mois avec une médiane de 1.7 mois. 8 patients, soit 57.14% des cas, ont consulté au cours du premier mois d'évolution, 5 patients soit 35.71% des cas ont consulté au cours d'une période d'évolution allant de 1 à 3 mois, 1 patient soit 7.14% des cas a consulté après une durée d'évolution de plus de 3 mois.

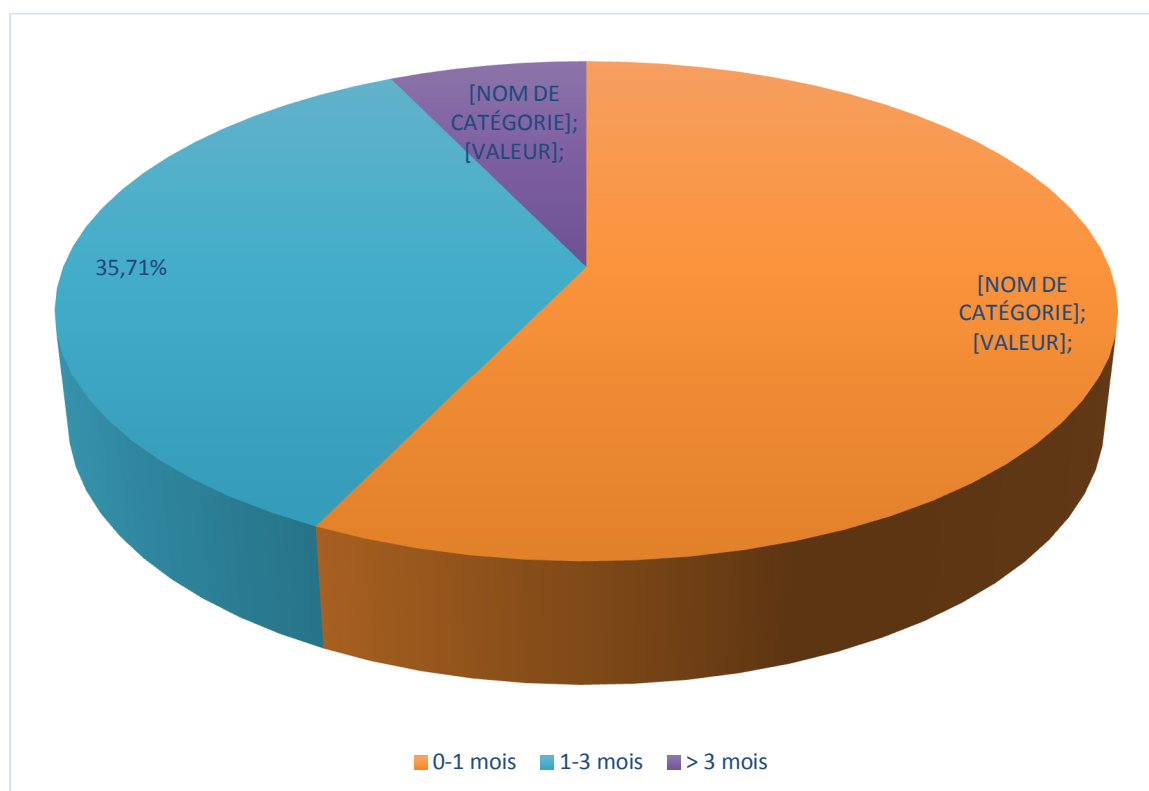


Figure 12 : Répartition des malades atteints de neuroblastome thoracique selon le délai entre le début des symptômes et l'admission

4.2. Signes fonctionnels :

Dans notre série, les signes fonctionnels du neuroblastome thoracique ont été présentés comme suit :

- 05 patients ont présenté des troubles respiratoires, soit 35.71% des cas. (3 patients ont consulté pour une dyspnée, 1 patient a consulté pour une toux trainante et 1 patient pour infection respiratoire résistante aux traitements habituels associés).
- 4 patients ont présenté des troubles neurologiques, soit 28.57% des cas. (paraparésie des 2 membres inférieurs, impotence fonctionnelle, troubles sphinctériens).
- 1 patient a présenté un syndrome opsonie-myoclonique, soit 7.14% des cas.
- 2 patients ont présenté des douleurs au niveau de diverses localisations, soit 14.28% des cas :
- 1 patient a présenté des douleurs abdominales.
- 1 patient, des douleurs osseuses.
- 1 patient a consulté pour un trouble du transit (diarrhées chroniques), soit 7.14% des cas.
- 1 patient a été diagnostiqué de manière fortuite, soit 7.14% des cas.

4.3. Données de l'examen clinique :

•Signes généraux :

Dans notre série, 21.42% des malades présentaient une altération de l'état général, 28.57% d'entre eux rapportaient la notion de fièvre et 21.42% des patients présentaient un amaigrissement.

Un patient a présenté un syndrome cave supérieur, soit 7.14% des cas.

L'examen général était sans particularités chez le reste des patients.

• **Examen pleuro-pulmonaire :**

Cinq patients ont présenté une atteinte pleuro-pulmonaire, soit 35.71% des cas.

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

- Une dyspnée chez 3 patients.
- Un syndrome d'épanchement liquidien associé à la dyspnée, chez 1 patient.
- Un syndrome de condensation présent chez 2 patients.

L'examen pleuro-pulmonaire était normal chez le reste des patients.

• **Examen neurologique :**

Cinq patients ont présenté des troubles neurologiques, soit 35.71% des cas.

Quatre patients se sont présentés pour un syndrome de compression médullaire, soit 28.57% des cas.

Un patient s'est présenté pour un syndrome opso-myoclonique, soit 7.14% des cas.

Les manifestations initiales de l'atteinte neurologique sont :

- Un déficit moteur chez les 4 patients, soit 28.57% des cas :
 - Siégeant au niveau des 2 membres inférieurs chez tous les patients.
 - Le type du déficit moteur :
- Une paraparésie des membres inférieurs chez 3 patients, soit 21.42% des cas.

- Une paraplégie chez 1 patient, soit 7.14% des cas.
- un syndrome opso-myoclonique chez 1 patient, soit 7.14% des cas.
- Quatre patients ont présenté des anomalies au niveau des réflexes ostéotendineux (ROT), soit 28.57% des cas. Il s'agit de ROT abolis chez 2 patients (14.28%), vifs chez 1 patient (7.14%) et diminués chez un patient (7.14%).
- Les troubles sphinctériens ont été notés chez 1 patient, soit 7.14% des cas, se manifestant par une incontinence urinaire et anale.

L'examen neurologique était normal chez le reste des patients.

•**Examen abdominal** :

- Une sensibilité abdominale à la palpation était présente chez 1 patient, soit 7.14% des cas.
- Une masse abdominale a été palpée chez 1 seul malade, soit 7.14% des cas. Localisée au niveau de l'hypochondre droit, masse fixe dure et indolore.

L'examen abdominal était normal chez le reste des patients.

•**Examen cardio-vasculaire** :

L'examen cardio-vasculaire était normal chez 13 malades ; toutefois on a mis en évidence une turgescence spontanée des veines jugulaires chez un seul patient.

•**Examen des aires ganglionnaires** :

Trois patients (21.42%) ont présenté des adénopathies (ADP) périphériques réparties selon les territoires suivants :

- Axillaire : 1 patient (7.14%).
- Jugulo-carotidien : 1 patient (7.14%).
- Sus-claviculaire droit : 1 patient (7.14%)

• **Examen cutanéomuqueux** :

On a retrouvé chez un patient un emphysème sous-cutané diffus, siégeant au niveau du tronc et de la face.

Des taches hyperchromiques thoraciques ont été retrouvées chez un patient.

• **Examen des organes génitaux externes** :

L'examen des organes génitaux externes était pathologique chez un seul patient objectivant un priapisme.

5. Evaluation paraclinique :

5.1. Diagnostic de confirmation :

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 la biopsie de la masse tumorale chez 12 patients (85.71%) et par analyse de la pièce opératoire après l'exérèse chirurgicale de la masse chez 2 patients (14.28%).

a. Catécholamines urinaires :

Dans notre série, le dosage des catécholamines urinaires n'a été réalisé que chez 6 patients. Les dosages de l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanyl mandélique (VMA) ont été élevés chez 4 patients, soit 28.57% des cas et normaux chez 2 patients, soit 14.28% des cas.

b. Diagnostic histologique :

- Une biopsie échoguidée initiale a été réalisée chez 11 patients, soit 78.57% des cas.
- Un patient a bénéficié d'une cytoponction de la masse tumorale, soit

7.14% des cas.

- Deux patients ont bénéficié d'une biopsie chirurgicale, soit 14.28% des cas.

L'analyse anatomo-pathologique a mis en évidence les types histologiques suivants :

Tableau 2 : Types histologiques des neuroblastomes étudiés

Type histologique	Effectif	Pourcentage
Neuroblastome peu différencié	7	50%
Neuroblastome bien différencié	2	14.28%
Neuroblastome moyennement différencié	1	7.14%
Neuroblastome indifférencié	4	28.57%
Ganglioneurome	3	21.42%

5.2. Bilan d'extension :

a. Radiographie thoracique :

Réalisée chez tous les patients de face. La radiographie thoracique a objectivé des anomalies chez 13 des patients, soit 92.85% des cas. Il s'agit de :

- Une masse médiastinale chez 09 patients (64.68%).
- Une masse pulmonaire chez 03 patients (21.42%).
- Un épanchement pleural de grande abondance chez 1 patient (7.14%).
- Un aspect normal chez 1 patient, soit 7.14% des cas.



Figure 13 : Neuroblastome thoracique para-vertébral gauche

b. L'échographie :

■Thoracique :

Elle a été réalisée chez 92.85% de nos patients (13 cas).

L'aspect échographique exclusif était celui d'une masse tissulaire bien limitée hypoéchogène et hétérogène, 6 localisations à droite, 3 à gauche et 4 médianes.

La présence de calcifications caractéristiques a été retrouvée chez 8 patients, soit 57.14%.

Concernant le volume de la masse tumorale :

La moyenne des diamètres mesurés des tumeurs était de 6 cm.

9 patients soit 64.28% des cas avaient une tumeur dont le diamètre à l'échographie thoracique était inférieur à 6 cm.

4 patients avaient une tumeur dont le diamètre était supérieur à 6 cm.

L'échographie thoracique a notamment permis de mettre en évidence la présence d'adénopathies associées chez 4 patients, soit 28.57%.

●Abdominale :

Dans notre série, elle a été réalisée chez tous les malades (100% des cas), et elle était sans particularités chez 11 patients, soit 78.57%.

- Chez 2 patients, elle a objectivé une extension de la tumeur dans l'espace infra-médiastinal soit 14.28%.
- chez 1 patient, elle a objectivé la présence d'une lésion focale nodulaire hépatique de 7 mm, soit 7.14% des cas.

c. Tomodensitométrie (TDM) :

La TDM thoracique a été réalisée chez tous les patients. Elle a mis en évidence un processus tumoral médiastinal à localisation unique chez 13 patients, et une 2^{ème} localisation pleurale associée chez un patient.

La taille du processus a varié entre 37*23*11 mm (Hauteur*Axe antéro-postérieur*axe transversal) et 110*95*106 mm avec une taille tumorale scannographique moyenne de 70.5*59.4*58.8mm.

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

- La densité tissulaire a été objectivée dans 100% des cas.
- Le rehaussement hétérogène de la tumeur après injection de produit de contraste a été objectivé dans 100% des cas.
- Des calcifications ont été objectivées dans 42.85% des cas.
- La nécrose tissulaire a été objectivée dans 21.42% des cas.
- Présence d'adénopathies a été objectivée dans 21.42% des cas.
- L'extension endocanalaire de la tumeur a été objectivée dans 57.14% des cas.
- La présence d'une lyse costale a été objectivée dans 21.42% des cas.

Tableau 3 : Caractéristiques scannographiques du neuroblastome thoracique dans notre série

Caractéristiques	Effectif	Pourcentage
Densité tissulaire	14	100%
Rehaussement hétérogène	14	100%
Calcifications	06	42.85%
Nécrose tissulaire	03	21.42%
Adénopathies	03	21.42%
Extension endocanalaire	08	57.14%
Lyse costale	03	21.42%

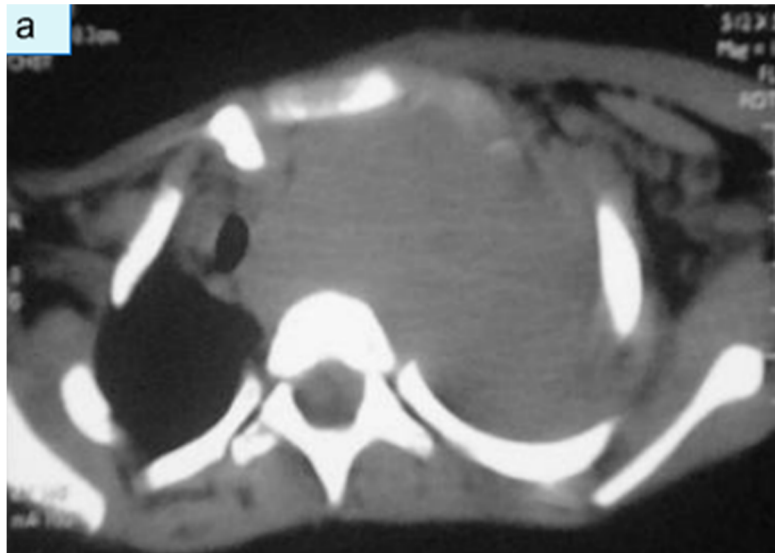


Figure 14 : TDM thoracique c(-) montrant une masse du médiastin supérieur

Image scannographique montrant une masse du médiastin supérieur, de densité tissulaire. Absence de calcifications. Dépassant la ligne médiane.

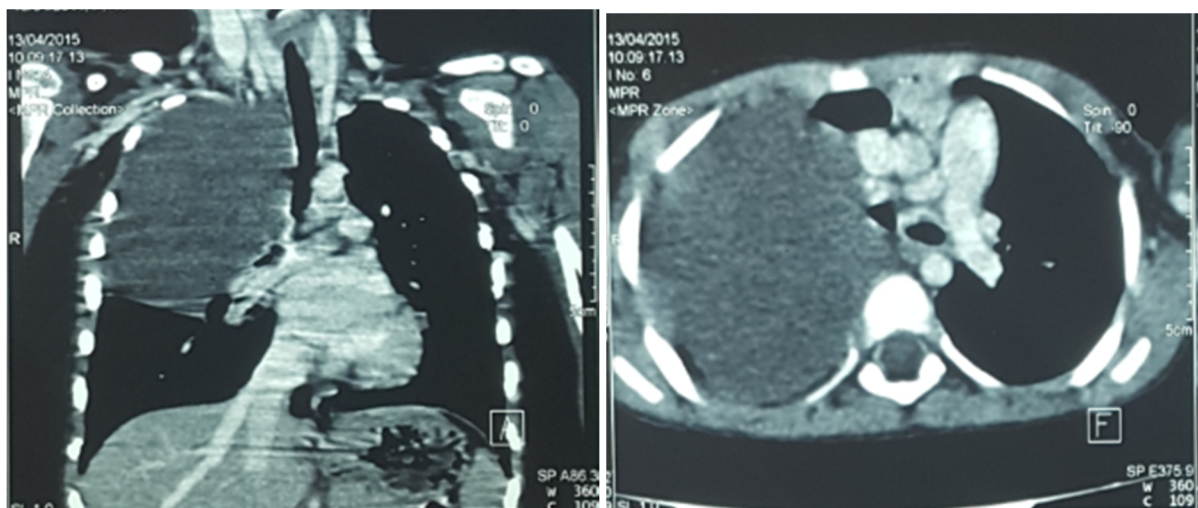


Figure 15: Images scannographiques thoraciques montrant une volumineuse masse médiastinale

Images scannographiques montrant un processus lésionnel du médiastin postérieur, hypodense et renfermant des calcifications périphériques , bien limité . Faiblement rehaussé apres injection de produit de contraste.

d. IRM médullaire :

Une IRM médullaire a été demandée chez 4 patients. Elle a confirmé la localisation de la tumeur et son extension intra-canalaire. Elle a mis en évidence la présence de la souffrance médullaire chez 2 patients.

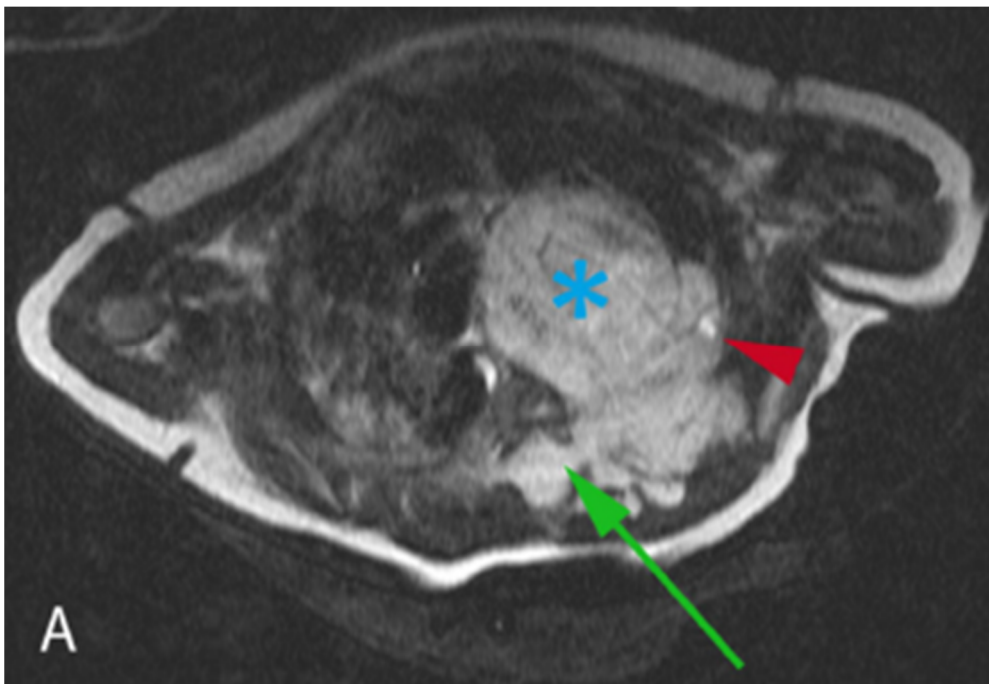


Figure 16 : Image IRM T2 en coupe axiale d'un neuroblastome thoracique

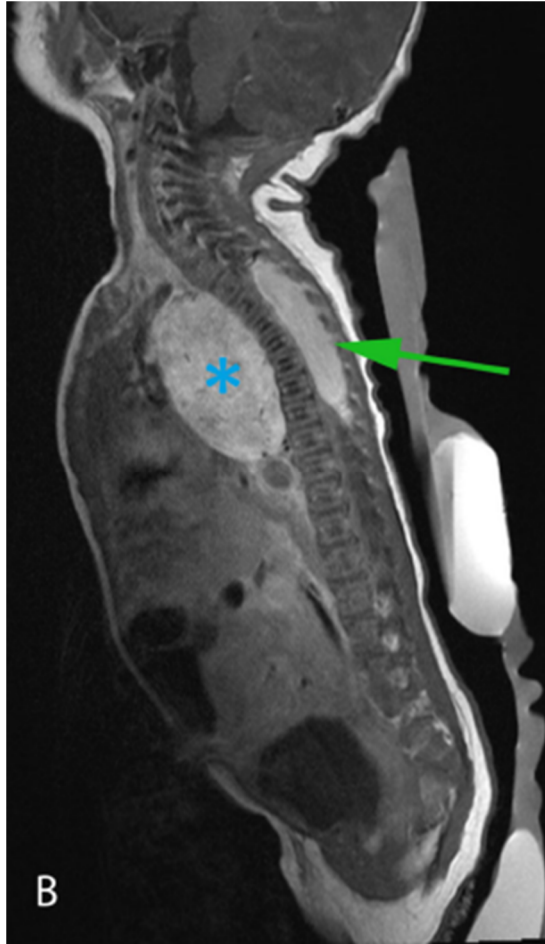


Figure 17 : Image IRM T1 en coupe sagittale après prise de contraste montrant un neuroblastome thoracique

Les images de la masse montrent un rehaussement, T2 lésion rehaussée au niveau du médiastin postérieur gauche (astérisque bleue), avec quelques calcifications (Flèche rouge) et invasion du foramen intervertébral (Flèche verte)

e. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) :

Dans notre série, une TDM TAP a été réalisée chez 6 patients, soit 42.85% des cas. Elle était normale chez 2 patients et a permis chez les autres patients de détecter :

- Une extension endocanalaire, chez 4 patients.
- La présence d'adénopathies chez 5 patients :
 - Sus-claviculaires chez 2 patients.
 - Hilaires chez 2 patients.
 - Jugulo-carotidiennes chez 1 patient.
- La présence de métastases à distance chez 2 patients :
 - Métastase hépatique chez 1 patient.
 - Métastases osseuses chez 1 patient, localisées au niveau des corps vertébraux, têtes et cols fémoraux, et l'aile iliaque droite.

f. Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

Dans notre série, elle n'a été réalisée que chez 4 patients, soit 28.57% des cas.

Le résultat de l'étude avait montré une moelle déchiquetée sans foyer invasif chez 1 patient. Elle était normale chez le reste des patients.

g. Myélogramme :

Le myélogramme a été réalisé chez 13 patients, soit 92.85% des cas.

- 2 patients, soit 14.28% des cas, ont présenté une moelle osseuse avec une infiltration métastatique par des cellules de neuroblastes.
- 11 patients, soit 78.57% des cas, ont présenté une moelle riche avec absence d'infiltration métastatique.

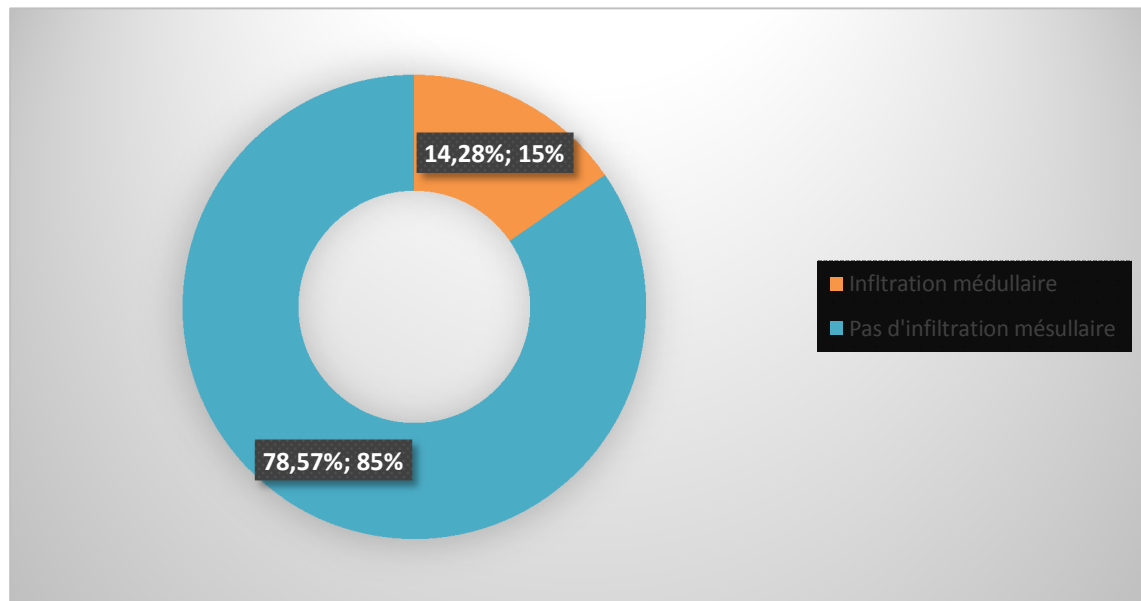


Figure 18 : Répartition des cas selon les données du myélogramme

h. Radiographie du squelette :

La radiographie du squelette a été faite chez 6 patients (42.85% des cas).

Elle a objectivé chez 1 patient, soit 7.14% des cas, une déminéralisation osseuse du bassin. Elle était sans anomalies chez le reste des patients.

i. Scintigraphie osseuse au HMDP Tc 99m :

L'objectif spécifique de la scintigraphie osseuse a été de déceler l'extension métastatique osseuse. Elle a été réalisée chez 8 patients, soit 57.14% des cas. Elle a objectivé :

- La présence de lésions osseuses au niveau costo-vértebral chez 1 patient, et au niveau de la diaphyse fémorale et l'aile iliaque droite chez 1 autre patient.
- La scintigraphie n'a objectivé aucune anomalie chez 06 patients, soit 42.85% des cas.

j. Exploration isotopique :

- Scintigraphie à la MIBG

Dans la présente étude, la scintigraphie à la MIBG, n'a été réalisée que chez 4 patients, soit 28.57% des cas.

Chez 2 patients, soit 14.28% des cas, la scintigraphie à la MIBG n'a révélé aucune anomalie.

Chez 1 patient, elle a objectivé une hyperfixation de l'arc postérieur de la deuxième côte et une hyperfixation au niveau du ganglion sus-claviculaire.

Réalisée chez 1 patient en complément de la scintigraphie au HMPD Tc 99m, elle a confirmé la présence de métastases osseuses au niveau du gril costal, de la diaphyse fémorale et de l'aile iliaque.

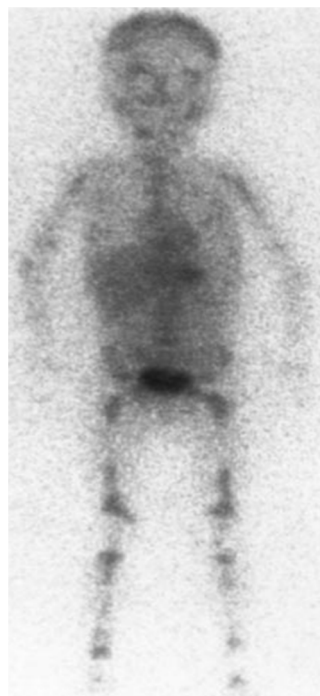


Figure 19 : Scintigraphie MIBG incidence antéro-postérieure.

Neuroblastome stade 4. Fixations squelettiques multifocales.

5.3. Bilan d'évaluation pronostique et pré-thérapeutique :

5.3.1. Facteurs pronostiques :

a. Ferritinémie :

Le dosage de la ferritinémie a été réalisé chez 10 patients soit 71.42% des cas.

Celle-ci a varié entre 10 et 794 ng/ml avec une moyenne de 108.06 ng/ml. Le taux de la ferritinémie a été élevé (≥ 92 ng/ml) chez 5 patients soit 35.71% des cas.

b. Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez 12 patients, soit 85.71%. Celle-ci a varié entre 208 et 919UI/L avec une moyenne de 320.06 UI/L. Le taux de LDH a été élevé (≥ 243 UI/L) chez 08 patients soit 57.14% des cas.

c. Amplification du gène N-MYC :

Dans notre série, l'amplification de l'oncogène NMYC, sous forme de matériel génétique supplémentaire a été recherchée chez 3 patients, soit 21.42% des cas. Le NMYC était non amplifié chez tous ces patients.

d. Autres :

Les autres éléments pronostiques, détermination de la ploïdie tumorale, recherche d'une délétion du bras court du chromosome 1p, analyse du profil génomique n'ont été réalisés chez aucun patient.

