

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 68

**LA PRISE EN CHARGE DU NEUROBLASTOME
ABDOMINAL CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE 145 CAS)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Riim MOUJAHID

Née le 14 Juin 1985 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Neuroblastome abdominal – Métastases – Classifications pronostiques –
Traitement chirurgical – Traitements antiangiogéniques.

JURY

Mr. M. N. BENHMAMOUCH Professeur de Chirurgie Pédiatrique	PRESIDENT
Mr. M. KISRA Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique	RAPPORTEUR
Mr. M. KHATTAB Professeur de Pédiatrie	} JUGES
Mme. L. CHAT Professeur Agrégé de Radiologie	
Mr. H. KISRA Professeur Agrégé de Psychiatrie	



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31



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

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb	Neuropsychiatrie
---------------------	------------------

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed	Pharmacologie Clinique
-----------------------	------------------------

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane	Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid	Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed	Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 11. Pr. ABROUQ Ali*
- 12. Pr. BENOMAR M'hammed
- 13. Pr. BENSOUA Mohamed
- 14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

- 16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 17. Pr. BALAFREJ Amina
- 18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
- 23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 25. Pr. NAJI M'Barek *
- 26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUN Halima
- 28. Pr. BENS Aid Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 33. Pr. AJANA Ali
- 34. Pr. AMMAR Fanid
- 35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE
- 36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
- 37. Pr. EL HAITEM Naïma
- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia
- 73. Pr. CHOKAIRI Omar
- 74. Pr. FAJRI Ahmed*
- 75. Pr. JANATIIdrissi Mohamed*
- 76. Pr. KHATTAB Mohamed
- 77. Pr. NEJMI Maati
- 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
- 80. Pr. TAOUFIK Jamal

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

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya
92. Pr. GHAFIR Driss*
93. Pr. JIDDANE Mohamed
94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
95. Pr. TAGHY Ahmed
96. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
98. Pr. AL BAROUDI Saad
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine
101. Pr. BENJELLOUN Samir
102. Pr. BEN RAIS Nozha
103. Pr. CAOUI Malika
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
106. Pr. EL AOUAD Rajae
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
108. Pr. EL HASSANI My Rachid
109. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
112. Pr. ESSAKALI Malika
113. Pr. ETTAYEBI Fouad
114. Pr. HADRI Larbi*
115. Pr. HASSAM Badredine
116. Pr. IFRINE Lahssan
117. Pr. JELTHI Ahmed
118. Pr. MAHFOUD Mustapha
119. Pr. MOUDENE Ahmed*
120. Pr. OULBACHA Said
121. Pr. RHRAB Brahim
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
123. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

124. Mars 1994

125. Pr. ABBAR Mohamed*
126. Pr. ABDELHAK M'barek
127. Pr. BELAIDI Halima
128. Pr. BRAHMI Rida Slimane
129. Pr. BENTAHILA Abdelali
130. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
131. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
132. Pr. CHAMI Ilham
133. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
134. Pr. EL ABBADI Najia
135. Pr. HANINE Ahmed*
136. Pr. JALIL Abdelouahed
137. Pr. LAKHDAR Amina
138. Pr. MOUANE Nezha

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

Mars 1995

139. Pr. ABOUQUAL Redouane
140. Pr. AMRAOUI Mohamed
141. Pr. BAIDADA Abdelaziz
142. Pr. BARGACH Samir
143. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
144. Pr. BENAZZOZ Mustapha
145. Pr. CHAARI Jilali*
146. Pr. DIMOU M'barek*
147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
148. Pr. EL MESNAOUI Abbes
149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
150. Pr. FERHATI Driss
151. Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
152. Pr. HDA Abdelhamid*
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa
155. Pr. MANSOURI Aziz
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
157. Pr. RZIN Abdelkader*
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

160. Pr. AMIL Touriya*
161. Pr. BELKACEM Rachid
162. Pr. BELMAHI Amin

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique

163. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 164. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 165. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 166. Pr. GAOUZI Ahmed
 167. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 168. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 169. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 170. Pr. MOULINE Soumaya
 171. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 172. Pr. OUZEDDOUN Naima
 173. Pr. ZBIR EL Mehdi*

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

Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 175. Pr. BEN AMAR Abdesslem
 176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 177. Pr. BIROUK Nazha
 178