5.3.2. Bilan de retentissement :

a. Numération de formule sanguine :

Une NFS était demandée chez tous les patients :

- elle est revenue normale chez 9 patients (64.28% des cas),
- une anémie normochrome normocytaire était retrouvée chez 6 patients (42.85% des cas).
- une hyperleucocytose à prédominance polynucléaire neutrophiles était constatée chez 5 patients (35.71% des cas).

b. Bilan électrolytique :

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

c. Bilan rénal :

Dans notre série, la fonction rénale était normale chez tous les patients.

d. Bilan hépatique :

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

6. Localisation de la tumeur :

6.1. Tumeur primitive :

Au terme des bilans réalisés sus-décrits et des données de la clinique, on déduit le siège de la tumeur primitive comme suit :

Tableau 4 : Sièges de la tumeur primitive chez les patients de notre série

Localisation	Effectif	Pourcentage
Médiastin supérieur	2	14.28%
Médiastin postérieur	10	71.42%
Médiastin postérieur et moyen	2	14.28%

6.2. Métastase :

Dans notre série, 3 cas de patients avec métastases au diagnostic ont été retrouvés, soit 21.42% des cas.

- Métastases médullaires chez 1 patient, soit 7.14 % des cas.
- Métastases médullaires, osseuses et pleurale chez 1 patient, soit 7,14% des cas.
- Métastases osseuses chez 1 patient, soit 7,14% des cas.

6.3. Extension endocanalaire :

8 cas ont présenté une extension endocanalaire ou tumeur neuroblastique dite « en sablier », soit 57.14% des cas.

7. 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.

7.1. Classification INSS :

Selon la classification INSS, nos patients ont été répartis en :

Tableau 5 : Répartition des patients selon la classification de l'INSS

Classification	Nombre de cas	Pourcentage
Stade 1	1	7.14%
Stade 2	3	21.42%
Stade 3	6	42.85%
Stade 4	4	28.57%

7.2. Groupes de risques :

Dans notre série, 4 patients ont été classés en groupe haut risque, soit 28.57%des cas. Neufs patients ont été traités comme risque intermédiaire, soit 64.28% des cas.

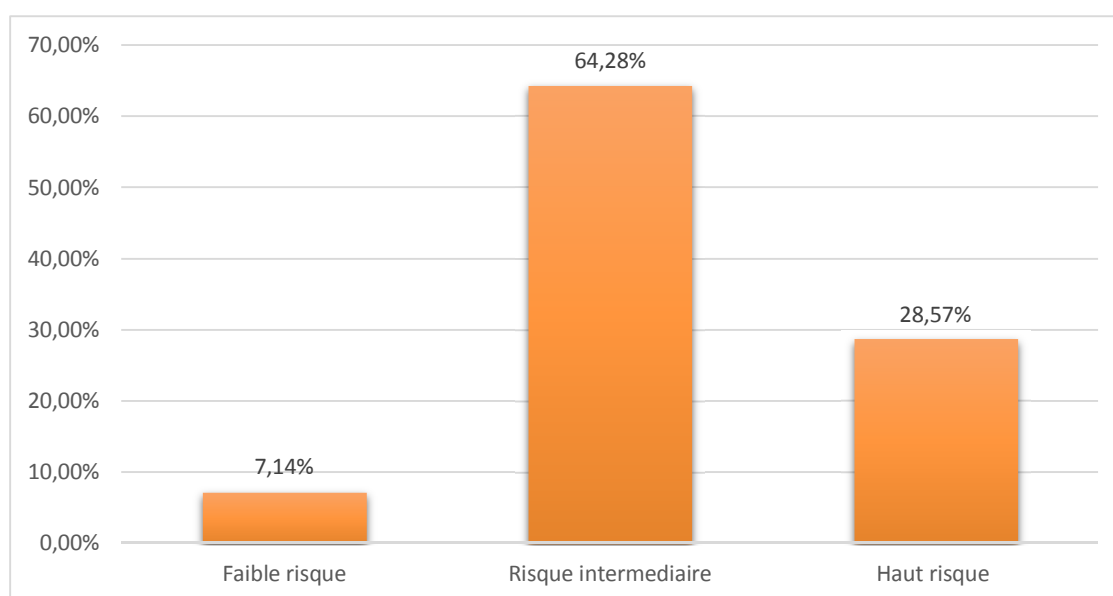


Figure 20 : Répartition des patients selon leur groupe de risque thérapeutique

8. Prise en charge thérapeutique :

8.1. La chirurgie :

Dans la présente série, tous les patients, ont bénéficié d'un traitement chirurgical. L'indication de chimiothérapie néo-adjuvante en premier afin de réduire le volume tumoral a été posée chez 10 patients, soit 71.42% des cas.

L'indication de la chirurgie d'emblée a été posée chez 4 patients, cependant chez 2 patients devant le caractère inextirpable de la tumeur une chimiothérapie a été nécessaire afin de réduire le volume tumoral.

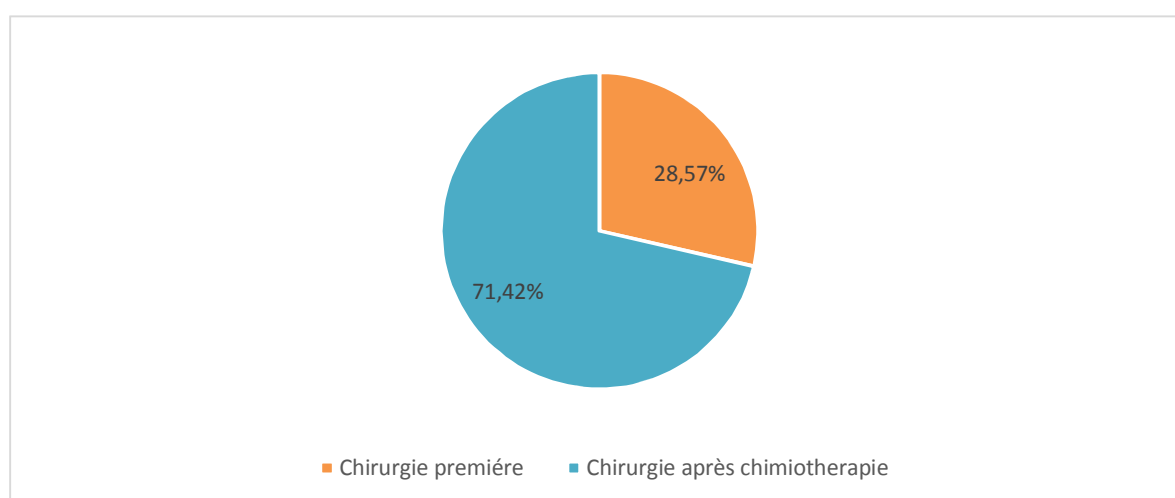


Figure 21 : Répartition des patients selon l'indication de chimiothérapie ou de chirurgie première

a. 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 3 semaines et 2 mois, avec une moyenne de 5 semaines. Il s'agit de :

- 8 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai < 5 semaines après la dernière cure de chimiothérapie, soit 57.14% des cas.
- 4 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical dans un délai de plus de 5 semaines après la dernière cure de chimiothérapie, soit 28.57%.

b. Type de l'exérèse tumorale :

L'exérèse tumorale a été :

Complète chez 11 patients soit 78.57% des cas.

Incomplète chez 3 patients soit 21.42% des cas.

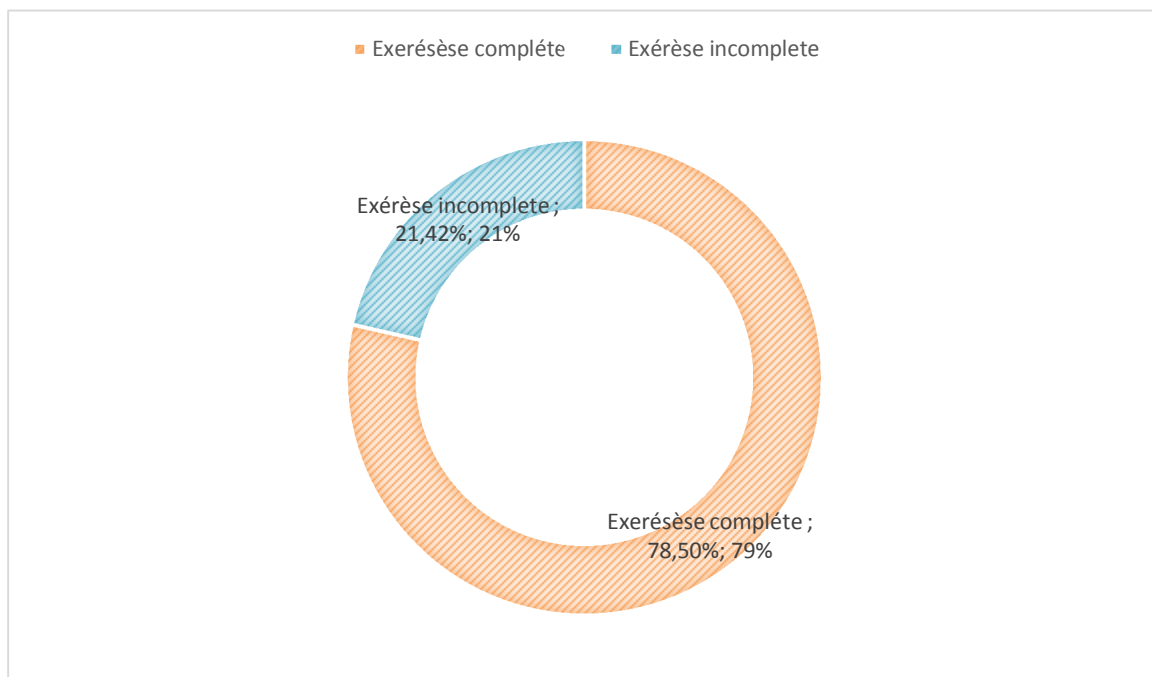


Figure 22 : Répartition des neuroblastomes selon le type d'exérèse chirurgicale.

c. Résultats anatomo-pathologiques postopératoires :

L'analyse anatomo-pathologique de la pièce opératoire a mis en évidence :

Tableau 6 : Résultats histologiques des pièces opératoires

Type histologique	Effectif	Pourcentage
Neuroblastome peu différencié	2	14.28%
Neuroblastome moyennement différencié	1	7.14%
Neuroblastome bien différencié	2	14.28%
Neuroblastome en voie de différenciation	3	21.42%
Neuroblastome indifférencié	1	7.14%
Ganglioneuroblastome mélangé	1	7.14%
Ganglioneurome	3	21.42%
Non précisé	1	7.14%

8.2. Chimiothérapie néo-adjuvante :

La chimiothérapie néo-adjuvante a été administrée chez 12 patients soit 85.71% des cas. 2 patients, soit 14.28% des cas, ont été bénéficié d'une exérèse chirurgicale d'emblée.

- 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

- 9 patients, soit 64.28 % des cas, ont été traités par le protocole SMOP-NBL1 alternant : CADO/CARBO-VP16. Chacun des patients a reçu 2 cycles de traitement. A noter que 4 de ces patients avaient reçu de l'Endoxan en premier a raison de 10 mg/kg/j pendant 7j et des corticoïdes (solumédrol 2mg/kg/j) pendant 5j.

- Tous les patients ayant un neuroblastome haut risque 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 4 patients, soit 28.57% des cas.

8.3. Chimiothérapie adjuvante :

Parmi les patients qui ont bénéficié du traitement chirurgical, la chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 10 patients, soit 71.42% des cas. Trois patients, soit 21.42% des cas, ont été mis sous traitement palliatif.

- 6 patients, soit 42.85 % des cas, ont été traités par le protocole SMOP NBL1 alternant des cures : CADO/CARBO-VP16. les 6 patients ont reçu 4 cures chacun.

- 4 patients, soit 28.57% des cas, ont été traités selon le protocole HR-NBL-MA-2010. A noter, l'addition de 4 cures (Ci/VP, VCA, I/VP, Ca/VP) chez 1 patient.

• Toxicité de la chimiothérapie :

Les manifestations toxiques de la chimiothérapie ont été dominées par l'installation d'une neutropénie fébrile.

- Une neutropénie fébrile a été notée chez 11 patients, soit 78.57% des cas.
- Une anémie a été notée chez 12 patients, soit 85.71% des cas.
- Une infection respiratoire a été notée chez 6 patients, soit 42.85% des cas.
- Une mucite a été observée chez 6 patients, soit 42.85% des cas.
- Un syndrome hémorragique a été noté chez 2 patients, soit 14.28% des cas.
- Une pancytopenie a été notée chez 2 patients, soit 14.28% des cas.
- Une thrombopénie a été notée chez 2 patients, soit 14.28% des cas.
- Des troubles de transit (diarrhées, constipation) ont été notés chez 11 patients, soit 78.57% des cas.

- Une lymphangite de l'avant-bras a été notée chez 1 patient, soit 7.14% des cas.

8.4. Chimiothérapie haute dose et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Dans notre série, l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques a été réalisée chez 2 patients, soit 14.28% des cas. Ils ont reçu auparavant (selon le protocole HR-NBL-MA-2010) une chimiothérapie à haute dose à base de l'association Busilvex- Melphalan pendant six jours suivie à J8 d'une réinjection des cellules souches hématopoïétiques. La cytophérèse a été réalisée chez les 2 patients, dans le cadre de la préparation à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

8.5. Radiothérapie :

Dans cette série, 2 patients, chez qui a été réalisée une auto-greffe des cellules souches hématopoïétiques ont bénéficié d'une radiothérapie externe post-greffe a dose de 21.6 gray (1.8gy/ séance) en 12 séances.

8.6. Chimiothérapie palliative :

Le recours à la chimiothérapie palliative s'est avéré nécessaire chez 3 patients, soit, 21.42% des cas .Elle a été à base d'Endoxan 10 mg/kg/jour une semaine sur deux.

8.7. Acide 13 cis-rétinoïque :

L'acide 13 cis-rétinoïque a été administré chez 2 patients atteints de neuroblastome haut risque, soit 14.28% des cas.

9. Evolution :

L'évolution des malades, était marquée par :

- La rémission complète chez 6 patients (42.85% des cas)
- La persistance de la tumeur chez 1 patient (7.14% des cas)
- L'aggravation, notamment l'augmentation du volume tumorale ou l'apparition de métastases à distance chez 4 patients, soit 28.57%.
- La récurrence tumorale chez 2 patients (14.28% des cas).
- Le décès de 3 patients (21.42% des cas).
- . 4 patients perdus de vue, soit 28.57%.

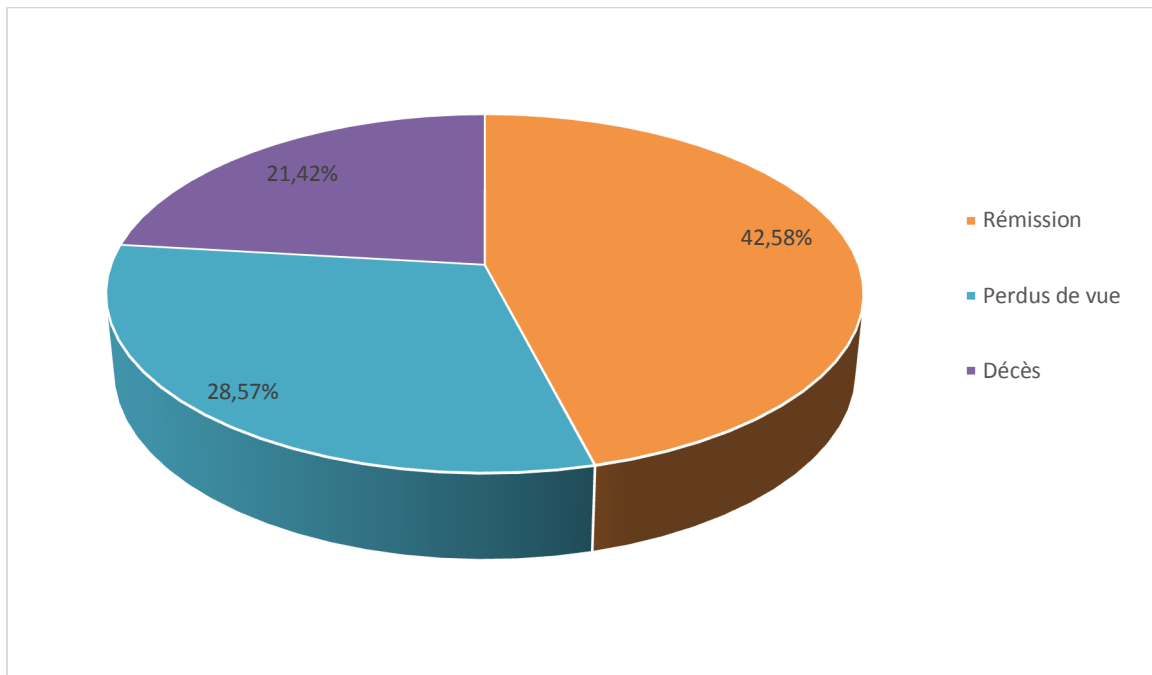


Figure 23 : Répartition des patients selon leur évolution

10. Observations :

Age	Sexe	Origine	Localisation	Histologie	Traitement et évolution	Statut actuel
3 ans 1/2	F	Ouazzane	Médiastino-pulmonaire avec extension endocanalaire	Neuroblastome bien différencié avec plages de maturation ganglionnaire	-Endoxan 7j 100/j -Chimiothérapie néo-adjuvante : 2 cycles CADO/CARBO –VP16 -Chirurgie : exérèse chirurgicale totale sans complications, limites d'exérèse pathologiques. - 2 cycles chimiothérapie post-opératoire (Perdu de vue 1 an) -Rechute : localisation cervico-médiastinale droite -Cure co/21j -Endoxan 2 cp /j -Apparition d'un syndrome Claude Bernard Horner -Persistance processus cervico médiastinal	Rechute Perdu de vue (PDV)
2 ans	F	Khribga	Médiastin moyen et postérieur	Neuroblastome peu différencié et nécrosé a 50%	-Endoxan 10 mg/kg et solumédrol et vincristine -Chimiothérapie néo-adjuvante : 2 cycles CADO/CARBO-VP16 -Chirurgie : Résection macroscopique totale, limites chirurgicales atteintes. -Chimio post op 2 cycles CADO/CARBO-VP16 -Contrôle TDM post op : même aspect qu'en pré op : apparition d'un 2eme processus cote droit -Chimio palliative vp16 :100 mg/m ² /21 j * 3cures	PDV
2ans	F	Temara	Processus médiastinal postérieur gauche	Neuroblastome différenciant a histologie favorable	-Chirurgie première : résection complète -Chimio post opératoire 2 cycles CADO/CARBO-VP16	Rémission sous surveillance
6ans	M	Rabat	Neuroblastome paravertébrale au niveau de la gouttière costo-vertébrale droite	-Biopsie : neuroblastome -Sur la pièce opératoire : petit résidu de 2mm	-Chimiothérapie préopératoire : 2 cycles CADO/VP16 – CARBO -Exérèse chirurgicale totale, limites de résection saines. -Chimio tt adjuvante : 2 cycles CADO/CARBO-VP16 -Déclaré en rémission complète	Décès

					-1 an après suivi en consultation : Récidive local et métastases pulmonaires bilatérales. -Cure VAC + cure VCR.	
1an 1/2	F	El Youssoufia	Neuroblastome du médiastin post (infra médiastinal) avec extension endocanalaire	Nb peu différencié nécrosé a 30%. Histologie de mauvais pronostic.	-5 cures d'induction selon le protocole HR-NBL-MA 2010 -Pas de régression de la tumeur sous chimiot au contraire augmentation du volume tumoral. -Addition de 2 cures CADO -Chirurgie : Résection de plus de 90% de la masse -Chimiothérapie post-opératoire : 2 cycles CADO/CARBO-VP16 -Progression de la masse -Endoxan iv pendant 7j+ solumédrol injectable -Sortie sous Endoxan vo 1sem/2	PDV
2ans	M	Rabat	NB médiastinal droit avec extension endocanalaire	Nb moyennement différencié	-Endoxan 10mg/kg/j 7 j -Solumedrol 2mg/kg * 5j -Chimiothérapie néoadjuvante : 2 cycles CADO/CARBO-VP16 -Disparition de la paraparésie et réduction du volume tumoral de 30% -Chirurgie : Exérèse de 100% de la masse, limites pathologiques sur le versant postérieur et inferieur -Chimiot adjuvante : 2 cycles CADO/CARBO-VP16	Rémission sous surveillance
5ans	F	Rabat	Processus de la gouttière costo-vertébrale droite	Ganglioneurome	-chimiot néo adjuvante selon protocole SMOP – NBL 1 -Resection complete	PDV
2ans	F	Rabat	NB de la gouttière costo vertébrale gauche	NB bien différencié	-Chirurgie 1ere : Resection complete -Chimiot 2 cycles CADO/CARBO-VP16	Rémission sous surveillance
4ans	F	Tetouan	Médiastin postérieur gauche en sablier avec extension endocanalaire	Ganglioneuroblastome mélangé	-Cure Co +corticoïdes -Chimiot néo-adjuvante :2 cycles CADO/CARO-VP16 -Réduction du volume tumoral de 20% -Abandon de traitement pendant 3 ans -Traitement selon le protocole HR-NBL-MA 2010 -Résection partielle de la masse (50%)	Rémission sous surveillance

					-Chimiothérapie post-opératoire : 2 cycles VP16-CARBO -2 ème intervention chirurgicale : résection macroscopique complète avec limites d'exérèse en zone pathologique - Persistance du déficit moteur	
8ans	M	Séfrou	Processus médiastinal post avec extension endocanalaire Avec métastases osseuses et ADP sus-claviculaire	Nb a stroma pauvre en voie de différenciation (différenciant)	-Chimiothérapie selon le protocole HR-NBL-MA 2010 -Cytaphérèse : recueil cellules souches -Chirurgie : trouve un résidu et de la fibrose post chimiot -Régression de la masse a 55% - Puis découverte d'une progression : Rajout de VP16-CISPLAT (2 cures) -2ème chirurgie : Exérèse masse apicale et d'une ADP rétro-claviculaire -Chimiothérapie haute dose (Busilvex Melphalan) et Autogreffe des cellules souches hématopoïétiques. -Radiothérapie externe 216 gy en 12 séances - 3 cycles acides rétinoïques -Survenue d'une paralysie des 2 membres inférieurs. -Rechute : masse cervico-thoracique avec métastases pulmonaires droites, médiastinales, abdominales et au niveau du muscle psoas.	Décès
4ans	F	Safi	Processus du médiastin post comblant les gouttières costo-vértebrales droites	Ganglioneurome, histologie favorable	-Chirurgie première : inopérable, réalisation de biopsie -Chimiothérapie : Cures : Carbo –vp16 ; carbo – cyclo doxo ; cyclo-vp16 - Puis carbo –vp16-doxo - Réduction du volume de la masse de 48% -Chirurgie : résection totale et de 3 ganglions sympathiques	Rémission sous surveillance
3ans 1/2	F	Rabat	NB médiastinal postérieur costo-diaphragmatique avec extension endocanalaire et	Ganglioneuroblastome	-Chimiothérapie selon le protocole HR-NBL-MA 2010 : 5 cures d'induction -Régression de 60% et quasi-totalité de l'extension endocanalaire et thoracique -1ere chirurgie : simple biopsie du résidu nécrotique	Décès

			probable localisation secondaire pleurale homolatérale et métastases médullaires et osseuse		-Cytapherese -Addition de 4 cures de chimiothérapie (4 premières d'induction) -Persistance de la masse -2 cures VP16-CARBO -intensification chimiothérapie haute dose (Busilvex Melphalan) -Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques -Persistance du processus au niveau de la gouttière -2eme chirurgie : prélèvement de fragment -Radiothérapie externe 21.6gy en 12 séances -Traitement par l'acide rétinoïque - Progression du processus avec ADP hilare droite et sus claviculaire et multiple nodules pulmonaires : rechute locale avec métastases -cure vp16-carbo	
1an 1/2	F	Oujda	Nb cervico médiastinal droit	Nb maturant nécrosé a 90%	-chirurgie 1ere : tumeur profonde exérèse complète impossible -Chimiothérapie : 2 cycles CABO/CARBO et Immunoglobulines. - Réduction de la tumeur -Chirurgie : exérèse complète, limites en zones remanies -1 cure CADO post-opératoire	PDV
5ans	F	Temara	Processus du médiastin antero-sup gauche	Ganglioneurome mature adhérent a la plèvre viscérale	- NB cervico médiastinal avec métastases osseuses stade 4 opéré en 2010 avec résidu tumoral stable, a reçu 4 cycles de CADO/CARBO-VP16 au total -suivi en consultation de 2013 – 2017 - Récidive avec augmentation de 59% du volume de la tumeur -Endoxan 10mg/kg/j 1sem/2 -chirurgie : curage ganglionnaire et ablation d'une ADP para carotidienne - extraction de 90% de la tumeur médiastinale	Sous surveillance



Discussion



1. Épidémiologie :

1.1. 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 [13] [14]. La fréquence du neuroblastome dans les pays développés est relativement 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 [15] [16] [17]. 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 [18].

Au Maroc, Le neuroblastome vient après le lymphome et le néphroblastome [19]. Il représente près de 8% de l'activité de l'Unité d'Hémo-Oncologie pédiatrique de Rabat [18].

Durant notre période d'étude, l'hôpital d'enfant de Rabat a admis 167 nouveaux cas de neuroblastome. Ainsi, la fréquence du neuroblastome thoracique dans notre étude estimée à 8.38% est inférieure aux fréquences retrouvées dans la littérature.

Tableau 7 : Comparaison de la fréquence du neuroblastome thoracique par rapport à d'autres séries

Auteur	Nombre total de neuroblastome	Nombre de neuroblastome thoracique
Horiuchi et Al. 1987-1997 (10 ans) [20]	102	20 (19.6%)
Goon et Al. 1952-81 (30 ans) [21]	187	27 (14.4%)
Kinnier Wilson, Draper, le Britain 1962-1967 (5 ans)[22]	487	58 (11.9%)
Malek et Al. 1997-2007 (10 ans) [23]	149	36 (24%)
Notre étude 2011-2017 (7 ans)	167	14 (8.3%)

1.2.L'Age :

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 12 mois ont une forte incidence du neuroblastome toutes localisations confondues [22]. Dans l'étude réalisée par Demir et Al.[24], l'âge initial de diagnostic variait entre 0.03 et 14 ans avec une moyenne de 25 mois, 28.7% avaient moins de 12 mois au diagnostic.

Les études menées au Danemark par H. Schroeder et al, et en Egypte par Al-Tonbary et Al, ont rapporté respectivement un âge moyen de diagnostic de 27 et de 30 mois [25],[26]. Toutefois, dans la série d'Al-Tonbary et Al, l'âge de la majorité des patients au moment de diagnostic a été supérieur à 12 mois (75,8%) [26].

Dans notre expérience, l'âge moyen de diagnostic était de 3.5 ans. L'âge de la majorité des patients au moment du diagnostic se situait entre 2 ans et 5 ans (71.42%), avec 14.28% de patients âgés entre 1 et 2 ans. 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.

1.3.Le sexe :

Différentes études ont rapporté une prédominance masculine du neuroblastome (sex-ratio variant entre 1,2 et 1,7) [22] [21], tandis qu'en Afrique du sud, une prédominance féminine marginale a été identifiée (Sex-ratio : 0,9) [27].

Dans notre étude, on note une large prédominance féminine chez nos patients avec un sexe ratio de 0.27.

2. Dépistage du neuroblastome :

Développé dès les années 1970 au Japon, avec au 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 [28] [29].

3. Présentation clinique :

3.1.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 [30], [27],[31]. Dans notre expérience, le délai moyen d'évolution avant la consultation a été de 1.7 mois.

3.2.Symptomatologie clinique :

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.

Cette tumeur touchant le lignage sympathico-adrénergique peut se développer tout le long de la chaîne nerveuse sympathique.

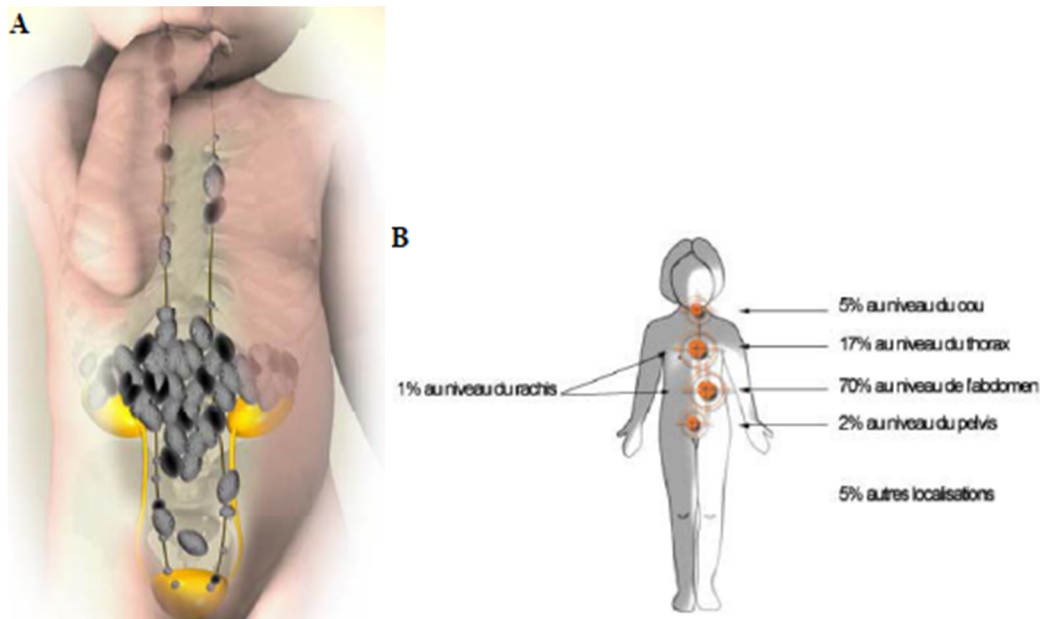


Figure 24 : Localisations du neuroblastome.

A. Les tumeurs neuroblastiques se localisent dans les différentes structures du système nerveux sympathique, incluant la médullaire de la glande surrénale, les ganglions et para-ganglions sympathiques.

B. Fréquence de localisation du neuroblastome.

Développés aux dépens des chaînes sympathiques dorsales, les neuroblastomes thoraciques peuvent occuper la gouttière paravertébrale et présentent assez souvent des prolongements intracanaux. Les signes cliniques sont peu spécifiques et souvent tardifs, à type de toux, de douleurs thoraciques, amenant à prescrire une radiographie standard du thorax et à découvrir parfois des tumeurs déjà très volumineuses. [31]

Ainsi, les neuroblastomes thoraciques sont le plus souvent découverts de façon fortuite sur une radiographie du thorax, ou bien en plus des manifestations respiratoires, par compression trachéale ou œsophagienne, par des douleurs radiculaires ou bien un syndrome de Claude Bernard-Horner. [32]

On note que dans notre série 35.71% des patients ont présenté initialement des manifestations respiratoires. Et que seulement un seul cas a été découvert de façon fortuite après la réalisation d'une radiographie du thorax.

Une néoplasie para-rachidienne à développement intra-rachidien dite « en sablier » peut provoquer une compression médullaire, à n'importe quel niveau. 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.[33]

On note que dans notre série de cas, sur 14 neuroblastomes thoraciques on a retrouvé 4 cas, soit 28.57% de tumeurs en sablier qui se sont manifestées par un syndrome de compression médullaire.

L'étude réalisée par Suita et al [34] portant sur les caractères des tumeurs médiastinales, rapporte que 48% des sujets n'avaient pas de symptômes alors que chez 5 des 84 cas (5.95%) un syndrome de compression médullaire a été retrouvé. L'étude d'Adams et AL [35] rapporte que entre 96 patients porteurs de tumeurs thoraciques, 49% ne rapportaient pas de symptômes, alors que 9 patients (9.37%) avaient une paralysie due à la compression médullaire.

Les valeurs retrouvées dans notre série sont plus élevées que celles retrouvées dans la littérature. Ceci pourrait suggérer que le diagnostic chez nos patients avait lieu à un stade plus avancé ou que c'était des cas de tumeurs plus invasives.

Les symptômes liés aux métastases sont souvent révélateurs (plus de 50 % des neuroblastomes sont d'emblée métastatiques). Les sites les plus souvent atteints sont la moelle osseuse, l'os, le foie et les ganglions lymphatiques. Et moins souvent, les poumons et le système nerveux central.[36]

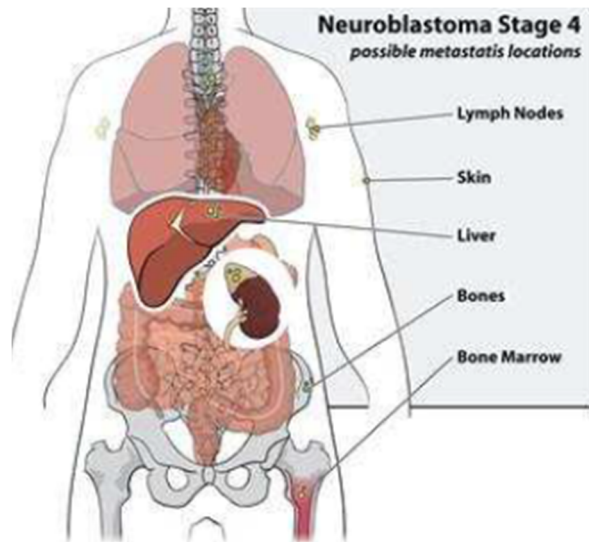


Figure 25 : Les sites de métastases des NB.

Les NB développent des métastases de manière préférentielle dans la moelle osseuse, l'os, le foie, la peau et les ganglions lymphatiques.

La symptomatologie peut aussi être en rapport avec des syndromes paranéoplasiques. Le syndrome opsono-myoclonique ou syndrome de Kinsbourne (associé dans 50% des cas à un neuroblastome) correspondant à une ataxie, des myoclonies aux mouvements volontaires et des secousses oculaires. [32][37]

Dans notre étude nous avons noté un cas qui s'est manifesté par un syndrome opsono-myoclonique.

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 [38]. Une diarrhée liquidienne a été rapportée dans 5 à 9,1% des cas [26][39] selon certaines études.

Dans notre étude, la diarrhée liquidienne a été un signe d'appel clinique dans 7.14% des cas.

Des situations d'hypertension artérielle avec des accès de pâleur et de sueurs peuvent se voir par compression d'une artère rénale ou une sécrétion exagérée de catécholamine.

4. Examens paraclinique :

4.1. Marqueurs biologiques :

4.1.1. Les catécholamines urinaires :

Les catécholamines urinaires caractéristiques du neuroblastome sont le VMA, l'HVA et la dopamine. Leur excrétion urinaire est physiologique. C'est l'élévation de leur excrétion qui est considérée comme pathologique. Leur excrétion suit un rythme nycthéméral. Leur dosage doit être fait sur un prélèvement d'urines de 24 heures et rapporté à la créatinine urinaire du même prélèvement.

Il existe des facteurs d'augmentation non spécifiques exogènes (bananes, neuroleptiques) et endogènes (stress). En cas de doute un nouveau dosage après un régime d'exclusion de 3 jours est nécessaire.

Cet examen est systématique devant toute masse abdominale chez l'enfant et toute suspicion de neuroblastome. Il permet le diagnostic de neuroblastome avec une sensibilité de 90% et une spécificité proche de 100%. [40]

Ces dosages ont une valeur pronostique :

- Plus la masse tumorale est importante plus ils sont élevés.
- Leur normalisation est de bon pronostic.
- Le rapport VMA/HVA initial $> 1,5$ est de bon pronostic.

Dans notre expérience le taux des catécholamines urinaires a été élevé dans 28.57% des cas.

Environ 5 à 10% des tumeurs ne produisent pas de catécholamines. Pour ces lésions, un panel de colorations immunohistochimiques démontrant la présence de neurofilaments, de synaptophysine, de Gap-4 γ , d'énolases spécifique des neurones peuvent différencier les NB des autres tumeurs « à petites cellules rondes bleues » retrouvées chez les enfants.[37]

4.1.2. La 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 élevé est probablement lié de façon significative à une extension locorégionale ou métastatique de la tumeur neuroblastique. [41]

Dans notre étude, le taux de ferritinémie a été élevé dans 35.71% 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 [41], [42].

4.1.3. Lactate déshydrogénase :

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. 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. [43]

Dans notre étude le taux de la LDH a été élevé dans 57.14% 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. [42][44]

4.1.4. Neuron specific enolase :

Le neuron specific enolase (NSE) appartient à la famille des émolases, enzymes de la glycolyse. Son intérêt n'est pas tant diagnostique, puisque l'on retrouve une élévation de la NSE dans d'autres tumeurs solides [45], que pronostique car son taux est corrélé au stade et à un impact négatif sur la survie [46] [47].

Le NSE n'a été dosée chez aucun de nos patients.

4.1.5. Vasoactive intestinal peptid (VIP) :

Ce polypeptide de la famille des sécrétines est parfois responsable des troubles diarrhéiques sévères accompagnants 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 carcinoïdes.[43]

Dans notre série, elle n'a pas été dosée.

4.1.6. Les gangliosides :

Ce sont des glycopeptides membranaires existants dans certaines cellules [47]. Leur détection dans le neuroblastome peut avoir un intérêt pronostique et thérapeutique avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-GD2 [48].

4.2. Imagerie :

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.

4.2.1. Radiologie conventionnelle :

a. Radiographie de thorax :

Les radiographies de thorax réalisées pour des signes respiratoires aspécifiques peuvent révéler des neuroblastomes thoraciques. La tumeur apparaît sous forme d'une opacité arrondie paravertébrale se raccordant par un angle obtus avec le rachis.

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.

La radiographie thoracique a objectivé une localisation médiastinale postérieure du neuroblastome dans 98,4 à 100% des cas selon les séries.[49] ,[50], [51].

Dans notre expérience, cet examen a mis en évidence la présence de masses médiastinales ou pulmonaires chez 86.1% des cas.

Par ailleurs, cet examen peut également s'avérer utile dans la détection des anomalies vertébrales.[52],[53]

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.

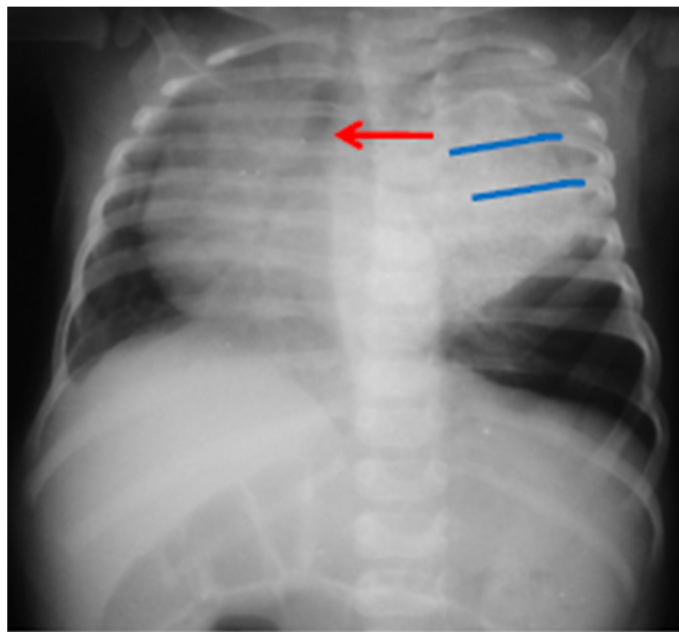


Figure 26 : Radiographie du thorax

Masse médiastinale responsable d'élargissement des espaces intercostaux (traits en bleu) ; masse du médiastin postérieur siège de calcifications, refoulant la trachée et l'opacité cardiaque (flèche rouge)

b. Radiographie 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 [54].

Les métastases osseuses ont été identifiées dans 7,4 à 67,4% des cas selon les séries [49] [54]. Dans notre étude, la radiographie du squelette a soulevé une anomalie dans 7.14% des cas. Elle n'a pas été demandée systématiquement car la majorité des patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse.

4.2.2. L'échographie thoracique

L'échographie est un outil de valeur dans l'exploration de la région thoracique chez l'enfant. Elle joue un rôle important, quoique secondaire, dans l'évaluation des masses médiastinales. Même si la visualisation du médiastin postérieur et des structures hilaires par l'échographie est limitée par les structures anatomiques adjacentes, les structures, normales et anormales du médiastin antérieur et moyen sont le plus souvent bien délimitées. Elle garde une place particulièrement importante, notamment chez les enfants présentant une détresse respiratoire sévère limitant leur capacité à coopérer pour la réalisation d'une TDM ou une IRM. L'échographie thoracique, réalisée chez un enfant dans une position adaptée permet la confirmation de la présence d'une masse, l'évaluation des structures vasculaires adjacentes et même de guider une biopsie. [55]

A l'échographie, les neuroblastomes et les ganglioneuroblastomes apparaissent comme des masses hétérogènes. Des plages anéchogènes peuvent exister au sein de la tumeur, correspondant à une hémorragie ou à une nécrose. Les calcifications sont fréquentes et apparaissent en images focales échogènes ou diffuses hyperéchogènes plus ou moins atténuantes. [61]

Mais selon l'étude de Coley [56], malgré la présence de calcifications, l'aspect échographique de ces tumeurs est non spécifique. L'extension à travers les trous de conjugaison des neuroblastomes thoraciques peut être démontrée à l'échographie. [65]

Dans notre série, l'échographie thoracique a été réalisée dans 92.85% des cas. L'aspect échographique exclusif était celui d'une masse tissulaire bien limitée hypoéchogène et hétérogène. La présence de calcifications caractéristiques a été retrouvée dans 57.14%.

4.2.3. Tomodensitométrie (TDM) :

Elle est utilisée pour l'exploration de la tumeur primitive et des éventuelles extensions osseuses et épidurales cranio-orbitaires. L'acquisition hélicoïdale permet d'obtenir une opacification vasculaire de bonne qualité et d'excellentes reconstructions dans les plans verticaux. Des coupes de 5 à 6 mm sont recommandées. Une opacification digestive haute est indispensable dans les explorations abdomino-pelviennes. Une première étude sans injection est nécessaire pour identifier les calcifications tumorales. Les explorations du crâne nécessitent une injection pour rehausser les extensions épidurales. L'étude de l'os proprement dit nécessite des coupes fines (1 à 2 mm) en haute résolution avec un filtre dur. [57]

Les NB se présentent comme des masses de densité tissulaire, contenant des calcifications fines et irrégulières dans 80% des cas [58], faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies loco-régionales.

Dans notre série, la densité tissulaire a été observée dans 100 % des cas, avec rehaussement hétérogène après injection de produit de contraste, par contre nous avons noté la présence de calcifications dans seulement 42.85% des cas, ce qui est inférieur par rapport aux données rapportées dans la littérature.

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des anomalies objectivées par la TDM en rapport avec un neuroblastome dans différentes études.

	Densité tissulaire	Calcifications	Prise de contraste hétérogène	Nécrose	Atteinte ganglionnaire	Extension Endocanalaire
S Sedrati [59] (Nb thoraciques)	100%	64.7%	88.2%	82.3%	5.8%	-
J Zourk [60]	100%	90%	100%	67%	67%	-
Notre étude	100%	42.85%	100%	21.42%	21.42%	57.14%

Les atteintes métastatiques du crâne sont variées et doivent être connues : ostéolyse hétérogène des os de la base ou de la voûte, masses tissulaires sous-périostées le long de la paroi externe des orbites et prises de contraste rétro-orbitaires entraînant une exophtalmie (traduction radiologique du syndrome de Hutchinson), prises de contraste épidurales prédominant le long des sutures ou sur le toit des orbites. [57]

La TDM a joué pendant longtemps un rôle fondamental dans l'évaluation des patients chez qui on suspectait un neuroblastome. Cet examen est utile pour définir l'extension de la tumeur primitive et pour détecter des adénopathies locales ou à distance, éléments importants pour la chirurgie et la stadification. Ainsi, une TDM du site primaire et des régions adjacentes est obligatoire – par exemple, abdomen, thorax ou région cervicale pour une masse thoracique. [62]

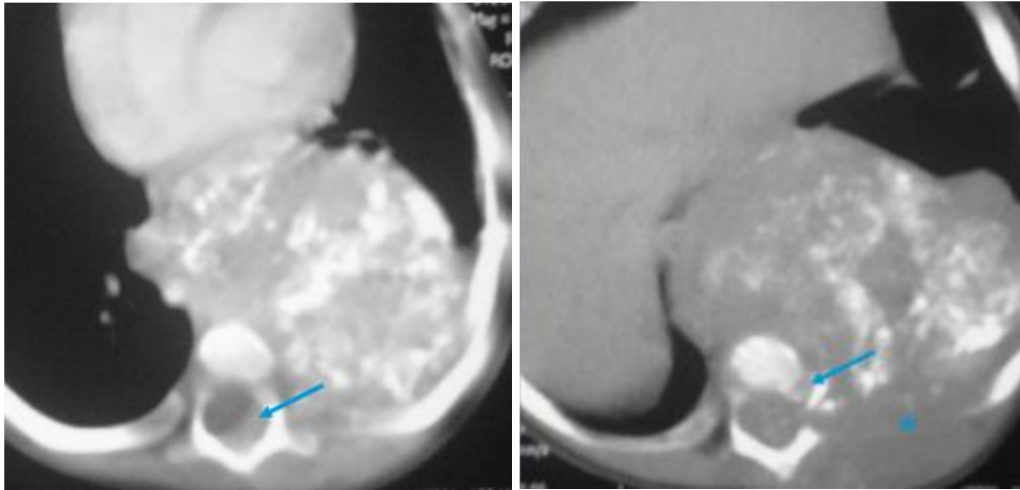


Figure 27 : Images scannographiques d'un neuroblastome médiastinal postérieur avec calcifications floconneuses, englobement Aortique, lyse vertébrale et extension endocanalaire

4.2.4. Imagerie par résonnance magnétique (IRM) :

À l'étage thoracique, l'IRM apparaît comme la technique la plus performante pour évaluer les rapports anatomiques entre la tumeur, la graisse foraminale, et le cordon médullaire. Plusieurs éléments sont recherchés : un dépassement de la ligne médiane, une extension cervicale ou abdominale, l'existence d'un prolongement intrarachidien, le retentissement sur les voies aériennes, les rapports avec la plèvre, la paroi, les piliers du diaphragme, l'existence d'adénopathies médiastinales, les rapports avec les vaisseaux, les hiles pulmonaires, les branches du plexus brachial pour les NB supérieurs.

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 préopératoire non invasive des rapports vasculaires.[63]

L'IRM est aussi performante que la TDM pour la visualisation de la tumeur primitive et de ses rapports vasculaires. Mais elle présente un avantage par rapport à la TDM pour l'évaluation de l'extension épidurale, pour l'identification des lésions intra-hépatiques et la détermination de leur caractère bénin ou métastatique et également pour la détection de l'invasion de la moelle osseuse, sans oublier la définition de l'extension de la destruction de la corticale osseuse.

L'IRM est particulièrement utile pour l'évaluation d'une image de fixation à la MIBG au niveau osseux ou dans des tissus mous lors de la surveillance.

L'IRM ne nécessite pas l'utilisation de produits de contrastes oraux, et l'absence des irradiations ionisantes représentent des avantages majeurs chez les enfants.

Les inconvénients sont la définition non satisfaisante des petits ganglions lymphatiques (<13mm), les faux-positifs de l'atteinte de la moelle osseuse après arrêt du traitement chez les patients en rémission complète, l'interprétation incertaine concernant les os irradiés et le temps d'irradiation relativement prolongé.

Cependant, l'IRM est meilleure que la TDM pour le suivi post-thérapeutique des neuroblastomes para-vertébraux et médians (cervicaux, thoraciques et rétro péritonéaux non surrenaliens), surtout chez les patients à faible risque ou risque intermédiaire dont la prise en charge n'inclut pas systématiquement la radiothérapie. [65]

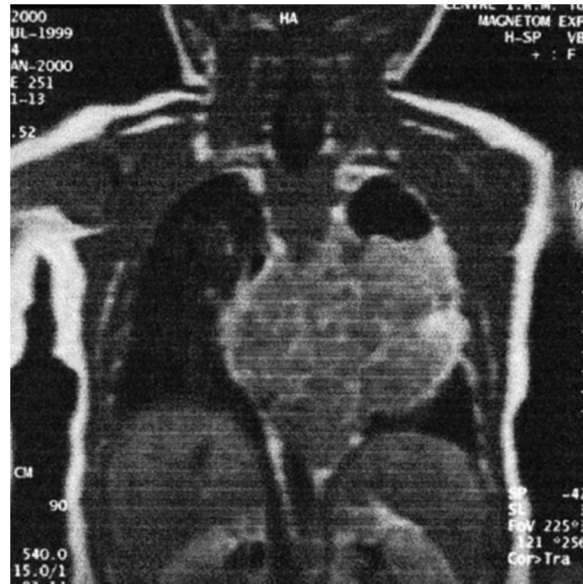


Figure 28 : Imagerie par résonance magnétique du thorax. [61]

Coupe coronale postérieure en séquence spin-écho T1 après injection de gadolinium : volumineuse masse médiastinale postérieure, hétérogène, étendue aux gouttières costo-vértebrales, au parenchyme pulmonaire droit et à l'espace infra médiastinal postérieur

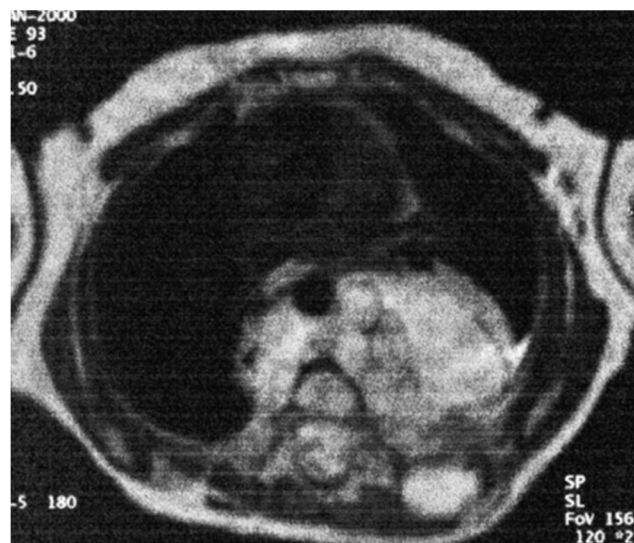


Figure 29 : Imagerie par résonance magnétique du thorax. [61]

Coupe axiale en séquence spin écho T2 : volumineuse masse médiastinale postérieure refoulant les structures cardiovasculaires vers l'avant, étendue aux gouttières costo-vértebrales, à la paroi thoracique postérieure gauche et au canal médullaire (extension en sablier)

4.2.5. Explorations isotopiques :

a. Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie, au diphosphonate marqué au technétium 99m, met en évidence, une fixation osseuse, spécifique ou non, sur tout remaniement inflammatoire, de même lors des phénomènes de reconstruction.[64]

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 [53] [61] [65]. 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. [66]

Dans la série de D. Stark et al, la scintigraphie osseuse a décelé des métastases osseuses dans 77% des cas [51] .

Dans notre expérience, la scintigraphie osseuse a été réalisée dans 57.14% des cas et a objectivé des métastases osseuses dans 14.28%% des cas.

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

La scintigraphie à la MIBG permet de confirmer la localisation principale de la tumeur primitive et de détecter d'éventuelles localisations secondaires ostéomédullaires et osseuses.

C'est un examen d'imagerie en médecine nucléaire qui a recours à un produit radiopharmaceutique 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'iode 131 et l'iode 123. L'iode 123 s'adapte mieux aux gammas caméras conventionnelles et entraîne moins de problème de radioprotection. L'iode 131 permet la réalisation d'image très tardive, mais ne doit être utilisé que lorsqu'on dispose de caméra gamma adaptée. [52][67]

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 ostéomédullaires est de 90%. Cette technique ne différencie pas les infiltrations médullaires des métastases osseuses. 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. [68].

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.[66]

Certains chirurgiens utilisent aussi une sonde de détection peropératoire pour un repérage du tissu tumoral grâce à la fixation in situ de la MIBG marquée à l'¹²³I ou ¹³¹I. Cette approche semble intéressante, en particulier dans les tumeurs d'accès difficile et/ou en cas de rechute. Cette détection évite les ré-interventions pour un résidu non intentionnellement laissé en place et diminue le taux de rechute locale dans le champ d'investigation de la sonde.[69]

La scintigraphie à la MIBG peut également avoir une valeur pronostique. Suc et al, [70] 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 Hirsh et al.[71] En outre, une étude plus récente de Matthay et al,[72] 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.

Cependant la scintigraphie à la MBIG reste un examen peu disponible et coûteux au Maroc et c'est pourquoi dans notre expérience, elle n'a été réalisée que dans 28.57% des cas.

c. Tomoscintigraphie (TEMP) couplée au scanner (TDM) :

La tomoscintigraphie (TEMP) couplée au scanner (TDM) 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 sont une aide pour la prise en charge chirurgicale.[66]

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

La TEP, outre sa résolution spatiale supérieure à celle de la scintigraphie monophotonique, permet, quel que soit le traceur utilisé, de s'affranchir du blocage thyroïdien et du risque d'interactions médicamenteuses et permet la réalisation de l'ensemble de l'examen en une demi-journée.

i. Tomographie par émission de positons (TEP) au 18FFDG :

C'est un examen utilisant le fluorodéoxyglucose marqué au fluor 18 (18FFDG), traceur du métabolisme du glucose qui se stocke essentiellement dans les cellules néoplasiques, associé à une imagerie tomodensitométrique.

Le 18F-FDG est injecté, avec des doses suivant les recommandations de l'EANM Pediatric Task Group, chez un patient à jeun depuis 4 à 6 heures.[73]

Les avantages techniques de la TEP au 18F-FDG sont nombreux par rapport à la scintigraphie à la 123I-MIBG. La TEP bénéficie d'une meilleure résolution spatiale par rapport à la scintigraphie monophotonique, même si la TEMP/TDM a tendance à réduire cet écart de résolution. D'autre part, la TEP au 18F-FDG est réalisée 1 heure après l'injection du radiotraceur, alors qu'il faut attendre entre 20 et 24 heures après l'injection de la 123I-MIBG pour pouvoir

réaliser les premières images. La TEP au 18F-FDG manque en revanche de spécificité par rapport à la scintigraphie à la 123 I-MIBG, ce qui lui confère une moins bonne précision diagnostique.

D'autre part, la TEP au 18F-FDG apparaît très utile lorsqu'il existe une discordance entre les données cliniques et la scintigraphie à la 123I-MIBG.[74]

Dans l'étude de Kushner et al. [75] ou ont été revus 96 TEP au 18F-FDG réalisés conjointement à la scintigraphie à la 123 I-MIBG, à un scanner ou une IRM, au dosage des catécholamines urinaires et à une étude de la moelle osseuse chez 51 patients présentant un neuroblastome. La TEP au 18F-FDG était supérieure ou égale à la scintigraphie à la 123I-MIBG pour identifier les lésions dans les tissus mous et le squelette extracrânial, pour détecter les petites lésions, pour délimiter et localiser l'extension locale des lésions.

L'étude de Sharp et AL. [76] a montré que la TEP au 18F-FDG avait une meilleure capacité à détecter et à évaluer les lésions chez les enfants présentant un neuroblastome de stade 1 ou 2 selon l'INSS. Pour ces enfants classés stade 1 ou 2, il est donc nécessaire d'effectuer au préalable une scintigraphie à la 123I-MIBG pour s'assurer du stade de la maladie. Pour les stades 3 et 4 selon l'INSS, la TEP au 18F-FDG a montré sa supériorité uniquement pour l'évaluation des neuroblastomes ayant une faible avidité pour la 123I-MIBG, la scintigraphie à la 123I-MIBG détectant mieux les lésions ostéomédullaires

La TEP au 18F-FDG, bien qu'elle présente de nombreux avantages pratiques et techniques, n'est pas à l'heure actuelle l'examen de référence à réaliser en première intention pour le bilan d'extension et le suivi des neuroblastomes captant la 123 I-MIBG.

ii. 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 [77]. Parmi 17 patients chez qui la maladie a été confirmée, la maladie a été détectée chez 16 patients avec la F-DOPAPET 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 [78].

4.3. Apport de l'imagerie dans la surveillance :

4.3.1. La tumeur primitive :

Concernant les localisations thoraciques, l'évaluation de la réduction du volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par TDM. 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 préopératoire, 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. [79]

La scintigraphie à la 123I-MIBG doit être réalisée chez tous les patients à haut risque, au moment du diagnostic, avant et après la chimiothérapie à haute dose myéloablative, mais également avant et après les chimiothérapies de rattrapage en cas de maladie résiduelle.

Chez les patients à faible risque et risque intermédiaire, la scintigraphie à la 123I-MIBG est réalisée au diagnostic, à la fin du traitement et dans le cadre de la surveillance. La surveillance s'effectue tous les 6 mois durant 1 an après la fin du traitement chez les patients à faible risque et durant 2 ans chez les patients à risque intermédiaire.[74]

4.3.2. Les localisations secondaires :

La scintigraphie à la 123I-MIBG est l'examen de référence pour évaluer l'extension métastatique du neuroblastome.

La scintigraphie à la 123I-MIBG est la méthode la plus sensible pour détecter une maladie résiduelle métastatique osseuse ou bien une rechute asymptomatique non connue chez les patients à haut risque.[74]

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. [80]

4.4. 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. [81]

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.[82]

L'étude anatomopathologique permet une confirmation du diagnostic dans 35 à 100% des cas selon les séries d'Al Tonbary et al. [26], Vik et al [83] et Bolkar et al.[84]

Dans notre expérience l'analyse histologique a posé le diagnostic du neuroblastome chez tous les patients.

4.4.1. Aspect macroscopique :

Il s'agit d'une tumeur rouge violacé, sphérique, avec une surface multi nodulaire, et des remaniements nécrotico-hémorragiques, bien limitée ou enrobant les gros vaisseaux. Il peut simuler un hématome avec dégénérescence kystique. Parfois présence de calcifications sous forme de ponctuations blancs craqueuses ou jaunâtres. Si chimiothérapie pré-opératoire, la tumeur est souvent réduite à une masse fibreuse +/- calcifiée, Il est alors nécessaire d'évaluer le pourcentage % de tumeur viable.



Figure 30 : Neuroblastome aspect macroscopique

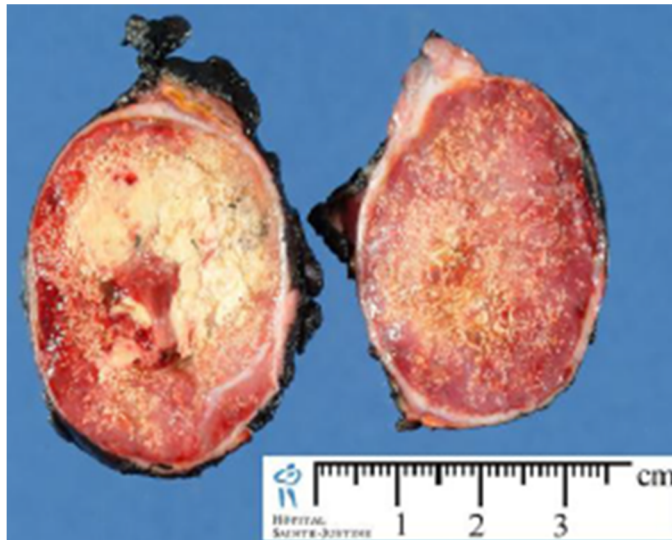


Figure 31 : aspect macroscopique d'une tumeur neuroblastique necroticohémorragique

4.4.2. 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) [85].

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 [86].

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 :

- 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'immuno-marquage pour confirmer un diagnostic (anti-panleucocytaire, antivimentine, anti-desmine, anti-cytokératine KL1, anti-NSE).

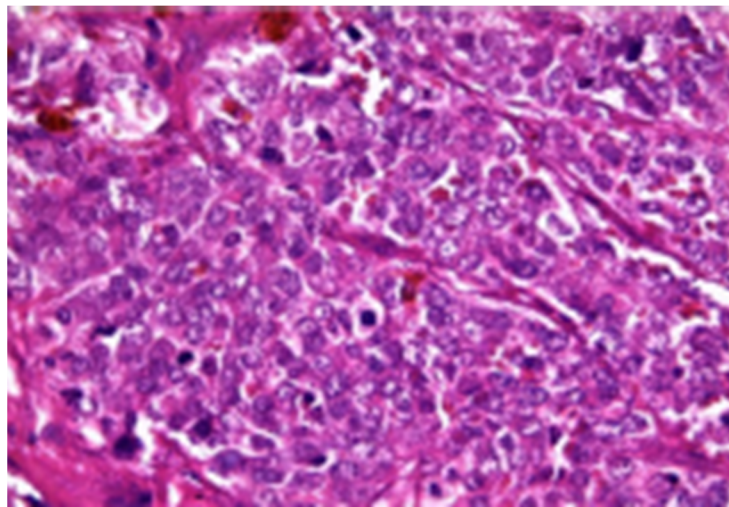


Figure 32 : Neuroblastome Indifférencié

Archive Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

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

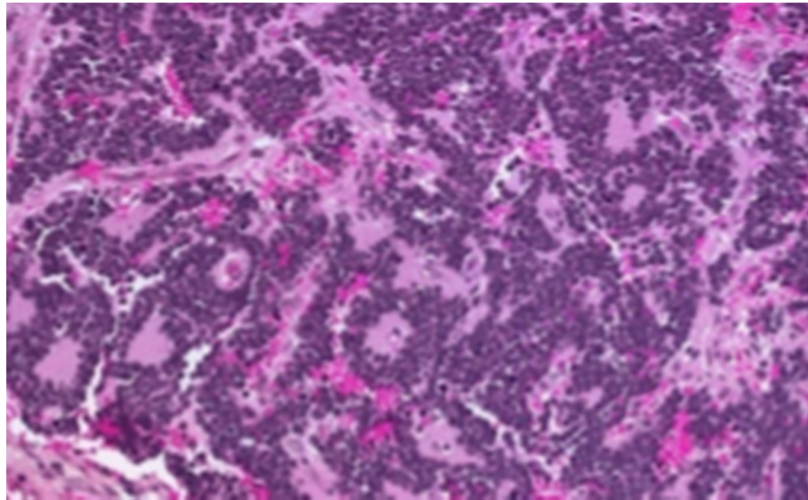


Figure 33 : Neuroblastome Peu différencié

Archive Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

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

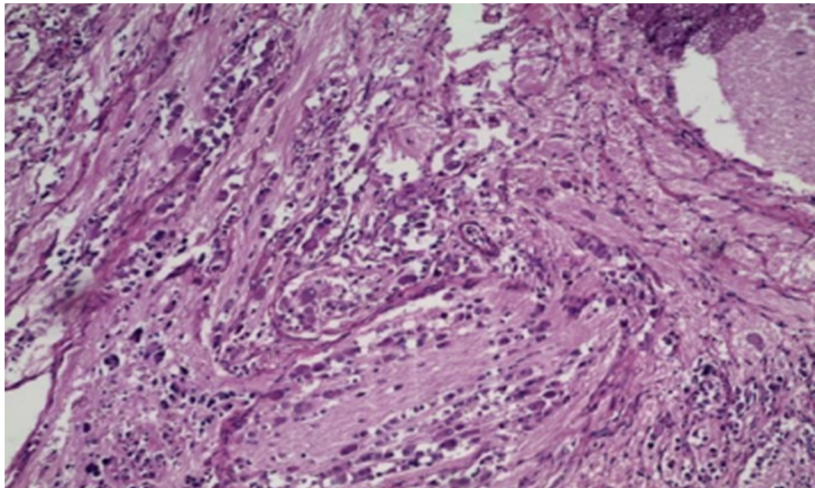


Figure 34 : Neuroblastome en voie de différenciation

Archive Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

• **Les ganglioneuroblastomes (GNB) nodulaires (stroma mixte riche et pauvre) :**

Composés de nodules macroscopiques de stroma pauvre, coexistent avec des zones de stroma riche (GNB mélangé) ou des zones de stroma dominant (GN).

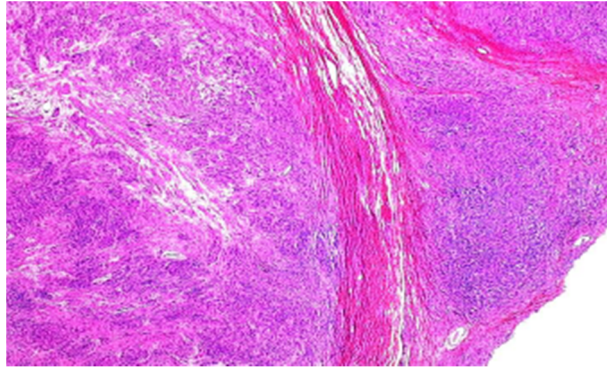


Figure 35 : Ganglioneuroblastome nodulaire,

Archive laboratoire D'anatomie et de Cytologie Pathologique HER

• **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.

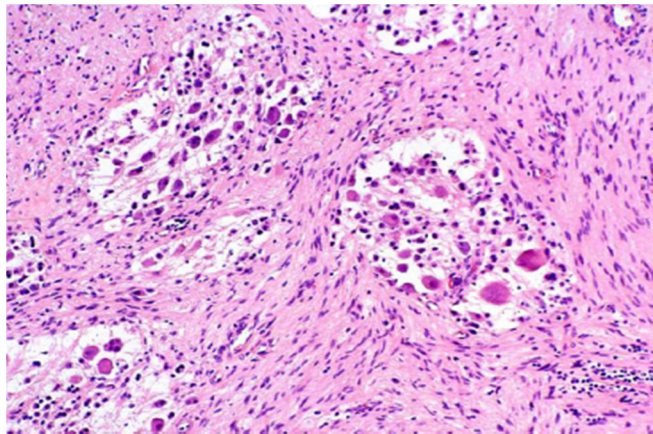


Figure 36 : Ganglioneuroblastome Intermixed

Archive laboratoire D'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

•Les ganglioneuromes (GN), (stroma dominant toujours Histologie Favorable) :

Ils sont composés essentiellement de cellules ganglionnaires matures, avec éventuellement une éparses 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 [86].

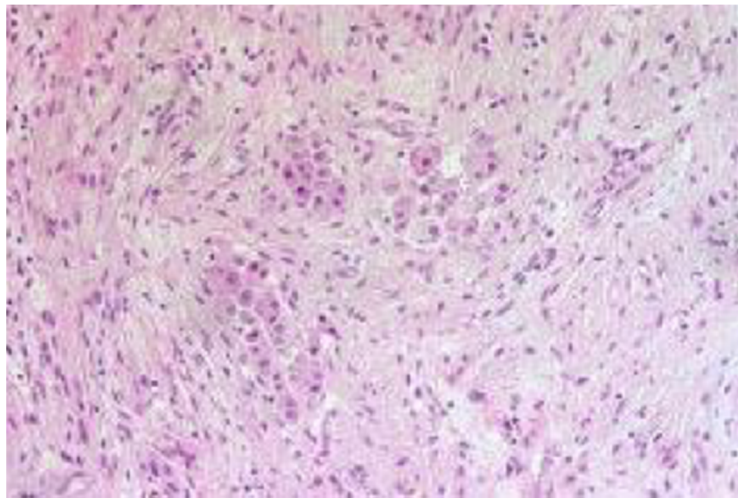


Figure 37 : Ganglioneurome

Aspect d'un 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.

-Index de Mitose et de Caryorrhexie :

Sur un prélèvement histologique réalisé avant tout traitement, l'index mitotique-caryorrhexique (MKI) doit être déterminé. Il 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%).

- 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.[87]

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.[87] 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. [88] La signification pronostique de ces données anatomopathologiques est généralement corrélée à celle des marqueurs moléculaires comme l'amplification de l'oncogène MYCN. [89]

Tableau 9 : Fréquence des sous type histologiques du neuroblastome dans différentes séries

	Bae, G.E. [90]	Kang, S. Y. [91]	Avanzini, S. [82]	G.B SHAO. [92]	Burgues , O. [93]	Notre série
Le NB indifférencié	4,1%	--	2%	9,4%	19,2%	19,3%
Le NB peu différencié	45,8%	47%	15%	69,4%	61%	14.28%
Le NB en voie de Différenciation	29,2%	17%	1%	3,6%	6,6%	21.42%
Les ganglioneuroblastomes Nodulaires	8,3%	--	--	3,3%	--	--
Les ganglioneuroblastomes mélangés	2,1%	22%	4%	6,7%	--	7.14%
Les ganglioneuromes	2,1%	--	--	--	--	21.42%
Non précisé	--	14%	2%	--	--	7.14%

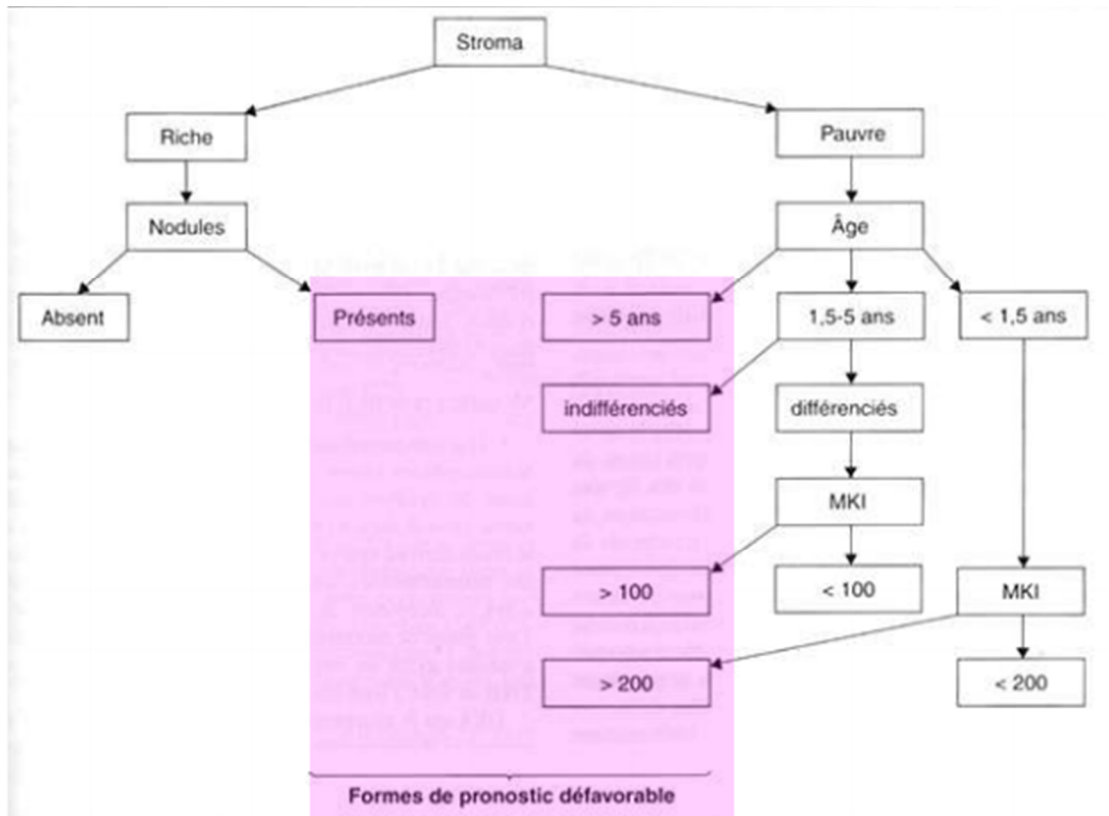


Figure 38 : Classification pronostique de Shimada

4.5. 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 [64].

4.5.1. Myélogrammes :

La pratique de dix ponctions au lieu de deux permet d'augmenter de 20% le taux de détection des envahissements tumoraux au diagnostic et de 15% pour les patients en rémission complète après chimiothérapie.[94]

Le standard international actuel recommande quatre myélogrammes interprétables.[94] [95]

Dans notre expérience, nous avons réalisé systématiquement deux myélogrammes chez tous les patients objectivant une infiltration métastatique dans 14.28% des cas.

4.5.2. 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 [51], [96].

Dans notre étude, deux biopsies ostéo-médullaire ont été réalisées dans 28.57% des cas, et n'ont pas révélée de métastases médullaires.

4.6. Diagnostic moléculaire et génétique :

Les caractéristiques moléculaires et génétiques des neuroblastomes sont des données incontournables à prendre en compte qui 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. [97]

Les anomalies moléculaires sont nombreuses dans le neuroblastome, et rendent probablement compte de la grande hétérogénéité clinique de la maladie. Des pertes et des gains de matériel génétique sont fréquents, ce qui s'intègre

bien dans les concepts d'oncogenèse impliquant soit des activations d'oncogènes, soit une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. [98]

4.6.1. L'amplification de l'oncogène N-MYC :

Proto-oncogène exprimé normalement dans le système nerveux en développement, le N-MYC (ou MYCN) est situé à la partie distale du bras court du chromosome 2 dans la région 2p23-24.

Son amplification 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 [99].

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.[32]

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 N-MYC 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.

Une amplification de l'oncogène N-MYC 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.[100]

La possibilité de détecter MYCN dans le sérum des patients est une voie d'avenir pour une évaluation de ce facteur pronostique, comme le prouve l'étude de Ma et Al ou la détection de l'amplification du gène N-MYC a été faite par technique conventionnelle de PCR d'analyse d'échantillon de sérum. Cette technique simple et prometteuse pourrait être indiquée notamment dans la surveillance de la survenue des rechutes.[101]

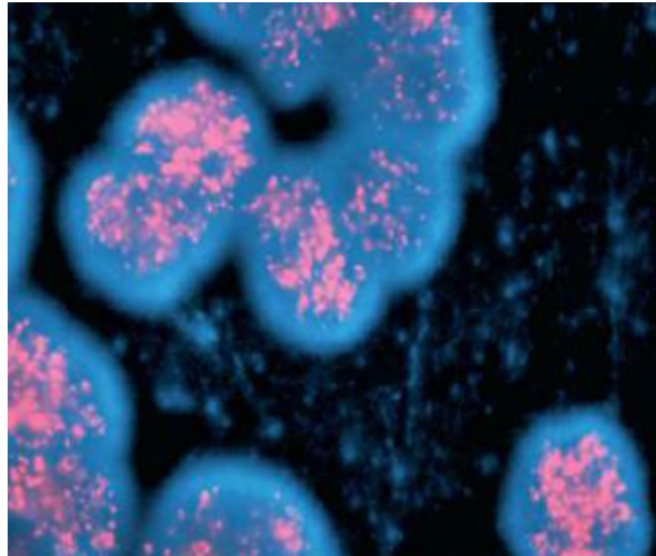


Figure 39 : Amplification MYCN en technique de FISH [98]

4.6.2. 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. [102] [103]

4.6.3. Perte de matériel génétique :

Les régions chromosomiques perdues dans le NB concernent le plus fréquemment les chromosomes 1p, 3p, 4p et 11q. [102]

a. Délétion du bras court du chromosome 1 : (1p36 LOH)

C'est une des anomalies caryotypiques les plus fréquentes dans les lignées et des formes avancées de neuroblastome.

Des délétions du bras court du chromosome 1, d'une taille variable, sont retrouvées dans environ 30 à 35 % des cas, pouvant consister soit en des petites délétions distales en 1p36.3, soit en des délétions plus étendues. [102]

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 de 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. [104]

b. Autres altérations et perte de chromosomes :

- Les régions de délétions récurrentes sur les chromosomes 3p et 11q sont également le siège possible de gènes suppresseurs de tumeurs jouant un rôle important dans le NB [105] [106]. Le chromosome 11q est délété dans environ 20 % des cas, souvent en association avec des délétions du 3p, avec des points de cassure plus récurrents, se regroupant sur une région plus petite au niveau de 11q23. Il a été proposé qu'une perte d'hétérozygotie du chromosome 11q représente un marqueur de pronostic défavorable indépendant. [107]

- Une région commune délétée a été définie au niveau de la bande chromosomique 4p16. Cette région pourrait aussi être impliquée dans certains

cas de NB familiaux [108]. Des délétions du 9p ont été plus fréquemment retrouvées dans des tumeurs détectées [109] dans le cadre d'un dépistage.

- 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. [106]

Tableau 10 : Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes

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

4.6.4. La ploïdie de la cellule tumorale :

L'index d'ADN renseigne sur la quantité d'ADN et le nombre de chromosomes par cellules tumorales. L'aneuploïdie est une anomalie fréquemment retrouvée dans le neuroblastome. La diploïdie ou la tétraploïdie sont associées à des réarrangements chromosomiques avec des anomalies structurales de délétions, de translocations ou d'amplifications traduisant une instabilité génomique [110]. Elles sont souvent observées chez les enfants de plus de un an, et sont associées à un moins bon pronostic. Des contingents cellulaires hyperdiploïdes ou triploïdes, avec des gains de chromosomes entiers et peu d'anomalies structurales des chromosomes, sont eux le reflet d'une instabilité mitotique, sont fréquemment retrouvés dans les neuroblastomes des moins de un an, et sont associés à un meilleur pronostic [111]. De façon intéressante, la ploïdie a été montrée comme d'un intérêt pronostique dans le petit sous-groupe de tumeurs localisées de stade favorable mais amplifiant N-MYC. [112]

4.6.5. Modification de l'expression des gènes :

•Neutrophines et récepteurs :

Les neutrophines jouent un rôle critique dans le développement du système nerveux sympathique, notamment le nerve growth factor (NGF) 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 [113] [114].

•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 [86] [113].

•Altérations du gène ALK :

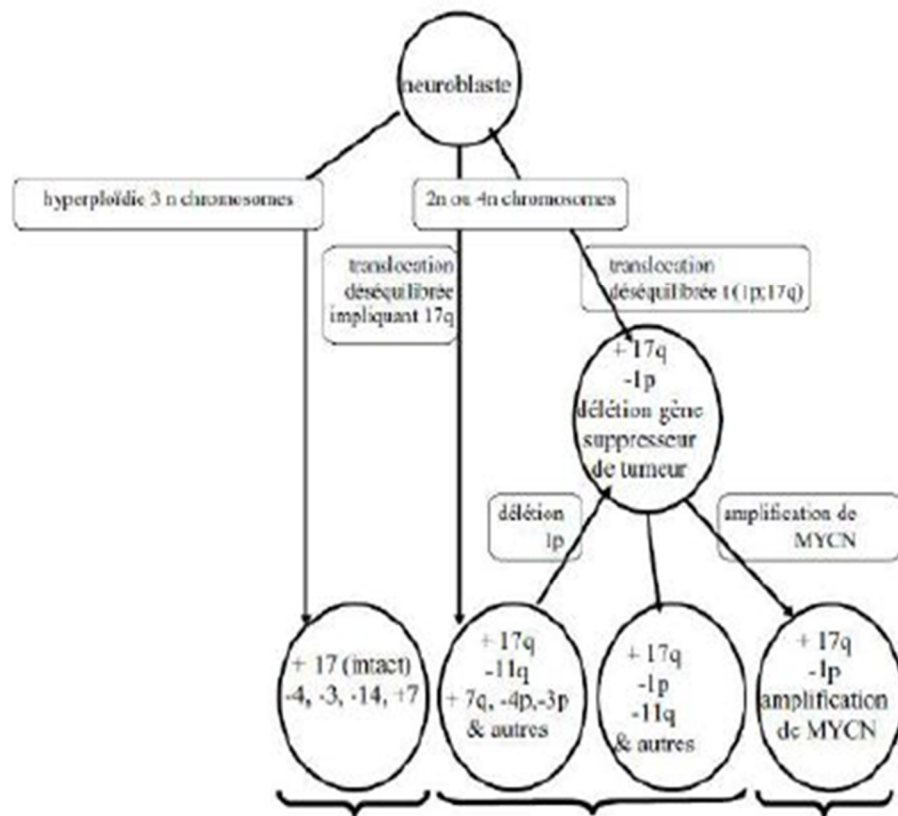
Des altérations somatiques peuvent concerner ce gène ALK, qui se situe

également sur le chromosome 2p et qui code pour une protéine de la famille des tyrosines-kinases. Il fait partie de la superfamille des récepteurs à l'insuline dont il forme un sous-groupe avec le récepteur LTK (Leukocyte Tyrosine Kinase). Le gène ALK a été découvert par l'équipe de T.A. Look en 1994 lors de la première mise en évidence de la fusion NPM-ALK dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. [115]

Des mutations activatrices de ce gène ont récemment pu être mises en évidence, impliquant ce gène directement dans l'oncogenèse du NB. Ces altérations, retrouvées dans environ 8 % des cas de NB, pourraient constituer une cible thérapeutique potentielle.[102]

Cette mise en évidence de l'activation du récepteur ALK chez certains patients atteints de neuroblastome a ouvert la voie d'une médecine personnalisée utilisant des inhibiteurs spécifiques de ce récepteur. Des résultats encourageants ont été obtenus récemment avec le crizotinib. [116]

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 21.42% des patients. 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 puissent 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. [27], [117].



Anatomo-pathologie				
classification INPC	favorable	défavorable	défavorable	défavorable
différenciation tumorale	+/+	+		+/-
calcifications (fréquence)	> 50%	< 50%		< 10%
index caryo-mitotique	bas	bas ou intermédiaire		bas ou élevé
CD44	+	+		-
Caractéristiques cliniques				
âge (ans)	< 1	4	1,8	2,3
stade d'extension	1, 2, 3, 4s	4 voire 3 ou 2	4 voire 3	4
Evolution sous traitement	régression	progression		progression rapide
survie sans progression %, médiane (mois)	96 %	20 %, 28 m	20 %, 14 m	20 %, 9m

Figure 40 : Modèle de succession des évènements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome

5. Prise en charge thérapeutique :

Ce travail apporte un éclairage sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge du neuroblastome thoracique.

On note que la planification d'une prise en charge du neuroblastome thoracique est intimement liée au stade du développement de la maladie et qu'elle nécessite une coopération entre chirurgiens, oncologues et anatomo-pathologistes.

5.1. La classification INSS et la répartition des cas selon des groupes à risque :

•Classification INSS :

Il existe de nombreuses classifications pour cette tumeur dont la plus utilisée est la classification INSS, elle comprend 4 stades avec un stade particulier dit le stade 4S.

La classification INSS contient les stades suivants :

- **Stade 1** : tumeur localisée, exérèse complète (avec ou sans reliquat microscopique), ganglions homolatéraux et controlatéraux négatifs (alors que les ganglions attachés à la tumeur et enlevés peuvent être envahis).

- **Stade 2A** : Tumeur localisée, exérèse macroscopiquement incomplète (selon le chirurgien ou l'imagerie post opératoire), ganglions homolatéraux non adhérents négatifs en histologie.

- **Stade 2B** : Tumeur localisée, exérèse complète ou non, ganglions homolatéraux non adhérents positifs, ganglions controlatéraux négatifs.

- **Stade 3** : Tumeur unilatérale inopérable croisant la ligne médiane, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale ; ou tumeur unilatérale localisée avec

envahissement des ganglions controlatéraux ; ou tumeur médiane avec extension bilatérale par infiltration (inopérable), ou par atteinte ganglionnaire.

- **Stade 4** : Toute tumeur avec dissémination à distance : ganglionnaire, osseuse, médullaire, hépatique, cutanée, ou autre (sauf stade 4S).

- **Stade 4S** : Age < 1 an, tumeur localisée (stade 1, 2A, ou 2B), avec dissémination limitée à la peau, au foie, et/ou à la moelle osseuse (mais avec infiltration < 10%, et scintigraphie MBG négative au niveau du squelette), sans métastase osseuse radiologique.

• **Notion de groupe de risque :**

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, permettant d'adapter la stratégie thérapeutique au groupe de risque.

L'âge, le stade INSS, MYCN, la ploïdie et l'histopathologie définissent trois groupes.

- Un groupe de **bas risque** qui 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** regroupe les stades 3, et des stades 4s et 4 de moins de an. Il n'inclut que des tumeurs qui n'amplifient pas 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 nourrissons ou 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.

•Classification INRG :

Depuis 2009, l'INRG a proposé une nouvelle classification des neuroblastomes reposant sur la présence d'Image-Defined Risk Factors (IDRF) sur l'imagerie au diagnostic, la classification précédente (International Neuroblastome Staging System [INSS]) ne permettant de classer les patients qu'après la résection chirurgicale de la tumeur. Les IDRFs sont des facteurs de risques chirurgicaux identifiés et définis sur le scanner ou l'IRM initiaux et peuvent évoluer au cours de la chimiothérapie néo-adjuvante. [118]

Tableau 11 : Classification pré-thérapeutique d'après « The INRG classification system: an INRG Task Force report »

Stade INRG	Âge (mois)	Histologie	Grade de différenciation de la tumeur	MYCN	Altération de 11q	Ploïdie	Groupe de risque avant traitement
I1/I2		GN mature GNB "intermixed"					A Très bas
L1		tous sauf GN mature ou GNB "intermixed"		NA			B Très bas
				Amp			K haut
L2	< 18	tous sauf GN mature ou GNB "intermixed"		NA	Non		D Bas
					Oui		G Intermédiaire
	> 18		Différencié	NA	Non		E Bas
					Oui		
		GNB Nodulaire ; NB	Peu différencié ou indifférencié	NA			H Intermédiaire
				A			N Haut
M	< 18			NA		Hyperdiploïde	F Bas
	< 12			NA		Diploïde	I Intermédiaire
	12 à < 18			NA		Diploïde	J Intermédiaire
	< 18			Amp			O Haut
	≥ 18						P Haut
M5				NA	Non		C Très bas
	< 18				Oui		Q Haut
				Amp			R Haut

5.2. Le traitement chirurgical :

5.2.1. La prise en charge anesthésique :

Le bilan initial impose la recherche de métastases médullaires par un myélogramme et une biopsie médullaire. Un prélèvement tumoral est réalisé selon le site par aiguille, trocart à biopsie sous échographie, tomодensitométrie.

Un cathéter veineux central tunnélisé est mis en place dans le même temps. Les objectifs de la chirurgie sont l'ablation complète de la tumeur et des adénopathies. La chirurgie est réalisée en première intention quand l'exérèse est facile et complète. Dans les autres cas, elle est associée à une chimiothérapie pré et postopératoire. L'imagerie TDM et IRM oriente vers les complications chirurgicales potentielles selon les rapports anatomiques : plan de clivage avec les gros vaisseaux, retentissement sur les voies aériennes, rapport avec la plèvre, le canal thoracique, présence d'adénopathies médiastinales. Les localisations médiastinales postérieures sont responsables de syndrome de compression trachéobronchique (déviation trachéale, stridor, « wheezing », pneumopathie) chez 5 % des enfants. L'excrétion urinaire des métabolites (acide vanylmandélique et acide homovanyllique) des catécholamines est majorée dans neuf cas sur dix. Une hypertension artérielle est systématiquement recherchée.

Hypertension et tachycardie surviennent au décours de 3,5 % des manipulations tumorales dans une série de 59 exérèses par le Children's Hospital Medical Center de Boston. Une hypotension peut alors survenir après l'exérèse [119]. Si un traitement antihypertenseur s'avère nécessaire (lequel peut associer inhibiteur calcique, diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion), l'évaluation de la fonction myocardique s'impose d'autant plus qu'une chimiothérapie cardiotoxique a été instituée. La préparation de l'enfant prévoit

l'arrêt préopératoire de l'IEC en fonction de sa demi-vie. L'administration des agents anesthésiques doit tenir compte du risque d'hypotension et d'hypovolémie en particulier à l'induction.

L'association au syndrome d'Ondine (hypoventilation alvéolaire centrale congénitale) est classique car cette neuropathie résulte d'une anomalie de migration des cellules de la crête neurale. Le défaut du contrôle nocturne de la ventilation par le système nerveux autonome se traduit par une réponse ventilatoire anormale à l'hypoxie et à l'hypercapnie pendant le sommeil [120]. Le tableau clinique inclut retard mental et du développement psychomoteur, hypotonie, convulsions, reflux gastro-oesophagien, infections respiratoires récidivantes, dysrégulation de la température centrale et de la fréquence cardiaque. La stratégie anesthésique doit également prendre en compte la plus grande sensibilité des effets dépresseurs respiratoires des agents halogénés, morphiniques et des benzodiazépines, la nécessité d'une ventilation nocturne et/ou postopératoire.

5.2.2. Prise en charge chirurgicale :

La notion d'opérabilité est un élément majeur dans le choix de la stratégie thérapeutique du neuroblastome, 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 postopératoires, et d'autre part des interventions à haut risque d'exérèse incomplète.[121]

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.[121]

Dans notre étude, la chirurgie première a été indiquée chez 28.57% de nos patients, La résection a été totale chez la moitié de ces patients, chez l'autre moitié, la tumeur s'est avérée non résecable d'emblée et seule une biopsie a été réalisée, suggérant que la décision de les considérer comme « opérables » n'était peut-être pas adéquate. Ces patients ont dû bénéficier d'une chimiothérapie pour par la suite bénéficier d'une chirurgie, qui a permis la résection complète de la tumeur.

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. [121] [122]

Dans notre série, la chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée chez 85.71% de nos malades et a contribué à rendre accessibles des tumeurs initialement non résecables.

L'étude de Le Tourneau et Al. a montré le bénéfice d'une résection complète de la tumeur primitive en terme de survie dans une série de neuroblastomes localisés et métastatiques [123].

L'étude de Powis et AL rapporte en 1996 à Londres, les résultats de 202 neuroblastomes de stade III (Evans) enregistrés dans l'European Neuroblastoma

Study Group entre 1982 et 1992. Parmi 123 enfants évaluables, ceux qui montraient une tendance à une meilleure survie avaient bénéficié d'exérèse macroscopiquement complète (74% vs 59%), différence encore plus marquée en cas d'exérèse microscopiquement complète (89% vs 58%), la différence au bénéfice d'une chirurgie complète était encore plus marquée dans le sous-groupe de plus d'un an et dans les localisations abdominales.[124]

Cependant l'étude réalisée par Gehad et Al. chez les enfants présentant des tumeurs localisées initialement non résecables, l'étendue de la résection tumorale n'avait aucun impact sur la survie sans progression et la survie globale. La résection incomplète afin d'éviter les complications est considéré préférable.[125]

L'étude de Rubie et al. [126] a quand a elle montré que les nouveaux né avec un résidu macroscopique, ont tous vécu sans rechute après chimiothérapie.

Concernant le neuroblastome thoracique plus particulièrement, l'étude de Horiuchi et Al. portant sur 20 cas de patients présentant des neuroblastomes thoraciques, a montré que la résection complète et agressive de la tumeur n'est pas nécessaire dans le cas des neuroblastomes thoraciques quel que soit l'âge. [20] Résultats que confirme l'étude de Kaneko et Al. [127] et également celle de Demir et Al [24] qui estime que les neuroblastomes médiastinaux ont un meilleur pronostic que les autres localisations, ce qui rendrait possible une stratégie thérapeutique moins agressive pour la localisation thoracique.

Réalisée chez 41 cas de patients suivis pour neuroblastome thoracique, l'étude de Catalano et Al rapporte que l'âge est le principal facteur qui influence la survie, par opposition au type d'exérèse, ce qui contre-indique la chirurgie radicale dans ce type de tumeurs. [128]

Nous avons observés dans notre étude, un taux d'exérèse complète de 78.57% ce qui est proche du pourcentage d'exérèses complètes rapportées pour les 316 patients inclus dans le protocole NBL90 qui est de 74%. [129] Les limites d'exérèse dans notre série, sont revenues pathologiques dans 78.57% des cas, ce qui est plus élevé que les valeurs retrouvées dans la littérature. [24]

Contrairement à d'autres tumeurs comme le néphroblastome, l'exérèse du neuroblastome n'est pas obligatoirement réalisée en monobloc, la tumeur pouvant être morcelée aisément pour faciliter sa résection sans conséquence oncologique actuellement démontrée.

L'approche chirurgicale traditionnelle des tumeurs médiastinales est la thoracotomie, voie de plus en plus abandonnée selon la littérature, en faveur de la thoracoscopie.

La résection par thoracoscopie des neuroblastomes, ganglioneuromes et ganglioneuroblastomes a évolué avec le temps, avec une nette régression des complications. [130]

Dans notre étude, la voie d'abord chirurgicale chez 85.71% des patients était la thoracotomie. La voie d'abord chirurgicale trans-manubriale trans-costale a également été utilisée chez les patients présentant une tumeur cervico-thoracique.

La chirurgie mini-invasive (CMI) a émergé comme une alternative thérapeutique à l'approche par voie ouverte pour l'enfant dans les années 1990. Initialement utilisée à visée diagnostique avec réalisation de biopsie, la chirurgie mini-invasive a progressivement été développée à des fins thérapeutiques qui tend à l'exérèse complète de la tumeur. [131]

La diminution des douleurs postopératoires, la diminution de l'incidence des occlusions postopératoires [132], un meilleur résultat esthétique et une reprise plus précoce de la chimiothérapie postopératoire sont des arguments avancés en faveur du développement et de l'utilisation de la CMI. [133]

Actuellement, la thoracoscopie représente une procédure de choix pour l'exérèse des tumeurs de l'apex, de l'espace inframédiastinal postérieur, notamment dans le cas du neuroblastome ou ganglioneuroblastome, même en cas de tumeur volumineuse ou de tumeur proche des trous de conjugaison ou au contact de vaisseaux.[134]

Depuis l'apparition des IDRF en 2009, l'étude d'Irtan et Al a cherché à déterminer les indications de thoracoscopie pour les tumeurs neuroblastiques selon la présence ou non d'IDRF au diagnostic et en préopératoire après chimiothérapie néoadjuvante. Les auteurs ont montré que la thoracoscopie paraissait être une approche raisonnable pour les tumeurs paravertébrales, quelle que soit leur localisation thoracique (y compris la localisation entre T9 et T12 qui représente un IDRF et qui a peu de chance de disparaître avec une chimiothérapie préopératoire) ou leur composante intra-canalair (autre IDRF qui n'a aucun impact sur la qualité de la résection extra-canalair quelle que soit la voie d'abord chirurgicale utilisée). En revanche, cette approche n'était pas recommandée pour les tumeurs provenant des chaînes sympathiques périvasculaires en raison des adhérences étroites entre la tumeur et l'aorte, qui rendaient difficile la dissection avec un risque important d'hémorragie peropératoire. [135]

L'étude de Malek et Al [23] a également évalué la thoracotomie versus la résection thorascopique dans la résection des neuroblastomes thoraciques chez

36 patients répartis en 2 groupes. La thoracotomie a été utilisée dans 26 cas, et la thoracoscopie chez le reste des 11 patients. Aucune différence dans les complications, la récurrence, la survie globale ou la survie sans progression n'a été démontrée dans les 2 groupes. Cette étude rétrospective a montré que la thoracoscopie est une approche efficace pour les NB thoraciques et qu'elle permet un séjour hospitalier plus court, une perte sanguine moins importante comparée à la thoracotomie.

Les neuroblastomes ne présentant pas d'IDRF et n'étant pas périvasculaires semblent de bons candidats à la CMI, le but principal restant une diminution du temps d'hospitalisation postopératoire pour permettre, soit un retour à une vie normale pour les stades de bas risque, soit la reprise d'une chimiothérapie le plus rapidement possible après le geste chirurgical pour les stades nécessitant un traitement complémentaire postopératoire et ainsi donner le maximum de chance de survie aux enfants.[136]

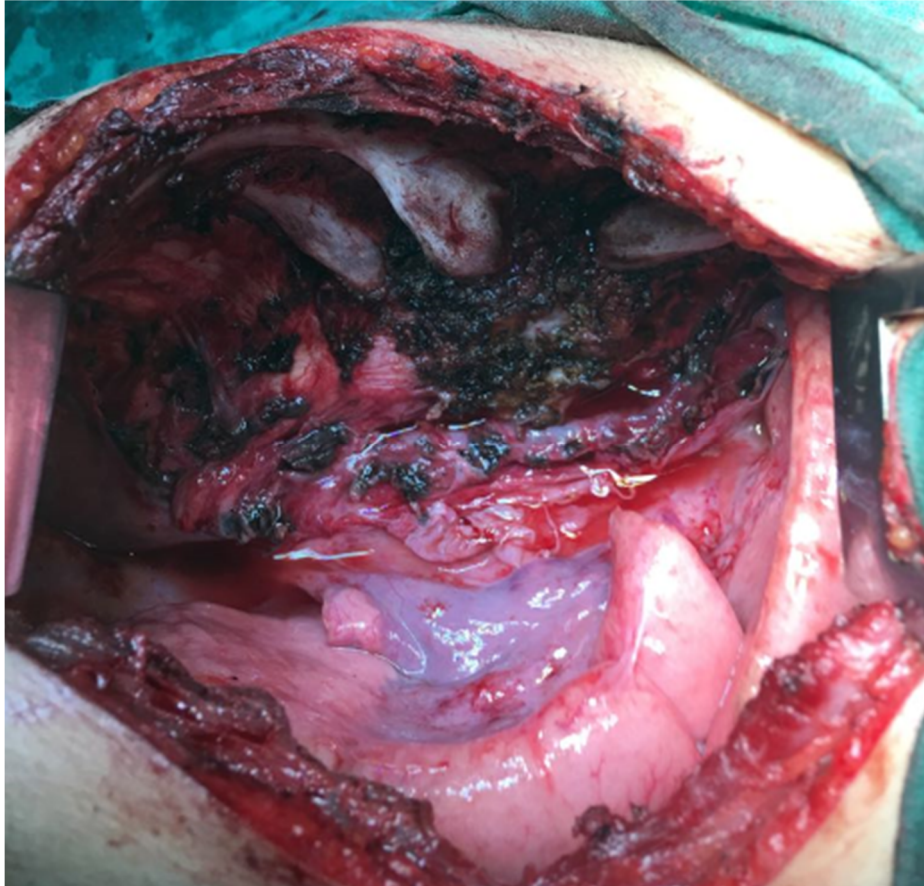


Figure 41 : Thoracotomie dans la prise en charge d'un NB thoracique chez un patient du service



Figure 42 : Thoracotomie postéro-latérale, niveau adapté à la tumeur

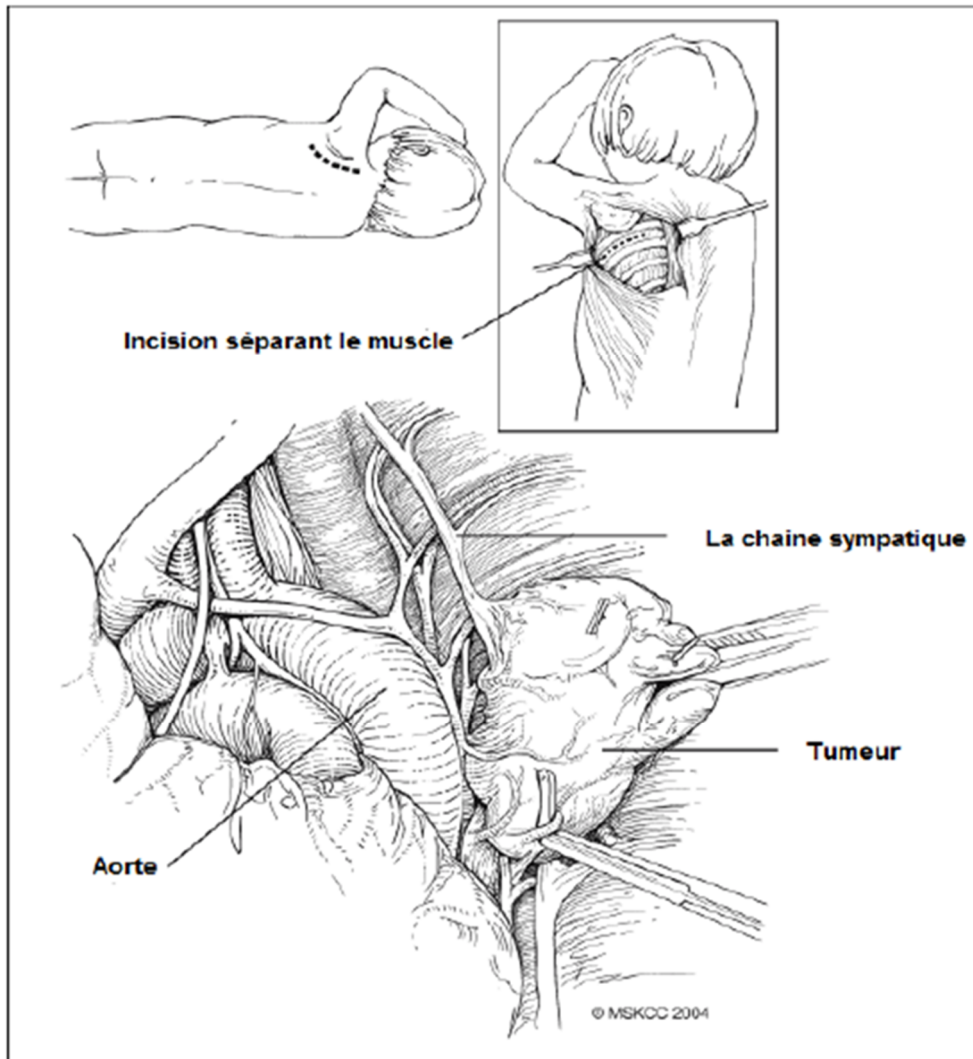


Figure 43 : Voie d'abord pour les tumeurs médiastinales postérieures [137]

La Voie d'abord chirurgicale trans-manubriale trans-costale est celle qui est jugée la plus efficace concernant la localisation cervico-thoracique.

Cette technique chirurgicale, qui est celle d'Ashwin et al a permis de montrer la possibilité de réséquer jusqu'à 99% de la masse tumorale avec bonne évolution post-opératoire.

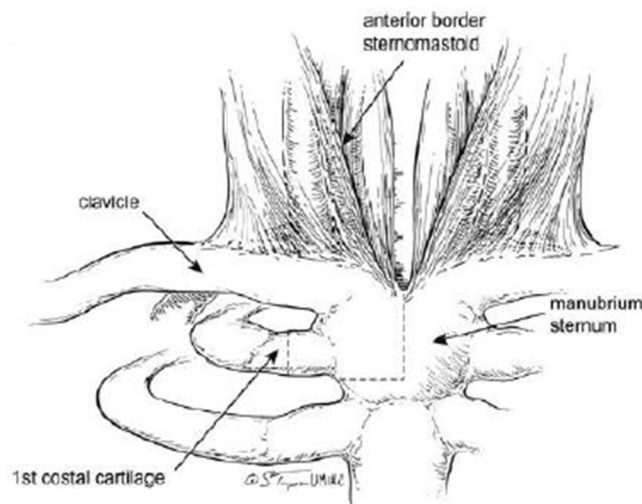


Figure 44 : Schéma montrant la voie d'abord transmanubriale

Voie d'abord transmanubriale d'une cure chirurgicale d'un neuroblastome cervico-thoracique, incision vertical du manubrium sternal puis on retourne de 90 degré pour atteindre le premier cartilage costal.

Le risque de complications est très variable selon la localisation et le volume de la tumeur.

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.[138]

Dans notre série 14.28% des cas, présentant un neuroblastome cervico-thoracique, ont présenté un syndrome de Claude-Bernard-Horner.



Figure 45 : Trajet de l'incision dite en L inversé pour l'abord cervical d'une cure chirurgicale d'un neuroblastome cervicothoracique

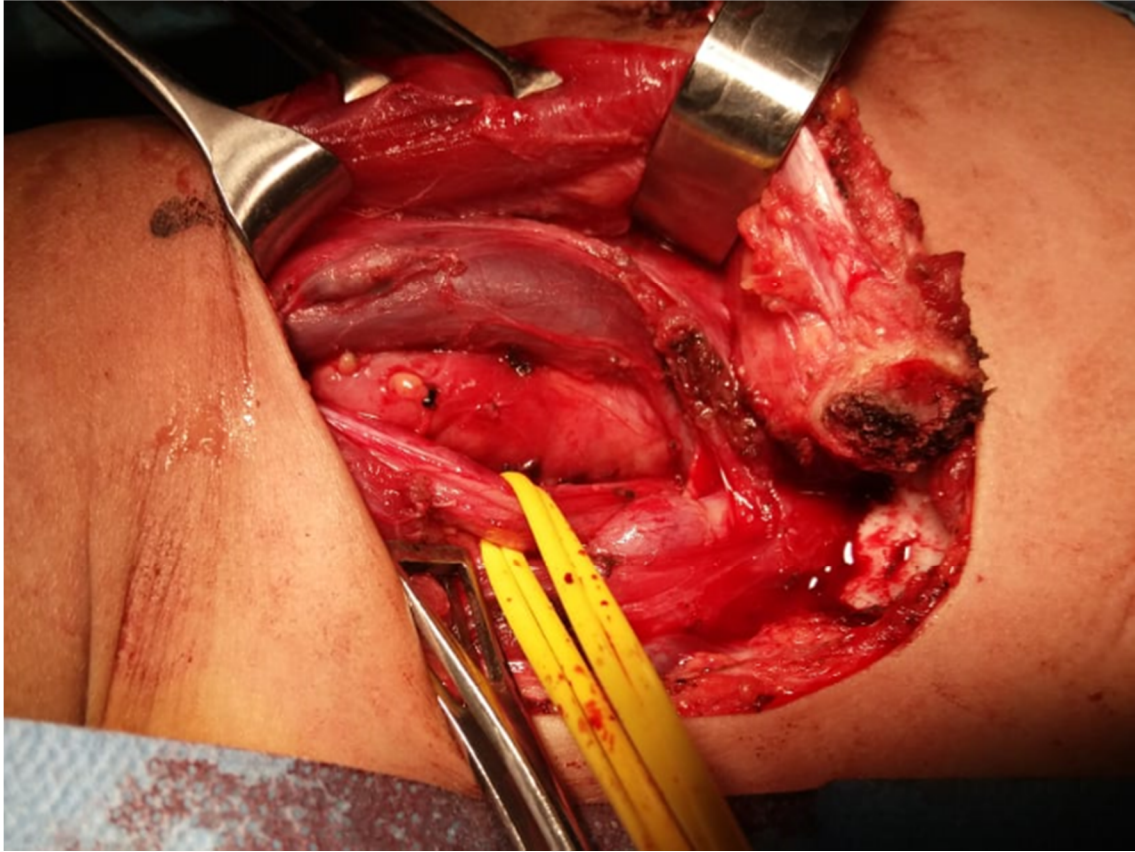


Figure 46 : Voie d'abord transmanubriale

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. [43]

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. [139]

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).

5.3. La chimiothérapie :

Elle représente traitement de première ligne des tumeurs inopérables et des tumeurs métastatiques. Il est important de noter que 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. [140]

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. [141]

Dans notre série 85.71% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire. 64.28% des patients ont été traités selon le protocole SMOP-NBL1.

28.57% des patients ont reçu de la chimiothérapie pré-opératoire selon le protocole HR-NBL-MA 2010.

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 [142] [143].

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.

- Le carboplatine (CARBO), dérivé moins néphrotoxique que le platine, a une efficacité majeure, surtout en association avec le VP 16. [144]-[146]

- La multiplication des doses de cyclophosphamide (C) par deux ou trois permet d'augmenter le taux de réponse tumorale de 40 à 90 %. [147]
- L'utilisation de hautes doses de cisplatine permet de récupérer des patients réfractaires aux doses conventionnelles du même médicament. [148]
- Enfin, l'alternance des drogues pourrait éviter la survenue de résistance tumorale aux drogues. [149]
- 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.
- 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 entraîne 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).
- 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. [150]

La majorité de nos patients (64.28% des cas) ont bénéficié d'un traitement à base du protocole alternant des cures CADO et de cures VP16-CARBO.

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.[151]

•**La réponse à la chimiothérapie :**

La réponse à la chimiothérapie est classifiée selon l'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC).[152]

- 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.

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.[117]

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. [150]

Tableau 12 : Stratégie thérapeutique dans les neuroblastomes

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. Chirurgie en question ?
		Métastatique avec atteinte osseuse radiologique (stade 4S)	Chimiothérapie intensive Chirurgie
	N-myc amplifié	Stade > ou = 2	Chimiothérapie intensive Chirurgie
Age > 1 an	Stade 4, quel que soit le statut de N-myc		Chimiothérapie intensive + Irradiation locale + Acide rétinoïque
	N-myc amplifié	Stade > ou = 2	
	N-myc non amplifié	Localisé opérable	Chirurgie seule
		Localisé inopérable	Chimiothérapie, Chirurgie

5.4. La radiothérapie :

•La radiothérapie externe :

Le NB est une tumeur radiosensible. Cependant, la place de la radiothérapie dans la prise en charge actuelle des patients reste à définir. En revanche, il a été démontré qu'elle est un déterminant majeur dans la survenue d'un second cancer. [153], [154]

La radiothérapie a été longtemps utilisée pour améliorer le pronostic des formes localisées, mais l'efficacité des chimiothérapies en a limité les indications de façon considérable. [150]

Des études non randomisées montrent le bénéfice de l'administration d'une radiothérapie sur le contrôle local de la maladie au stade métastatique. Une irradiation locale soit avant intensification comme le cas des Etats Unis, soit après, comme dans le protocole européen, fait partie de la prise en charge actuelle des patients à haut risque [155].

L'administration d'une irradiation en « flash », dans un but de décompression, a été longtemps utilisée dans les formes en sablier et les syndromes de Pepper. Actuellement, le consensus dans le monde est en faveur de l'utilisation de la chimiothérapie conventionnelle dans ces situations, avec une efficacité démontrée. [156]

Par ailleurs, la radiothérapie garde un rôle important dans la prise en charge palliative. Elle permet un contrôle rapide de la douleur et une stabilisation des lésions évolutives, en particulier chez les patients ayant des métastases osseuses ou ganglionnaires douloureuses. [156]

Selon l'étude de Tarkouki et Al la radiothérapie reste indiquée dans les formes localisées avec facteurs de pronostic défavorable (amplification de l'oncogène Nmyc), en complément thérapeutique, surtout en cas d'exérèse incomplète de la tumeur primitive. Son utilisation dans les formes métastatiques a donné des résultats encourageants. [157]

Dans notre expérience, 14.28% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe à dose de 21.6 gray, répartie en 12 séances. Ces patients, traités selon le protocole HR-NBL-MA 2010 avaient bénéficié de cette radiothérapie dans le cadre du traitement d'entretien post-greffe de cellules souches hématopoïétiques.

•**La radiothérapie ciblée :**

La MIBG marquée par l'iode 131 (¹³¹I-MIBG) peut constituer un moyen d'administrer une irradiation ciblée. Bien que développée depuis les années 1980, la place thérapeutique de la ¹³¹I-MIBG reste encore à définir. Ce traitement a une efficacité démontrée lorsqu'il est utilisé à visée antalgique dans les situations palliatives. Il permet également de contrôler les lésions osseuses multifocales réfractaires. [158]

La toxicité hématologique (thrombopénie) de cette approche thérapeutique peut être contournée par l'administration de cellules souches périphériques. [159]

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

L'administration de la chimiothérapie à hautes doses repose sur le concept effet-dose des agents alkylants avec une étroite relation entre la dose administrée et la réponse tumorale. Elle s'applique aux neuroblastomes dont le pronostic est mauvais sous chimiothérapie conventionnelle (patients métastatiques âgés de plus de un an au diagnostic).[160], [161]

La toxicité limitante des agents alkylants est hématologique et peut être palliée par la transplantation de cellules souches hématopoïétiques récoltées à partir des cellules souches du sang périphérique d'un donneur ou dans sa moelle osseuse pour repeupler celle du receveur. La transplantation des cellules souches hématopoïétiques (TCSH) peut être soit allogénique, cela implique la TCSH d'un individu chez un autre, elle est dite syngénique lorsque le donneur est un jumeau identique, soit autogénique lorsque les cellules souches utilisées sont celles du patient lui-même. L'administration de greffon autologue permet l'administration de doses 10 à 15 fois supérieures aux doses conventionnelles. [162]

Des études de phase II ont permis de démontrer l'efficacité du Melphalan à hautes doses. [163] L'association Busulfan-Cyclophosphamide a permis d'obtenir des taux de réponse de 30% chez des patients porteurs de neuroblastomes réfractaires. [164]

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.

Une étude randomisée du groupe américain CCG (Children Cancer Group) qui 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), 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%. [165]

L'objectif de la greffe est le renouvellement complet de la moelle osseuse hématopoïétique d'un patient lorsque celle-ci est atteinte par des cellules

cancéreuses dans les formes graves de neuroblastome. Les cellules de la moelle osseuse hématopoïétique sont entièrement éliminées à l'aide de la chimiothérapie ou radiothérapie myéloablatrice. On réinjecte par la suite des cellules souches hématopoïétique préalablement prélevées chez le malade. Ces cellules possèdent la capacité de recoloniser la moelle osseuse hématopoïétique et de renouveler les différentes populations sanguines permettant ainsi de limiter l'aplasie médullaire. Cette technique permet de diminuer le risque de rechute par rapport à un traitement de consolidation par chimiothérapie simple liée à la présence de cellules tumorales résiduelles naturellement chimiorésistantes.

Un essai clinique, le HR-NBL1/SIOPEN, a récemment montré la supériorité de l'association Busulfan/Méphalan (deux agents myéloablatifs) utilisée en Europe versus l'association Carboplatine, Etoposide, Mephalan utilisé aux Etats-Unis chez des patients au stade métastatique.

En effet, le taux de survie est de 60% avec cette association alors qu'il n'est que de 48% avec la Carboplatine, l'Etoposide et le Méphalan. Le pourcentage de rechute et de progression de la maladie est également plus faible avec le Busulfan et Méphalan, 48% versus 60% la Carboplatine, l'Etoposide et le Méphalan.

L'utilisation de cette association est par conséquent recommandée comme standard dans la chimiothérapie myéloablatrice (SIOPEN 2012 [166]).

Dans notre série, 2 patients ont eu une Chimiothérapie Haute Dose avec Greffe de CSH, soit 14.28 %.

5.6. L'acide rétinoïque :

L'acide 13-Cis-rétinoïque est un dérivé synthétique de l'acide tout-transrétinoïque 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. [165]

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.[167]

Selon l'expérience de A.Rbiha, 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. [168]

Dans notre expérience, l'acide rétinoïque a été administré dans 2 des cas des patients du groupe haut risque, avec une bonne tolérance.

5.7. Traitement palliatif :

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.[169]

Dans la présente étude le recours à la chimiothérapie palliatif a été nécessaire dans 21.42% des cas.

6. Classifications et facteurs pronostiques :

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

6.1. 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. [170] [52]

Tableau 13 : Classification d'Evans

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

6.2. 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 ».[43] [99]

L'INSS présente l'inconvénient d'être essentiellement une classification postopératoire, puisque par définition, les stades 1 et 2 doivent avoir été réséqués.

Tableau 14 : Classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS)

Stade	Description
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 ipsilatéraux), 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 éloignées 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 ipsilatéraux). 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.

6.3. 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) [121]. 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. [171]

Tableau 15 : Classification de l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG)

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

6.4. 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 :

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

6.5. 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. [52]

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

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

- index MKI > 200 avant 1 an et demi.

6.6. 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 [52] :

- 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.

6.7. 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.

➤ Stades cliniques 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).		

➤ Stades cliniques post-opératoires

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-opératoire : P5

PSI	PT1	PN0/PNx	PM0
PSII	PT1	PN1a	PM0
PSIIIa	PT3a	PN0/PN1a/PNx	PM0
PSIIIb	PT3b Ou	Tout PN	PM0
PSIIIc	PT3c	Tout PN	PM0
PSIV	Tout PT	Tout PN	PM1
PSIV	PT4	Tout PN	Tout PM

7. Perspectives 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. [51]

7.1. L'immunothérapie Anti Tumorale :

Le principe de l'immunothérapie anti-tumorale repose sur le fait que les cellules tumorales expriment des antigènes à leur surface qui leur sont spécifiques. Le NB et du fait de son origine embryonnaire, exprime des antigènes peu ou pas exprimés par le tissu sain chez l'enfant. Parmi ces antigènes, le ganglioside GD2, fortement exprimé à la surface des neuroblastes, est une cible privilégiée de l'immunothérapie.[172]

En effet, il a été montré que le traitement de neuroblastes par un anticorps monoclonal anti-GD2 induit la lyse cellulaire tumorale par deux mécanismes de cytotoxicité : anticorps-dépendante et complément-dépendante. [173] Différents anticorps monoclonaux anti-GD2 ont été développés et utilisés lors d'essais cliniques de phase I ou II. Cette stratégie donne des résultats encourageants pour le traitement des formes graves de NB. [174], [175]

Une autre forme d'immunothérapie anti-tumorale, dite active, consiste en la stimulation d'une réponse immune capable d'éliminer les cellules tumorales.

Elle peut correspondre à une activation de la réponse innée non spécifique, ou à une activation de cellules reconnaissant spécifiquement les cellules tumorales. [43]

Les neuroblastes, en particulier dans les formes de haut risque, n'expriment généralement pas les molécules de human leucocyte antigen (HLA) classe I à leur surface, [176] ce qui explique leur sensibilité à une lyse médiée par les cellules de l'immunité innée tels les lymphocytes natural killer (NK).[177], [178]

Cependant, une réponse immune spécifique peut être obtenue par l'administration d'interféron- γ ou d'IL2 (interleukine 2) afin de stimuler l'expression des marqueurs HLA à la surface des cellules tumorales. [176], [179], [180].

Une autre approche permettant de pallier à ce problème repose sur l'utilisation de cellules dendritiques à la place des lymphocytes. En effet, en chargeant les cellules dendritiques par un lysat de cellules de NB, il est possible de sensibiliser les cellules dendritiques à l'ensemble des antigènes tumoraux. [177] La sensibilisation des cellules dendritiques par des cellules de NB nécrosées est également efficace. [181]

7.2. Traitement aux Anti-Angiogéniques :

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé « angiogenèse », joue un rôle capital dans la croissance et la progression tumorale.[182] En assurant l'apport en oxygène, en nutriments et en facteurs de croissance aux cellules cancéreuses, le réseau vasculaire tumoral est indispensable au développement de la tumeur. Les vaisseaux sanguins tumoraux nouvellement formés permettent aussi la dissémination des cellules cancéreuses, et par conséquent, favorisent la formation de métastases. Des travaux récents ont

montré l'existence d'un autre processus, la « lymphangiogenèse tumorale », ou les cellules tumorales stimulent aussi la formation de vaisseaux lymphatiques [183]. De ce fait, la recherche sur la biologie des vaisseaux sanguins et lymphatiques et les mécanismes de la néo-angioénèse sont d'un intérêt majeur.

L'angiogenèse représente une nouvelle cible intéressante dans la stratégie anti tumorale. Dans ce but, les néo vaisseaux tumoraux ont été étudiés dans presque tous les types de tumeurs solides. Si la majorité des travaux de recherche a porté sur des néoplasies chez l'adulte, le neuroblastome a été le centre d'intérêt de la recherche sur l'angiogenèse en oncologie pédiatrique. [184]

L'hétérogénéité clinique et les mécanismes biologiques sous-jacents au neuroblastome sont encore mal compris, mais plusieurs études récentes démontrent que l'angiogenèse joue un rôle majeur dans la croissance de cette tumeur.[185], [186]

La formation des néo vaisseaux tumoraux est le résultat de plusieurs mécanismes dont le bourgeonnement de micro vaisseaux à partir de vaisseaux sanguins préexistants avec recrutement de cellules endothéliales avoisinantes. Plusieurs travaux récents ont démontré que l'angiogenèse tumorale était aussi dépendante du recrutement de progéniteurs endothéliaux issus de la moelle osseuse et capables de se différencier in situ en cellules endothéliales matures afin de compléter l'angiogenèse assuré par l'endothélium préexistant (processus appelé vasculogenèse).[187] La plupart des auteurs s'accordent pour penser que les différents mécanismes impliqués (bourgeonnement, vasculogenèse ou cooption) peuvent non seulement dépendre de la nature de la tumeur, mais peuvent coexister et être étroitement intriqués.[182]

Tous les mécanismes d'angiogenèse connus et décrits à ce jour semblent être présents dans la néoangioénèse du neuroblastome . Le processus le mieux

décrit dans le neuroblastome est le « sprouting » ou bourgeonnement de micro vaisseaux à partir des capillaires préexistants sous l'influence de facteurs pro angiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), le basic fibroblast growth factor (bFGF), et l'angiopoétine (Ang)[188], [189]. Il a été récemment rapporté la présence de progéniteurs endothéliaux circulants dans le sang périphérique de patients ayant un neuroblastome. [190]

Enfin, une étude récente a démontré l'existence de micro vaisseaux dans un neuroblastome contenant l'amplification MYCN, signant ainsi l'origine tumorale des cellules endothéliales analysées et apportant la preuve d'un phénomène supplémentaire de « mimétisme vasculaire » dans l'angiogenèse du neuroblastome. [191]

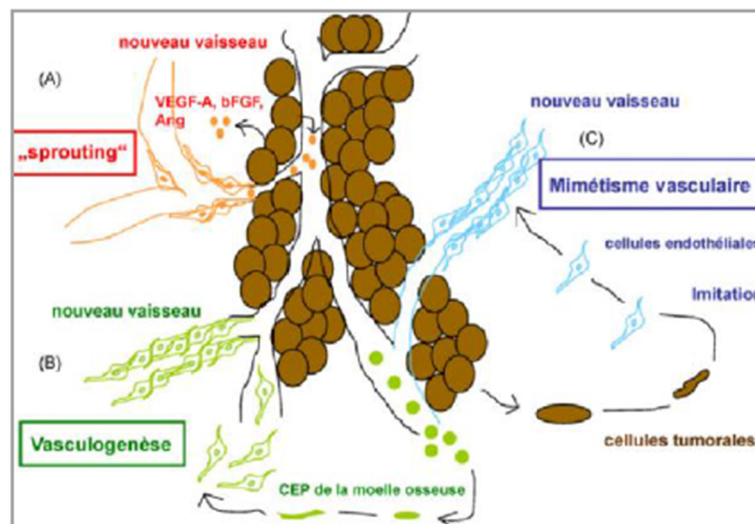


Figure 47 : Mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome

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 circulantes 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

La capacité de cibler le système vasculaire tumoral a ouvert des perspectives très prometteuses dans le traitement du cancer. Aujourd'hui, plus de 70 molécules antiangiogéniques sont décrites et sont, pour la majorité, actuellement évaluées dans des essais cliniques pour des tumeurs de l'adulte. [192]

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 micro-vasculaire 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 pro angiogéniques 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.[192]
- Les stratégies antiangiogéniques présentent plusieurs avantages comparés aux traitements cytotoxiques conventionnels :
 - les dégâts engendrés au niveau d'un seul vaisseau sanguin tumoral peuvent avoir un effet sur un grand nombre de cellules tumorales dépendantes de celui-ci pour leur apport sanguin ;
 - les vaisseaux tumoraux se « normalisent » après administration d'un traitement antiangiogéniques, permettant aux agents de chimiothérapie de

mieux accéder à la tumeur pour exercer leur effet cytotoxique ;

- cibler les cellules endothéliales peut avoir un effet bénéfique de contrôle sur la maladie résiduelle minime inaccessible à la chimiothérapie standard, en supprimant les cellules quiescentes résiduelles et dormantes en phase G0/1 ;
- la résistance aux agents antiangiogéniques est rare et contraste avec les résistances tumorales fréquemment développées contre les chimiothérapies puisque ces traitements ciblent des cellules normales et non des cellules tumorales.

Le plus souvent, les traitements antiangiogéniques sont utilisés en association avec une chimiothérapie standard [192]. Cependant, de nombreuses questions persistent sur les mécanismes d'action des traitements antiangiogéniques. Les réponses apportées à ces questions permettront très probablement d'optimiser leur utilisation en clinique. Plusieurs agents cytotoxiques classiques peuvent être utilisés pour inhiber la prolifération cellulaire endothéliale et donc l'angiogenèse tumorale. [193]

7.2.1. 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. [194]

Ce concept permet de traiter des tumeurs résistantes aux cytotoxiques en utilisant les agents de chimiothérapie conventionnels [195]. 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. [196]

	Chimiothérapie conventionnelle	Chimiothérapie métronomique
Mécanisme d'action	Direct par induction de mort de cellules tumorales	Indirect par blocage de l'angiogenèse tumorale Restauration de la réponse immune antitumorale Induction de la dormance tumorale
Cible	Cellules tumorales en division	Cellules endothéliales, TPS-1, HIF, Treg, cellules dendritiques
Protocole	Périodique : souvent toutes les 3 semaines	Continu : 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

Tableau 16 : Tableau comparatif entre les principales caractéristiques de la chimiothérapie conventionnelle et la chimiothérapie métronomique

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 [196]. 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.[197] 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 [198]. 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 [199]. 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 [200]. 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.

7.2.2. 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 [201]. 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 [202].

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 [201], [203]. 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.

7.2.3. 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 [201]. 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. [204] 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 [205].

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

Les effets observés étaient :

- Une diminution des taux urinaires de VEGF-A et bFGF ;
- Une réduction de la perfusion sanguine tumorale (mesurée en imagerie par résonance magnétique dynamique) ;
- Une diminution des taux de progénitures endothéliales circulants ;
- 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.[201]

7.2.4. 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 [202]. 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) [206]. 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.

7.2.5. Thrombospondine :

Sécrétée dans les matrices extra- et péricellulaire, la thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine capable d'inhiber, elle aussi, la prolifération et la migration endothéliale. Les souris déficitaires pour la TSP-1 présentent une augmentation de la vascularisation tumorale suivie d'une croissance tumorale accrue. [207]

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 [208]. 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. [209]

D'autres études précliniques évaluant ces substances dans le traitement des tumeurs solides de l'enfant seront intéressantes.

7.2.6. 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 . 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) [102]. En combinant ces stratégies anti-VEGF avec le

topotecan, ils ont observé une suppression partielle de la croissance tumorale ainsi qu'une inhibition significative rebond de croissance habituellement observée à l'arrêt du traitement par chimiothérapie [210].

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 [211]. Récemment, un autre travail a montré que le bevacizumab entraînait des altérations physiologiques des vaisseaux tumoraux qui amélioraient la distribution et donc l'efficacité des chimiothérapies [212]. 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 [213]. 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.

7.2.7. 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 [198]. 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 Sugeng 5416 (SU5416, Semoxinal) est un antagoniste spécifique de VEGFR-1 (Flt- 1) et -2 (KDR), bloquant la phosphorylation de Flk-1 médiée par VEGF [201], [202]. 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 [214]. 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 [215]. 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 [192]. Le sunitinib a été évalué dans des modèles murins de xénogreffes de tumeurs solides pédiatriques [216]. 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 3^e 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 [217].

Nous avons réalisé une revue générale des TKI avec une attention particulière pour leur potentiel en oncologie pédiatrique [216].

7.2.8. 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 [202]. 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 musculo-squelettique [202]. 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 [203].

7.2.9. Bisphosphonates :

Les métastases osseuses sont présentes chez près de la moitié des patients atteints de neuroblastome et contribuent à la morbidité et la mortalité [51]. 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 [143]. 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 [218]. 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.

8. Suivi post-thérapeutique :

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. [219], [220]

Dans le cas particulier du neuroblastome, ce suivi est d'autant plus indispensable que le risque de survenue d'événements tardifs tels que ré-évolution 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 ré-évolution 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. [221]. 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. [222]. 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. [223]

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.



Conclusion



Le neuroblastome est une maladie très polymorphe dont les modalités de prise en charge sont complexes et protocolées, dans une optique d'évaluation continue.

La chirurgie conserve une place centrale dans le traitement du neuroblastome thoracique et l'objectif de l'intervention reste une exérèse complète, à mettre en balance avec les risques de complications et de séquelles post opératoires.

La décision doit être prise dans le contexte global des autres éléments pronostiques, et l'exérèse complète n'est pas toujours indispensable. Il est actuellement admis qu'une chimiothérapie première permet d'améliorer l'opérabilité de certaines tumeurs présentant des facteurs de risque chirurgicaux.

Ainsi, la chirurgie d'emblée expose à la survenue des complications qui peuvent être évités par une chimiothérapie néo-adjuvante.

Ce travail a abordé l'intérêt d'une exérèse incomplète, éventuellement préférable à une résection complète avec des complications et a également essayé d'évaluer les apports des différentes voies d'abord chirurgicales, en comparant la thoracotomie et la résection thoroscopique dans la résection des neuroblastomes thoraciques.

Ainsi selon les données de la littérature, les neuroblastomes ne présentant pas d'IDRF et n'étant pas périvasculaires semblent de bons candidats à la CMI, le but principal restant une diminution du temps d'hospitalisation postopératoire pour permettre, soit un retour à une vie normale pour les stades de bas risque, soit la reprise d'une chimiothérapie le plus rapidement possible après le geste chirurgical pour les stades nécessitant un traitement complémentaire postopératoire.

L'acte chirurgical est toujours soumis à une évaluation bénéfice/risque et son objectif reste une exérèse complète, à mettre en balance avec la gravité potentielle des séquelles prévisibles.

Cependant le neuroblastome est un cancer du système nerveux sympathique qui dans plus de la moitié des cas est diagnostiqué au stade métastatique. Le pronostic des patients de haut grade reste très péjoratif avec un taux de survie à 5 ans égal à 40%. Ainsi la recherche de nouveaux marqueurs plus spécifiques et plus sensibles et le développement de nouvelles thérapies apparaît donc nécessaire pour ces patients. De nouvelles approches thérapeutiques se développent notamment avec l'immunothérapie et la thérapie anti-Angiogénique.

C'est en poursuivant une démarche de concertation avec tous les spécialistes impliqués qu'on pourra continuer à améliorer les procédures et à participer aux progrès thérapeutiques de cette maladie.



Résumés



Résumé

These : Neuroblastome thoracique à propos de 14 cas.

Auteur : Farah Ghilal

Mots clés : Neuroblastome thoracique- Prise en charge- Actualités thérapeutiques

Introduction :

Le neuroblastome est une tumeur maligne de l'enfant qui est caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique. Les facteurs pronostiques qui expliquent cette variabilité sont dominés par l'âge, le stade, et des caractéristiques biologiques, qui permettent le regroupement des neuroblastomes en groupes de risque, qui conditionnent les stratégies thérapeutiques. Ce travail apporte un éclairage sur la prise en charge chirurgicale de la forme thoracique du neuroblastome.

Matériels et méthodes : étude rétrospective sur 7 ans portant sur 14 dossiers.

Résultats : Sur les 14 cas de cette série, 11 étaient de sexe féminin, l'âge au diagnostic variait entre 12 mois et 8 ans. 12 des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire suivie d'une chirurgie. 2 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'emblée avec exérèse complète. La chimiothérapie adjuvante a été administrée chez 10 patients. 2 des patients ont bénéficié d'une auto-greffe des cellules souches hématopoïétiques.

Discussion : Ce travail apporte un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge du neuroblastome thoracique : si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse semble importante, les bénéfices d'une exérèse complète sont à mettre en balance avec les risques de complications. La chirurgie mini-invasive semble être une alternative thérapeutique à l'approche par voie ouverte dans la prise en charge de ces tumeurs, à la fois à visée diagnostique par la réalisation de biopsie mais également thérapeutique avec exérèse complète de la tumeur.

Conclusion : Le neuroblastome thoracique est une maladie qui nécessite une approche multidisciplinaire dans des centres spécialisés afin que les patients puissent bénéficier d'une prise en charge adéquate, d'un suivi régulier et rigoureux.

Summary

Thesis: Thoracic neuroblastoma a study of 14 cases.

Author: Farah Ghilal

Keywords: Thoracic neuroblastoma- management- new treatments

Introduction:

Neuroblastoma is a malignant children's tumor that is characterised by its large heterogeneous clinical manifestation. Prognostic factors that could explain this variability are age, stage and certain biological characteristics, which enable the classification of neuroblastomas in risk groups that condition the treatment strategies. This study approaches the surgical treatment of thoracic neuroblastomas.

Methods: 14 cases were identified during the study period, which was 7 years.

Results: Eleven out of the 14th patients were girls, the age at diagnosis varied between 12 months and 8 years. Twelve of the patients had chemotherapy followed by surgery. Post-surgery chemotherapy had been administrated in ten cases. Two of the patients had an allogeneic transplant of bone marrow.

Discussion: This work discusses the role of surgery in the treatment of thoracic neuroblastomas: if surgery is established as a very important part of the treatment process and the quality of the excision seems important, the benefits of a complete excision should be weighed against the risk of complications. Minimally invasive surgery seems to be a therapeutic alternative to the open approach of the resection of these type of tumors, not only for diagnosis purpose by performing biopsy but also for therapeutic goals with complete resection of the tumor.

Conclusion: Thoracic neuroblastoma is an illness that needs a multidisciplinary approach in specialized centers so that the patients can benefit from adequate regular care and rigorous monitoring.

ملخص

المؤلف : فرح غيلا

أطروحة بعنوان: ورم العصبية الصدري بصدد 14 حالة

كلمات مفاتيح: ورم العصبية الصدري- تكفل العلاجي- مستجدات العلاج

مقدمة : ورم العصبية هو ورم خبيث يصيب الطفل ويتميز بتنوع سريري كبير يتطور من مرض بسيط تقريبا إلى مرض عضال . إن العوامل التوقعية التي تفسر هذا المتغير تتمثل في السن ومرحلة تقدم المرض ومجموعة من الخصائص البيولوجية التي تسمح بتركيز ورم العصبية في مجموعات ذات مخاطر هي التي تحدد استراتيجيات علاجية مختلفة . كما تقدم هذه الدراسة توضيحات حول دور الجراحة في معالجة الشكل الصدري من ورم العصبية.

المواد والطرق : دراسة استيعادية على مدى 7 سنوات همت 14 ملفا من أورام العصبية الصدرية.

النتائج : من بين كل هذه الحالات في هذه السلسلة، تبين أن 11 إنثا و تراوح عمر الحالات عند التشخيص بين 12 شهرا و 8 سنوات . وخضعت 12 حالة لعلاج كيميائي قبلي تلتته جراحة. خضع 2 من المرضى لعملية جراحية مباشرة مع الاستئصال الكامل. تم إعطاء العلاج الكيماوي المساعد في 10 حالات. خضع 2 من المرضى لزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم.

مناقشة : يلقي هذا العمل الضوء الخاص على دور الجراحة في إدارة ورم الخلايا البدائية العصبية الصدري: إذا كانت الحاجة إلى الجراحة راسخة وجودة الاستئصال تبدو مهمة، فإن فوائد الاستئصال الكامل يجب أن توزن ضد مخاطر حدوث مضاعفات. يبدو أن التدخل الجراحي المحدود بديل علاجي للنهج المفتوح في إدارة هذه الأورام ، سواء لأغراض التشخيص عن طريق إجراء خزعة ولكن أيضاً علاجية مع الاستئصال الكامل للورم.

خلاصة : إن ورم العصبية مرض يتطلب مقاربة شمولية للعلاج في مراكز متخصصة حتى يتمكن المرضى من الاستفادة من العلاج الملائم والتتبع الدائم بجودة عالية . في حين أن استراتيجيات مضادات تكوين الأوعية الدموية فتحت أبوابا ليس فقط لعلاج المرض و لكن أيضا للتحكم في المضاعفات التي تسببها علاجات أخرى أكثر عدوانية .



Annexes



ANNEXE I

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE IBN SINA RABAT

Services :

Centre d'hémo-oncologie pédiatrique et Service de chirurgie pédiatrique de l'hôpital d'enfants de Rabat

FICHE D'EXPLOITATION

Identité :

Année d'hospitalisation :

N° de dossier.....

Nom et prénom

Age : Sexe : (1) ☐ M /(2) ☐ F

Origine : Ville :

Milieu : (0) urbain ☐ (1) rural ☐

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

Date de la consultation/Hospitalisation

.....

Adresse complète :

.....

.....

Numéros de téléphones :

ATCD personnels :

(0) RAS ☐ (1) présents ☐

Medicaux :

.....

.....

Chirurgicaux :

.....

.....

ATCD familiaux :

RAS ☐ (0)

Consanguinité: (1) Oui ☐ (0) Non ☐

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

Circonstances de découverte :

(0) fortuite ☐ (1) diagnostic anténatal ☐ (2) signes fonctionnels ☐

Date de début :

Durée d'évolution des symptômes :

Symptômes :

RAS ☐ (0)

Masse ☐ (1) : abdominale ☐ thoracique ☐ dorsale ☐ fessière ☐ cervicale ☐

Douleurs ☐ (2) : aiguës ☐ chroniques ☐

Siège : abdominales ☐ thoraciques ☐ osseuses ☐

Arthralgies ☐ (3)

Boiterie ☐ (4)

Symptomatologie neurologique :

Déficit sensitif ou moteur ☐ (5) ou autre

.....

Trouble mictionnel ☐ (6) hématurie ☐ dysurie ☐ énurésie ☐ RAU ☐

Trouble défécatoire ☐ (7)

Troubles de transit ☐ (8) constipation ☐ diarrhées ☐

Symptomatologie respiratoire :

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

Autres

.....

.....

Syndrome hémorragique ☐ (13)

Autres(14).....

.....

Données cliniques :

- Signes généraux :

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

Fièvre : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

Examen physique :

- Examen général:

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

Poids :Kg Taille : cm

Ictère : (1) oui ☐ (0) non ☐

Conjonctives : (0) Normo colorées ☐ (1) décolorées ☐

- Examen abdominal :

Distension abdominale : (1) oui ☐ (0) non ☐

CVC : (1) oui ☐ (0) non ☐

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

Dimensions :.....

Hépatomégalie : (1) oui ☐ (0) non ☐

Splénomégalie : (1) oui ☐ (0) non ☐

Contact lombaire : (1) oui ☐ (0) non ☐

Sensibilité abdominale : (1) oui ☐ (0) non ☐

Ascite : (1) oui ☐ (0) non ☐

Globe vésical : (1) oui ☐ (0) non ☐

TR:.....

.....

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

- Examen pleuro pulmonaire :

Déformation thoracique : (1) oui ☐ (0) non ☐

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

Dimensions :.....

Détresse respiratoire : (1) oui ☐ (0) non ☐

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

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

Syndrome de condensation pulmonaire : (1) oui (0) non

- Examen cardiovasculaire :

Pouls : (0) réguliers ☐ (1) irréguliers ☐

Souffle cardiaque : (1) oui ☐ (0) non ☐

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

OMI : (1) oui ☐ (0) non ☐

Examen neurologique :

Déficit moteur : (1) oui ☐ (0) non ☐

.....

Déficit sensitif : (1) oui ☐ (0) non ☐

.....

Troubles sphinctériens : (1) oui ☐ (0) non ☐

.....
ROT : (0) présents normaux ☐ (1) vifs ☐ (2) abolis ☐
Paires crâniennes : (0) intacts ☐ (1) atteinte d'un nerf crânien ☐
.....

- Examen ophtalmologique :

Exophtalmie : (1) oui ☐ (0) non ☐
Ecchymoses périorbitaires : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

- Examen locomoteur :

Boiterie : (1) oui ☐ (0) non ☐
Douleurs osseuses : (0) absentes ☐ (1) spontanées ☐ (2) provoquées ☐
Hemihypertrophie corporelle : (1) oui ☐ (0) non ☐

- Examen cutanéomuqueux :

Nodules sous cutanés bleutés : (0) absents ☐ (1) présents ☐
Siège :
Autres :

- Aires ganglionnaires :

Libres ☐ (0) ADP ☐ (1)
Siège :

- Reste de l'examen clinique :

.....
.....

Imagerie

Radiographie thoracique : (0) Non faite ☐ (1) faite ☐
Normale ☐ métastases ☐
Interprétation :

.....
.....
.....
Echographie : thoracique : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

Résultats :
.....
.....

.....
Echographie abdominale ou autres : (1) oui (0) non

Résultats :
.....
.....
.....

TDM thoracique : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

Siège de la tumeur :

Taille :

Extension locale :
.....
.....

Localisations secondaire :

Métastase hépatique : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

Métastase pulmonaire : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

Métastase osseuse : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

Autres :
.....

IRM médullaire : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

Résultats :
.....
.....
.....
.....

Scintigraphie osseuse : (1) Oui ☐ (0) Non ☐

.....
Scintigraphie a la MIBG : (1) oui (2) non

.....
.....
.....
TDP thoraco-abdomino-pelvienne (1) oui (2) non
.....
.....
.....

Bilan biologique :

Ø NFS : Hb : Plqt : GB :
Ø Ionogramme sanguin : Na⁺ : K⁺ : Urée :
Créatinine :
Calcémie : Glycémie : Protidémie :
Albuminémie :
ALAT ASAT bilT : bilc : PAL :
GGT :
Ø TP : TCA :
Ø catécholamines urinaires : VMA : HVA : dopamine : Ø
LDH :
Ø Ferritine :

ANATOMOPATHOLOGIE

- **Myélogramme :**
 - **Biopsie de la masse :** (1) faite ☐ (0) non faite ☐
Si oui : (0) chirurgicale ☐ (1) radioguidée ☐
Résultat :
 - **Biopsie d'adénopathie :** (1)oui ☐ (0) non ☐
.....
 - **BOM :** (1) oui ☐ (0) non ☐
Résultat :
 - Autres :
 - **Recherche de l'amplification du gène N-MYC** (1) oui (2) non
- Si oui : ☐non amplifié ☐amplifié

Classification pré-thérapeutique :

Stade INSS :

☐ Stade 1 ☐ Stade 2A ☐ Stade 2B ☐ Stade 3 ☐ Stade 4 ☐ Stade 4s

Prise en charge thérapeutique :

Chirurgie :

Malade opérable ☐ malade non opérable ☐

- Voied'abord :.....
.....

- Exploration chirurgicale :
.....
.....
.....

- Geste réalisé :
.....
.....
.....
.....

- Anatomie pathologique de la pièce opératoire :
.....

- Chimiothérapie :

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

(0) non faite ☐

Protocole :

.....
.....

Durée :

.....
.....

Toxicité :

.....

Radiothérapie :

(1) adjuvante ☐ (2) néo adjuvante ☐ (3) exclusive ☐ (0) non faite ☐

Dose :

.....

Autres thérapies :

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

EVOLUTION

(0) bonne évolution ☐

(1) Rémission ☐ clinique ☐ biologique ☐ radiologique ☐

(2) Persistance ☐

(3) Complications ☐

.....

.....

(4) Décès ☐

(5) Patient perdu de vue



Bibliographie



- [1]. P. Pla *et al.*, « Cadherins in neural crest cell development and transformation », *J. Cell. Physiol.*, vol. 189, n° 2, p. 121-132, nov. 2001.
- [2]. M. Minoux et F. M. Rijli, « Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial development », *Dev. Camb. Engl.*, vol. 137, n° 16, p. 2605-2621, août 2010.
- [3]. A. V. Morales, J. A. Barbas, et M. A. Nieto, « How to become neural crest: From segregation to delamination », *Semin. Cell Dev. Biol.*, vol. 16, n° 6, p. 655-662, déc. 2005.
- [4]. L. S. Gammill et M. Bronner-Fraser, « Neural crest specification: migrating into genomics », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 4, n° 10, p. 795-805, oct. 2003.
- [5]. N. M. Joseph *et al.*, « Neural crest stem cells undergo multilineage differentiation in developing peripheral nerves to generate endoneurial fibroblasts in addition to Schwann cells », *Dev. Camb. Engl.*, vol. 131, n° 22, p. 5599-5612, nov. 2004.
- [6]. T. Motohashi *et al.*, « Neural crest cells retain their capability for multipotential differentiation even after lineage-restricted stages », *Dev. Dyn.*, vol. 240, n° 7, p. 1681-1693, juill. 2011.
- [7]. T. R. Gershon, O. Oppenheimer, S. S. Chin, et W. L. Gerald, « Temporally Regulated Neural Crest Transcription Factors Distinguish Neuroectodermal Tumors of Varying Malignancy and Differentiation », *Neoplasia N. Y. N.*, vol. 7, n° 6, p. 575-584, juin 2005.

- [8]. P. E. Zage, C. U. Louis, et S. L. Cohn, « New Aspects of Neuroblastoma Treatment: ASPHO 2011 Symposium Review », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 58, n° 7, p. 1099-1105, juill. 2012.
- [9]. L. Chevrier, « Modulation de l'expression de MYCN et de SNAP-25 au cours de la différenciation induite par le neuropeptide VIP dans des lignées de neuroblastome humain », p. 227.
- [10]. K. R. Jessen et R. Mirsky, « The origin and development of glial cells in peripheral nerves », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 6, n° 9, p. 671-682, sept. 2005.
- [11]. « Les cellules des crêtes neurales <http://www.embryology.ch> ». .
- [12]. F. Netter, *Atlas d'anatomie humaine*. (Saunders/Elsevier, Philadelphia, PA)., 2007.
- [13]. O. Schweisguth, *Tumeurs solides de l'enfant*. Flammarion médecine-sciences, 1979.
- [14]. G. M. Brodeur, « Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, n° 3, p. 203-216, mars 2003.
- [15]. C. Spix, G. Pastore, R. Sankila, C. A. Stiller, et E. Steliarova-Foucher, « Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project », *Eur. J. Cancer*, vol. 42, n° 13, p. 2081-2091, sept. 2006.
- [16]. G. Ljungman *et al.*, « Incidence and survival analyses in children with solid tumours diagnosed in Sweden between 1983 and 2007 », *Acta Paediatr.*, vol. 100, n° 5, p. 750-757, mai 2011.

- [17]. C. A. Stiller et D. M. Parkin, « International variations in the incidence of neuroblastoma », *Int. J. Cancer*, vol. 52, n° 4, p. 538-543, oct. 1992.
- [18]. F. Msefer Alaoui, « Les cancers de l'enfant au Maroc : état des fièvres. Espérance médicale. » 2002.
- [19]. S. Benchekroun et R. Alia, « Collection Medecines Sciences et Santé », p. 142.
- [20]. A. Horiuchi *et al.*, « Thoracic neuroblastoma: outcome of incomplete resection », *Pediatr. Surg. Int.*, vol. 20, n° 9, p. 714-718, sept. 2004.
- [21]. H. K. Goon, D. H. Cohen, et J. G. Harvey, « Review of thoracic neuroblastoma », *J. Paediatr. Child Health*, vol. 20, n° 1, p. 17-21, mars 1984.
- [22]. L. M. K. Wilson et G. J. Draper, « Neuroblastoma, Its Natural History and Prognosis: A Study of 487 Cases », *Br. Med. J.*, vol. 3, n° 5926, p. 301-307, août 1974.
- [23]. M. M. Malek, K. P. Mollen, T. D. Kane, S. R. Shah, et C. Irwin, « Thoracic neuroblastoma: a retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoracoscopic and open approaches to resection », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 45, n° 8, p. 1622-1626, août 2010.
- [24]. H. A. Demir *et al.*, « Thoracic neuroblastic tumors in childhood », *Pediatr. Blood Cancer*, p. n/a-n/a, 2009.
- [25]. H. Schroeder *et al.*, « Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: a population-based study », *Br. J. Cancer*, vol. 100, n° 5, p. 853-857, mars 2009.

- [26]. Y. Al-Tonbary *et al.*, « Clinico-epidemiology of neuroblastoma in north east Egypt: A 5-year multicenter study », *Oncol. Lett.*, vol. 10, n° 2, p. 1054-1062, août 2015.
- [27]. P. B. Hesselting, K. Ankone, G. Wessels, J. W. Schneider, L. D. Plessis, et S. Moore, « Neuroblastoma in southern Africa: epidemiological features, prognostic factors and outcome », *Ann. Trop. Paediatr.*, vol. 19, n° 4, p. 357-363, déc. 1999.
- [28]. S.. Murphy *et al.*, « Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? », *The Lancet*, vol. 337, n° 8737, p. 344-346, févr. 1991.
- [29]. F. H. Schilling *et al.*, « Neuroblastoma Screening at One Year of Age », *N. Engl. J. Med.*, vol. 346, n° 14, p. 1047-1053, avr. 2002.
- [30]. F. Traoré, F. Eshun, B. Togo, J. J. A. Yao, et M. R. Lukamba, « Neuroblastoma in Africa: A Survey by the Franco-African Pediatric Oncology Group », *J. Glob. Oncol.*, vol. 2, n° 4, p. 169-173, mars 2016.
- [31]. P. REYES, « Le Neuroblastome », *Réseau D'Hématologie D'Oncologie Pédiatrique - PACA Corse*, p. 9.
- [32]. J. M. Maris, M. D. Hogarty, R. Bagatell, et S. L. Cohn, « Neuroblastoma », *The Lancet*, vol. 369, n° 9579, p. 2106-2120, juin 2007.
- [33]. R. M. Filler, D. G. Traggis, N. Jaffe, et G. F. Vawter, « Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 7, n° 2, p. 136-143, avr. 1972.

- [34]. S. Suita *et al.*, « The characteristics of mediastinal neuroblastoma », *Eur. J. Pediatr. Surg. Off. J. Austrian Assoc. Pediatr. Surg. Al Z. Kinderchir.*, vol. 10, n° 6, p. 353-359, déc. 2000.
- [35]. G. A. Adams *et al.*, « Thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 28, n° 3, p. 372-377; discussion 377-378, mars 1993.
- [36]. I. Janoueix-Lerosey, L. Brugières, O. Delattre, « Nouvelles données sur l'origine génétique du neuroblastome », *Médecine Enfance*, vol. 29, n° 10, p. 475-479, 2009.
- [37]. I. Øra et A. Eggert, « Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: Impact on future clinical and basic research », *Semin. Cancer Biol.*, vol. 21, n° 4, p. 217-228, oct. 2011.
- [38]. J. F. Grier, « WDHA (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) syndrome: clinical features, diagnosis, and treatment », *South. Med. J.*, vol. 88, n° 1, p. 22-24, janv. 1995.
- [39]. I. Al-Mulhim, « Neuroblastoma in children: a 10-year experience in Saudi Arabia », *J. Trop. Pediatr.*, vol. 44, n° 2, p. 77-80, avr. 1998.
- [40]. M. Tuchman, M. L. R. Ramnaraine, W. G Woods, et W. Krivit, « Three years experience with random urinary HVA and VMA levels in the diagnosis of neuroblastoma », *Pediatrics*, vol. 79, p. 203-5, mars 1987.
- [41]. H.-W. Hann *et al.*, « Hann HW, Evans AE, Siegel SE, Wong KY, Sather H, Dalton A, Hammond D, Seeger RC Prognostic importance of serum ferritin in patients with Stages III and IV neuroblastoma: the Children's

- Cancer Study Group experience. *Cancer Res* 45: 2843-2848 », *Cancer Res.*, vol. 45, p. 2843-8, juill. 1985.
- [42]. F. Berthold, R. Kassenböhmer, et J. Zieschang, « Multivariate evaluation of prognostic factors in localized neuroblastoma. », *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 16, n° 2, p. 107-115, mai 1994.
- [43]. Pein F, Bernard J, Couanet D et al., « Le neuroblastome ». 2004.
- [44]. L. Lau, « Neuroblastoma: a single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognostic factors », *Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 19, n° 2, p. 79-89, mars 2002.
- [45]. T. J. Triche, M. Tsokos, R. I. Linnoila, P. J. Marangos, et R. Chandra, « NSE in neuroblastoma and other round cell tumors of childhood », *Prog. Clin. Biol. Res.*, vol. 175, p. 295-317, 1985.
- [46]. B. S Charak, R. Agah, et A. Mazumder, « Synergism of interleukin-2 and cyclosporine A in induction of graft-versus-tumor effect without graft-versus-host disease after syngeneic bone marrow transplantation », *Blood*, vol. 80, p. 179-84, août 1992.
- [47]. G. Yogeewaran, « Cell Surface Glycolipids and Glycoproteins in Malignant Transformation11Publication Number 105 of Hubert Humphrey Cancer Research Center. », in *Advances in Cancer Research*, vol. 38, G. Klein et S. Weinhouse, Éd. Academic Press, 1983, p. 289-350.
- [48]. M. D. Cohen, « International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 12, n° 9, p. 1991-1993, sept. 1994.

- [49]. H. M. Katzenstein, P. M. Kent, W. B. London, et S. L. Cohn, « Treatment and Outcome of 83 Children With Intraspinal Neuroblastoma: The Pediatric Oncology Group Experience », *J. Clin. Oncol.*, vol. 19, n° 4, p. 1047-1055, févr. 2001.
- [50]. R. Carachi, P. E. Campbell, et M. Kent, « Thoracic neural crest tumors: A clinical review », *Cancer*, vol. 51, n° 5, p. 949-954, mars 1983.
- [51]. D. D. Stark *et al.*, « Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. », *Radiology*, vol. 148, n° 1, p. 101-105, juill. 1983.
- [52]. J. S. Meyer, M. P. Harty, et Z. Khademian, « Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor », *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, vol. 10, n° 2, p. 275-302, mai 2002.
- [53]. G. J. Lonergan, C. M. Schwab, E. S. Suarez, et C. L. Carlson, « Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation », *Radiogr. Rev. Publ. Radiol. Soc. N. Am. Inc*, vol. 22, n° 4, p. 911-934, août 2002.
- [54]. D. M. Green, *Diagnosis and Management of Malignant Solid Tumors in Infants and Children*. Springer US, 1985.
- [55]. A. Mong, M. Epelman, et K. Darge, « Ultrasound of the pediatric chest », *Pediatr. Radiol.*, vol. 42, n° 11, p. 1287-1297, nov. 2012.
- [56]. B. D. Coley, « Chest Sonography in Children: Current Indications, Techniques, and Imaging Findings », *Radiol. Clin. North Am.*, vol. 49, n° 5, p. 825-846, sept. 2011.

- [57]. BRISSE, H., EDELINE, V., MICHON, J., et al., « Stratégie actuelle d'imagerie des neuroblastomes », */data/revues/02210363/00820004/447/*, mars 2008.
- [58]. Benjamin A. Keller, Shinjiro Hirose, Diana L. Farmer, *Avery's Diseases of the Newborn , Surgical Disorders of the Chest and Airways*. Elsevier, 2018.
- [59]. S. Sedrati , N. Allali , M. Chelloui, L. Chat, R. Dafiri, « Le Neuroblastome qu'attend le clinicien de l'imagerie ? » 2011.
- [60]. J. Zourk, « Apport de l'imagerie dans les tumeurs abdominales malignes de l'enfant », p. 120, 2015.
- [61]. N. Aloui-Kasbi, S. Felah, I. Bellagha, S. Barsaoui, et A. Hammou, « Le neuroblastome : apport de l'imagerie Neuroblastoma: imaging findings », p. 6.
- [62]. B. H. Kushner, « Neuroblastoma: A Disease Requiring a Multitude of Imaging Studies* », *J. Nucl. Med.*, vol. 45, n° 7, p. 1172-1188, janv. 2004.
- [63]. M. Haliloglu, F. A. Hoffer, S. A. Gronemeyer, et B. N. Rao, « Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology », *Pediatr. Radiol.*, vol. 29, n° 11, p. 863-868, oct. 1999.
- [64]. Rubie, H., *Neuroblastome*, vol. EMC-Pédiatrie-Maladies infectieuses. 2001.
- [65]. . Howman-Giles, P. J. Shaw, R. F. Uren, et D. K. V. Chung, « Neuroblastoma and other neuroendocrine tumors », *Semin. Nucl. Med.*, vol. 37, n° 4, p. 286-302, juill. 2007.

- [66]. A. Matrane, M. A. Bsiss, S. E. Issami, S. Hiroual, S. B. Doubli, et N. B. R. Aouad, « 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 », *Datarevues*09281258v37i10-11S0928125813003744, nov. 2013.
- [67]. W. H. Beierwaltes, « Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. », *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 15, n° 4, p. 163-169, 1987.
- [68]. G. Bleeker *et al.*, « 123I-Mibg scintigraphy and 18F-Fdg-Pet imaging for diagnosing neuroblastoma », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 9, sept. 2015.
- [69]. H. Martelli *et al.*, « Intraoperative localization of neuroblastoma in children with 123I- or 125I-radiolabeled metaiodobenzylguanidine », *Surgery*, vol. 123, n° 1, p. 51-57, janv. 1998.
- [70]. A. Suc *et al.*, « Metastatic neuroblastoma in children older than one year: Prognostic significance of the initial metaiodobenzylguanidine scan and proposal for a scoring system », *Cancer*, vol. 77, n° 4, p. 805-811, févr. 1996.
- [71]. M. P. Hirsh, « Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma: Y. Perel, J. Conway, M. Kletzel, et al. J Pediatr Hematol Oncol 21:13–18, (January/February), 1999 », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 34, n° 11, p. 1748, nov. 1999.

- [72]. K. K. Matthay *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 21, n° 13, p. 2486-2491, juill. 2003.
- [73]. J. Stauss *et al.*, « Guidelines for 18F-FDG PET and PET-CT imaging in paediatric oncology », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 35, n° 8, p. 1581-1588, août 2008.
- [74]. M. Breton, N. Jehanno, V. Lebon, J. L. Alberini, et M. Wartski, « Imagerie fonctionnelle et métabolique du neuroblastome en 2016 », *Médecine Nucl.*, vol. 40, n° 5, p. 349-363, oct. 2016.
- [75]. B. H. Kushner, H. W. D. Yeung, S. M. Larson, K. Kramer, et N.-K. V. Cheung, « 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.*, vol. 19, n° 14, p. 3397-3405, juill. 2001.
- [76]. S. E. Sharp, B. L. Shulkin, M. J. Gelfand, S. Salisbury, et W. L. Furman, « 123I-MIBG Scintigraphy and 18F-FDG PET in Neuroblastoma », *J. Nucl. Med.*, vol. 50, n° 8, p. 1237-1243, janv. 2009.
- [77]. A. Piccardo *et al.*, « Comparison of 18F-dopa PET/CT and 123I-MIBG scintigraphy in stage 3 and 4 neuroblastoma: a pilot study », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 39, n° 1, p. 57-71, janv. 2012.
- [78]. E. Bombardieri *et al.*, « 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging », *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 37, n° 12, p. 2436-2446, déc. 2010.

- [79]. Y. Y. Ng et J. E. Kingston, « The role of radiology in the staging of neuroblastoma », *Clin. Radiol.*, vol. 47, n° 4, p. 226-235, avr. 1993.
- [80]. T. L. Slovis *et al.*, « Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease? », *Pediatr. Radiol.*, vol. 27, n° 3, p. 273-275, mars 1997.
- [81]. A. d'Andon, F. Pein, D. Valteau-Couanet, D. Couanet, et O. Hartmann, « Le neuroblastome », *Inst. Gustave Roussy Httpwww Igr Fr*, 2004.
- [82]. S. Avanzini *et al.*, « Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique », *Eur. J. Pediatr. Surg.*, vol. 27, n° 2, p. 166-170, avr. 2017.
- [83]. T. A. Vik *et al.*, « (123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 52, n° 7, p. 784-790, juill. 2009.
- [84]. S. T. Bolkar, M. S. Ghadge, et A. S. Raste, « Biochemical parameters in neuroblastoma », *Indian J. Clin. Biochem.*, vol. 23, n° 3, p. 293-295, juill. 2008.
- [85]. H. Shimada *et al.*, « Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 73, n° 2, p. 405-416, août 1984.
- [86]. H. Shimada *et al.*, « The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system) », *Cancer*, vol. 86, n° 2, p. 364-372, juill. 1999.

- [87]. H. Shimada, I. M. Ambros, L. P. Dehner, J. Hata, V. V. Joshi, et B. Roald, « Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee », *Cancer*, vol. 86, n° 2, p. 349-363, juill. 1999.
- [88]. V. Combaret *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.*, vol. 14, n° 1, p. 25-34, janv. 1996.
- [89]. H. Shimada *et al.*, « Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 87, n° 19, p. 1470-1476, oct. 1995.
- [90]. G. E. Bae, Y.-L. Suh, K. W. Sung, et J.-S. Kim, « Morphologic Alteration of Metastatic Neuroblastic Tumor in Bone Marrow after Chemotherapy, Morphologic Alteration of Metastatic Neuroblastic Tumor in Bone Marrow after Chemotherapy », *Korean J. Pathol. Korean J. Pathol.*, vol. 47, n° 5, p. 433-442, oct. 2013.
- [91]. S. Y. Kang, G. J. Cheon, D. S. Lee, J.-K. Chung, et K. Kang, « Clinical Significance of FDG PET/CT in the Pediatric Neuroblastoma », *J. Nucl. Med.*, vol. 57, n° supplement 2, p. 1508-1508, janv. 2016.
- [92]. J.-B. Shao, Z.-H. Lu, W.-Y. Huang, Z.-B. Lv, et H. Jiang, « A single center clinical analysis of children with neuroblastoma », *Oncol. Lett.*, vol. 10, n° 4, p. 2311-2318, oct. 2015.

- [93]. O. Burgues *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 Arch.*, vol. 449, n° 4, p. 410-420, sept. 2006.
- [94]. C. Bayle, T. Allard, C. Rodary, J. Vanderplancke, O. Hartmann, et J. Lemerle, « Detection of bone marrow involvement by neuroblastoma: Comparison of two cytological methods », *Eur. Paediatr. Haematol. Oncol.*, vol. 2, n° 1, p. 123-128, janv. 1985.
- [95]. G. M. Brodeur *et al.*, « Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 11, n° 8, p. 1466-1477, août 1993.
- [96]. M. C. Favrot *et al.*, « Histological, cytological and immunological analyses are complementary for the detection of neuroblastoma cells in bone marrow. », *Br. J. Cancer*, vol. 54, n° 4, p. 637-641, oct. 1986.
- [97]. I. Janoueix-Lerosey *et al.*, « Overall Genomic Pattern Is a Predictor of Outcome in Neuroblastoma », *J. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 7, p. 1026-1033, mars 2009.
- [98]. J. M. Maris et K. K. Matthay, « Molecular biology of neuroblastoma », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 17, n° 7, p. 2264-2279, juill. 1999.

- [99]. Y. Pérel *et al.*, « Le pronostic du neuroblastome de l'enfant. Méthodes d'étude et utilisation en pratique clinique », *Arch. Pédiatrie*, vol. 11, n° 7, p. 834-842, juill. 2004.
- [100]. R. Bagatell *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 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 27, n° 3, p. 365-370, janv. 2009.
- [101]. Y. Ma *et al.*, « Detection of MYCN Amplification in Serum DNA Using Conventional Polymerase Chain Reaction », *J. Korean Med. Sci.*, vol. 31, n° 9, p. 1392-1396, sept. 2016.
- [102]. C. Normand, J. Michon, I. Janoueix-Lerosey, O. Delattre, et G. Schleiermacher, « Les altérations génétiques dans le neuroblastome et leur apport pour la prise en charge thérapeutique », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 98, n° 5, p. 477-488, mai 2011.
- [103]. M. Łastowska *et al.*, « Gain of chromosome arm 17q predicts unfavourable outcome in neuroblastoma patients », *Eur. J. Cancer*, vol. 33, n° 10, p. 1627-1633, sept. 1997.
- [104]. J. M. Maris *et al.*, « Comprehensive analysis of chromosome 1p deletions in neuroblastoma », *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 36, n° 1, p. 32-36, janv. 2001.
- [105]. C. J. Breen, A. O'Meara, M. McDermott, M. Mullarkey, et R. L. Stallings, « Coordinate deletion of chromosome 3p and 11q in neuroblastoma detected by comparative genomic hybridization », *Cancer Genet. Cytogenet.*, vol. 120, n° 1, p. 44-49, juill. 2000.

- [106]. R. Spitz, B. Hero, K. Ernestus, et F. Berthold, « Deletions in chromosome arms 3p and 11q are new prognostic markers in localized and 4s neuroblastoma », *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 9, n° 1, p. 52-58, janv. 2003.
- [107]. E. F. Attiyeh *et al.*, « Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma », *N. Engl. J. Med.*, vol. 353, n° 21, p. 2243-2253, nov. 2005.
- [108]. P. Perri *et al.*, « Weak linkage at 4p16 to predisposition for human neuroblastoma », *Oncogene*, vol. 21, n° 54, p. 8356-8360, nov. 2002.
- [109]. J. Takita *et al.*, « Gene expression profiling and identification of novel prognostic marker genes in neuroblastoma », *Genes. Chromosomes Cancer*, vol. 40, n° 2, p. 120-132, juin 2004.
- [110]. L. C. Bowman *et al.*, « Genetic Staging of Unresectable or Metastatic Neuroblastoma in Infants: a Pediatric Oncology Group Study », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 89, n° 5, p. 373-380, mars 1997.
- [111]. R. Bagatell *et al.*, « Outcomes of Children With Intermediate-Risk Neuroblastoma After Treatment Stratified by MYCN Status and Tumor Cell Ploidy », *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 34, p. 8819-8827, déc. 2005.
- [112]. J. Schneiderman, W. B. London, G. M. Brodeur, R. P. Castleberry, A. T. Look, et S. L. Cohn, « Clinical significance of MYCN amplification and ploidy in favorable-stage neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 26, n° 6, p. 913-918, févr. 2008.

- [113]. V. Combaret *et al.*, « Clinical relevance of TRKA expression on neuroblastoma: comparison with N-MYC amplification and CD44 expression », *Br. J. Cancer*, vol. 75, n° 8, p. 1151-1155, 1997.
- [114]. A. Eggert *et al.*, « Molecular dissection of TrkA signal transduction pathways mediating differentiation in human neuroblastoma cells », *Oncogene*, vol. 19, n° 16, p. 2043-2051, avr. 2000.
- [115]. A. Cazes, « Implication du gène ALK dans l'oncogénèse du neuroblastome », phdthesis, Université Paris Sud - Paris XI, 2013.
- [116]. I. Janoueix-Lerosey et O. Delattre, « Activation du récepteur ALK dans le neuroblastome », p. 4, 2012.
- [117]. G. B. Aydn *et al.*, « Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center », *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 31, n° 7, p. 471-480, juill. 2009.
- [118]. H. J. Brisse *et al.*, « Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project », *Radiology*, vol. 261, n° 1, p. 243-257, oct. 2011.
- [119]. Z. N. Kain, R. S. Shamberger, et R. S. Holzman, « Anesthetic management of children with neuroblastoma », *J. Clin. Anesth.*, vol. 5, n° 6, p. 486-491, déc. 1993.
- [120]. L. M. Strauser, M. A. Helikson, et J. D. Tobias, « Anesthetic care for the child with congenital central alveolar hypoventilation syndrome (Ondine's curse) », *J. Clin. Anesth.*, vol. 11, n° 5, p. 431-437, août 1999.

- [121]. G. Cecchetto *et al.*, « Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 23, n° 33, p. 8483-8489, nov. 2005.
- [122]. A. Garaventa *et al.*, « Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 13, n° 6, p. 956-964, juin 2002.
- [123]. J. N. Le Tourneau, J. L. Bernard, W. H. Hendren, et M. Carcassonne, « Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 20, n° 3, p. 244-249, juin 1985.
- [124]. M. R. Powis, J. D. Imeson, et S. J. Holmes, « The effect of complete excision on stage III neuroblastoma: a report of the European Neuroblastoma Study Group », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 31, n° 4, p. 516-519, avr. 1996.
- [125]. G. Ahmed *et al.*, « Role of surgery in localized initially unresectable neuroblastoma », *J. Pediatr. Urol.*, mars 2018.
- [126]. H. Rubie *et al.*, « Nonmetastatic thoracic neuroblastomas: a review of 40 cases », *Med. Pediatr. Oncol.*, vol. 19, n° 4, p. 253-257, 1991.
- [127]. M. Kaneko, M. Iwakawa, K. Ikebukuro, et H. Ohkawa, « Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 33, n° 11, p. 1690-1694, nov. 1998.

- [128]. P. W. Catalano, W. A. Newton, T. E. Williams, H. W. Clatworthy, et J. W. Kilman, « Reasonable surgery for thoracic neuroblastoma in infants and children », *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 76, n° 4, p. 459-464, oct. 1978.
- [129]. H. Rubie *et al.*, « N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 15, n° 3, p. 1171-1182, mars 1997.
- [130]. Y. J. Boo, J. Goedecke, et O. J. Muensterer, « Pediatric oncologic endosurgery », *Int. J. Surg. Oncol.*, vol. 2, n° 7, p. e30, août 2017.
- [131]. A. D. Malkan, A. H. Loh, et J. A. Sandoval, « Minimally invasive surgery in the management of abdominal tumors in children. », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 49, n° 7, p. 1171-1176, juill. 2014.
- [132]. F. Molinaro, C. Kaselas, I. Lacreuse, R. Moog, et F. Becmeur, « Postoperative intestinal obstruction after laparoscopic versus open surgery in the pediatric population: A 15-year review », *Eur. J. Pediatr. Surg. Off. J. Austrian Assoc. Pediatr. Surg. Al Z. Kinderchir.*, vol. 19, n° 3, p. 160-162, juin 2009.
- [133]. Y. Heloury, M. Muthucumaru, G. Panabokke, W. Cheng, C. Kimber, et M. D. Leclair, « Minimally invasive adrenalectomy in children », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 47, n° 2, p. 415-421, févr. 2012.

- [134]. P. Philippe-Chomette, B. Tilea, G. Schleiermacher, et C. Grapin-Dagorno, « Intérêt de la thoracoscopie dans le traitement des tumeurs de l'enfant », p. 5, 2013.
- [135]. S. Irtan, H. J. Brisse, V. Minard-Colin, G. Schleiermacher, S. Canale, et S. Sarnacki, « Minimally invasive surgery of neuroblastic tumors in children: Indications depend on anatomical location and image-defined risk factors », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 62, n° 2, p. 257-261, 2015.
- [136]. D. Danoussou et S. Irtan, « Place de la chirurgie mini-invasive dans la prise en charge du neuroblastome de l'enfant », *Rev. Oncol. Hématologie Pédiatrique*, vol. 3, n° 4, p. 197-205, déc. 2015.
- [137]. B. H. Kushner *et al.*, « Treatment of Neuroblastoma », in *Neuroblastoma*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2005, p. 123-192.
- [138]. F. Berthold, R. Trechow, S. Utsch, et J. Zieschang, « Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. A multivariate analysis of 182 cases », *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 14, n° 3, p. 207-215, août 1992.
- [139]. E. M. Kiely, « The surgical challenge of neuroblastoma », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 29, n° 2, p. 128-133, févr. 1994.
- [140]. M. J. Richards, P. Joo, et E. F. Gilbert, « The rare problem of late recurrence in neuroblastoma », *Cancer*, vol. 38, n° 4, p. 1847-1852, oct. 1976.
- [141]. R. C. Shamberger, A. Allarde-Segundo, H. P. Kozakewich, et H. E. Grier, « Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 26, n° 9, p. 1113-1117; discussion 1117-1118, sept. 1991.

- [142]. W. L. Furman *et al.*, « Direct translation of a protracted irinotecan schedule from a xenograft model to a phase I trial in children », *J. Clin. Oncol.*, vol. 17, n° 6, p. 1815-1824, juin 1999.
- [143]. G. Vassal *et al.*, « DNA-Topoisomerase I, a new target for the treatment of neuroblastoma », *Eur. J. Cancer*, vol. 33, n° 12, p. 2011-2015, oct. 1997.
- [144]. F. A. Hayes, A. A. Green, J. Casper, J. Cornet, et W. E. Evans, « Clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and VM26 in neuroblastoma: response and toxicity », *Cancer*, vol. 48, n° 8, p. 1715-1718, oct. 1981.
- [145]. D. Frappaz *et al.*, « Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: a French Society of Pediatric Oncology phase II study », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 10, n° 10, p. 1592-1601, oct. 1992.
- [146]. D. Plantaz *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*, vol. 78, n° 2, p. 311-319, juill. 1996.
- [147]. O. Hartmann, M. Scopinaro, M. Tournade, D. Sarrazin, et J. Lemerle, « Neuroblastomes traités à l'Institut Gustave Roussy de 1975 à 1979. Cent soixante treize cas », *Arch Fr Pédiatr*, vol. 40, n° 1, p. 15-21, 1983.
- [148]. T. Philip *et al.*, « A phase II study of high-dose cisplatin and VP-16 in neuroblastoma: a report from the Société Française d'Oncologie Pédiatrique », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 5, n° 6, p. 941-950, juin 1987.

- [149]. J. L. Bernard *et al.*, « Sequential cisplatin/VM-26 and vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin in metastatic neuroblastoma: an effective alternating non-cross-resistant regimen? », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 5, n° 12, p. 1952-1959, déc. 1987.
- [150]. H. Rubie *et al.*, « Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) », *Br. J. Cancer*, vol. 77, n° 12, p. 2310-2317, juin 1998.
- [151]. A. Laprie *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*, vol. 101, n° 5, p. 1081-1089, sept. 2004.
- [152]. M. Guglielmi *et al.*, « Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: Does it affect the clinical course? », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 14, p. 1537-44, juin 1996.
- [153]. C. Rubino *et al.*, « Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment », *Int. J. Cancer*, vol. 107, n° 5, p. 791-796, déc. 2003.
- [154]. A. Menu-Branthomme *et al.*, « Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after solid tumours during childhood », *Int. J. Cancer*, vol. 110, n° 1, p. 87-93, mai 2004.

- [155]. K. K. Matthay *et al.*, « Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Group. », *J. Clin. Oncol.*, vol. 12, n° 11, p. 2382-2389, 1994.
- [156]. Couanet D, Valteau-Couanet D, *Neuroblastome*, EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)., vol. Pédiatrie, 4-100-E-80. 2006.
- [157]. K.Tarkouki M.Houjami H.Benjelloun N.Benchakroun H.Jouhadi N.Tawfiq S.Sahraoui A.Benider, « Place de la radiothérapie dans le traitement du neuroblastome », *Cent. Oncol. CHU Ibn-Rochd Casablanca*, 2006.
- [158]. J. Lumbroso, O. Hartmann, et M. Schlumberger, « Therapeutic use of [131I]metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. “Société Française d’Oncologie Pédiatrique” and Nuclear Medicine Co-investigators », *J. Nucl. Biol. Med. Turin Italy 1991*, vol. 35, n° 4, p. 220-223, déc. 1991.
- [159]. K. K. Matthay *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. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, n° 9, p. 1054-1060, mars 2007.
- [160]. L. C. Bowman *et al.*, « Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma: the St Jude Children’s Research Hospital experience, 1962 to 1988 », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 9, n° 9, p. 1599-1608, sept. 1991.
- [161]. B. H. Kushner *et al.*, « Lack of survival advantage with autologous stem-cell transplantation in high-risk neuroblastoma consolidated by anti-GD2 immunotherapy and isotretinoin », *Oncotarget*, vol. 7, n° 4, p. 4155-4166, nov. 2015.

- [162]. *Transplantation de cellules souches hématopoïétiques*, vol. chapitre 14. maj, 2010.
- [163]. O. Hartmann, G. Vassal, D. Valteau, L. Brugieres, et J. Lemerle, « Autologous bone marrow transplantation in pediatric solid tumors: phase II studies. », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 7, p. 106, 1991.
- [164]. O. Hartmann *et al.*, « Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 5, n° 8, p. 1205-1211, août 1987.
- [165]. K. K. Matthay *et al.*, « Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group », *N. Engl. J. Med.*, vol. 341, n° 16, p. 1165-1173, oct. 1999.
- [166]. « SIOPEN 2012; HR-NBL-1/SIOPEN trial. », *European Journal of Cancer*, 2012.
- [167]. Grossfeld JL., *Neuroblastoma. In: Pediatric surgery.*, 5th edition. Mosby ED, 1998.
- [168]. A. Rbiha, « 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) », 2016.
- [169]. S. Echerki, « La prise en charge du neuroblastome médian chez l'enfant (à propos de 22 cas) », 2014.

- [170]. E. E. Johnson *et al.*, « Intratumoral Immunocytokine Treatment Results in Enhanced Antitumor Effects », *Cancer Immunol. Immunother. CII*, vol. 57, n° 12, p. 1891-1902, déc. 2008.
- [171]. « International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II - WHO - OMS - ». [En ligne]. Disponible sur:
<http://apps.who.int/bookorders/WHP/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=73&codcch=144>. [Consulté le: 20-mai-2018].
- [172]. Z. L. Wu, E. Schwartz, R. Seeger, et S. Ladisch, « Expression of GD2 ganglioside by untreated primary human neuroblastomas », *Cancer Res.*, vol. 46, n° 1, p. 440-443, janv. 1986.
- [173]. E. Barker, B. M. Mueller, R. Handgretinger, M. Herter, A. L. Yu, et R. A. Reisfeld, « Effect of a chimeric anti-ganglioside GD2 antibody on cell-mediated lysis of human neuroblastoma cells », *Cancer Res.*, vol. 51, n° 1, p. 144-149, janv. 1991.
- [174]. R. Rousseau *et al.*, « [Immunotherapy of poor-prognosis neuroblastoma in children: from bench to bedside] », *Bull. Cancer (Paris)*, vol. 93, n° 2, p. 153-161, févr. 2006.
- [175]. A. L. Yu *et al.*, « Phase I trial of a human-mouse chimeric anti-disialoganglioside monoclonal antibody ch14.18 in patients with refractory neuroblastoma and osteosarcoma », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 6, p. 2169-2180, juin 1998.
- [176]. L. A. Lampson, C. A. Fisher, et J. P. Whelan, « Striking paucity of HLA-A, B, C and beta 2-microglobulin on human neuroblastoma cell lines », *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 130, n° 5, p. 2471-2478, mai 1983.

- [177]. D. Valteau-Couanet *et al.*, « Dendritic cells for NK/LAK activation: rationale for multicellular immunotherapy in neuroblastoma patients », *Blood*, vol. 100, n° 7, p. 2554-2561, oct. 2002.
- [178]. A. R. Rossi, F. Pericle, S. Rashleigh, J. Janiec, et J. Djeu, « Lysis of neuroblastoma cell lines by human natural killer cells activated by interleukin-2 and interleukin-12 », *Blood*, vol. 83, n° 5, p. 1323-1328, 1994.
- [179]. M. V. Corrias *et al.*, « Lack of HLA-class I antigens in human neuroblastoma cells: analysis of its relationship to TAP and tapasin expression », *Tissue Antigens*, vol. 57, n° 2, p. 110-117, févr. 2001.
- [180]. D. Valteau-Couanet, H. Rubie, V. Meresse, F. Farace, M. Brandely, et O. Hartmann, « Phase I-II study of interleukin-2 after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in poorly responding neuroblastoma », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 16, n° 4, p. 515-520, oct. 1995.
- [181]. J. Shilyansky, P. Jacobs, K. Doffek, et S. L. Sugg, « Induction of cytolytic T lymphocytes against pediatric solid tumors in vitro using autologous dendritic cells pulsed with necrotic primary tumor », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 42, n° 1, p. 54-61; discussion 61, janv. 2007.
- [182]. B. Döme, M. J. C. Hendrix, S. Paku, J. Tóvári, et J. Tímár, « Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications », *Am. J. Pathol.*, vol. 170, n° 1, p. 1-15, janv. 2007.

- [183]. S. A. Stacker, M. G. Achen, L. Jussila, M. E. Baldwin, et K. Alitalo, « Lymphangiogenesis and cancer metastasis », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 2, n° 8, p. 573-583, août 2002.
- [184]. J. Rössler et J. Lagodny, « Blood and lymph vessels in embryonic tumors », *Hematol. Oncol.*, vol. 23, n° 3-4, p. 94-101, déc. 2005.
- [185]. A. Chlenski, S. Liu, et S. L. Cohn, « The regulation of angiogenesis in neuroblastoma », *Cancer Lett.*, vol. 197, n° 1, p. 47-52, juill. 2003.
- [186]. S. Shusterman et J. M Maris, *Shusterman S, Maris JM.. Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. Cancer Lett 228: 171-179*, vol. 228. 2005.
- [187]. T. Asahara *et al.*, « Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization », *Circ. Res.*, vol. 85, n° 3, p. 221-228, août 1999.
- [188]. J. Rössler, S. Breit, W. Havers, et L. Schweigerer, « Vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma: up-regulation by hypoxia », *Int. J. Cancer*, vol. 81, n° 1, p. 113-117, mars 1999.
- [189]. T. Fotsis *et al.*, « Down-regulation of endothelial cell growth inhibitors by enhanced MYCN oncogene expression in human neuroblastoma cells », *Eur. J. Biochem.*, vol. 263, n° 3, p. 757-764, août 1999.
- [190]. « High Levels of Circulating VEGFR2+ Bone Marrow-Derived Progenitor Cells Correlate with Metastatic Disease in Patients with Pediatric Solid Malignancies | Clinical Cancer Research ». [En ligne]. Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/15/14/4561>. [Consulté le: 20-mai-2018].

- [191]. A. Pezzolo, F. Parodi, M. V. Corrias, R. Cinti, C. Gambini, et V. Pistoia, « Tumor origin of endothelial cells in human neuroblastoma », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 25, n° 4, p. 376-383, févr. 2007.
- [192]. R. K. Jain, « Antiangiogenic therapy for cancer: current and emerging concepts », *Oncol. Williston Park N*, vol. 19, n° 4 Suppl 3, p. 7-16, avr. 2005.
- [193]. R. S. Kerbel et B. A. Kamen, « The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 4, n° 6, p. 423-436, juin 2004.
- [194]. N. Ferrara et R. S. Kerbel, « Angiogenesis as a therapeutic target », *Nature*, vol. 438, n° 7070, p. 967-974, déc. 2005.
- [195]. D. Hanahan, G. Bergers, et E. Bergsland, « Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice », *J. Clin. Invest.*, vol. 105, n° 8, p. 1045-1047, avr. 2000.
- [196]. T. Browder *et al.*, « Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer », *Cancer Res.*, vol. 60, n° 7, p. 1878-1886, avr. 2000.
- [197]. S. Man *et al.*, « Antitumor effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water », *Cancer Res.*, vol. 62, n° 10, p. 2731-2735, mai 2002.
- [198]. G. Klement *et al.*, « Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity », *J. Clin. Invest.*, vol. 105, n° 8, p. R15-24, avr. 2000.

- [199]. J. Sterba *et al.*, « Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: single-center pilot study », *Onkologie*, vol. 29, n° 7, p. 308-313, juill. 2006.
- [200]. D. Stempak, J. Gammon, J. Halton, A. Moghrabi, G. Koren, et S. Baruchel, « 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.*, vol. 28, n° 11, p. 720-728, nov. 2006.
- [201]. D. Ribatti, A. Vacca, B. Nico, G. D. Falco, P. G. Montaldo, et M. Ponzoni, « Angiogenesis and anti-angiogenesis in neuroblastoma », *Eur. J. Cancer*, vol. 38, n° 6, p. 750-757, janv. 2002.
- [202]. null Brem, « Angiogenesis and Cancer Control: From Concept to Therapeutic Trial », *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.*, vol. 6, n° 5, p. 436-458, oct. 1999.
- [203]. S. Shusterman et J. M. Maris, « Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis », *Cancer Lett.*, vol. 228, n° 1-2, p. 171-179, oct. 2005.
- [204]. M. Kuroiwa *et al.*, « Continuous versus intermittent administration of human endostatin in xenografted human neuroblastoma », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 38, n° 10, p. 1499-1505, oct. 2003.

- [205]. A. M. Davidoff *et al.*, « Autocrine expression of both endostatin and green fluorescent protein provides a synergistic antitumor effect in a murine neuroblastoma model », *Cancer Gene Ther.*, vol. 8, n° 7, p. 537-545, juill. 2001.
- [206]. J.-M. Joseph *et al.*, « High level of stabilized angiostatin mediated by adenovirus delivery does not impair the growth of human neuroblastoma xenografts », *Cancer Gene Ther.*, vol. 10, n° 11, p. 859-866, nov. 2003.
- [207]. M. Sund *et al.*, « Function of endogenous inhibitors of angiogenesis as endothelium-specific tumor suppressors », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, n° 8, p. 2934-2939, févr. 2005.
- [208]. Q.-W. Yang *et al.*, « Methylation-associated silencing of the thrombospondin-1 gene in human neuroblastoma », *Cancer Res.*, vol. 63, n° 19, p. 6299-6310, oct. 2003.
- [209]. Q. Yang *et al.*, « Thrombospondin-1 peptide ABT-510 combined with valproic acid is an effective antiangiogenesis strategy in neuroblastoma », *Cancer Res.*, vol. 67, n° 4, p. 1716-1724, févr. 2007.
- [210]. E. S. Kim *et al.*, « Distinct response of experimental neuroblastoma to combination antiangiogenic strategies », *J. Pediatr. Surg.*, vol. 37, n° 3, p. 518-522, mars 2002.
- [211]. L. Segerström, D. Fuchs, U. Bäckman, K. Holmquist, R. Christofferson, et F. Azarbayjani, « The anti-VEGF antibody bevacizumab potently reduces the growth rate of high-risk neuroblastoma xenografts », *Pediatr. Res.*, vol. 60, n° 5, p. 576-581, nov. 2006.

- [212]. P. V. Dickson *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. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.*, vol. 13, n° 13, p. 3942-3950, juill. 2007.
- [213]. M. Benesch *et al.*, « Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 19, n° 4, p. 807-813, avr. 2008.
- [214]. U. Bäckman, Å. Svensson, et R. Christofferson, « Importance of Vascular Endothelial Growth Factor A in the Progression of Experimental Neuroblastoma », *Angiogenesis*, vol. 5, n° 4, p. 267-274, 2002.
- [215]. A.-M. O'Farrell *et al.*, « SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo », *Blood*, vol. 101, n° 9, p. 3597-3605, mai 2003.
- [216]. J. M. Maris *et al.*, « Initial testing (stage 1) of sunitinib by the pediatric preclinical testing program », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 51, n° 1, p. 42-48, juill. 2008.
- [217]. J. Rössler, B. Georger, M. Taylor, et G. Vassal, « Small molecule tyrosine kinase inhibitors: potential role in pediatric malignant solid tumors », *Curr. Cancer Drug Targets*, vol. 8, n° 1, p. 76-85, févr. 2008.

- [218]. U. Bäckman, A. Svensson, R. H. Christofferson, et F. Azarbayjani, « The bisphosphonate, zoledronic acid reduces experimental neuroblastoma growth by interfering with tumor angiogenesis », *Anticancer Res.*, vol. 28, n° 3A, p. 1551-1557, juin 2008.
- [219]. A. C. Mertens, « Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 48, n° 7, p. 723-726, juin 2007.
- [220]. R. Blaauwbroek, K. H. Groenier, W. A. Kamps, B. Meyboom-de Jong, et A. Postma, « Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 18, n° 11, p. 1898-1902, nov. 2007.
- [221]. D. R. Freyer et L. Brugieres, « Adolescent and young adult oncology: transition of care », *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 50, n° 5 Suppl, p. 1116-1119, mai 2008.
- [222]. K. C. Oeffinger, D. A. Eshelman, G. E. Tomlinson, et G. R. Buchanan, « Programs for adult survivors of childhood cancer », *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 16, n° 8, p. 2864-2867, août 1998.
- [223]. « Shared care by paediatric oncologists and family doctors for long-term follow-up of adult childhood cancer survivors: a pilot study - The Lancet Oncology ».

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

ورم العصبية الصدري (بصدد 14 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: فرم غيلال

المودادة في: 10 نونبر 1992 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم العصبية الصدري - التكفل العلاجي - مستجدات العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد خطاب

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: رشيد أولحيان

أستاذ في جراحة الأطفال

أعضاء

السيدة: مارية الكبابري

أستاذة في طب الأطفال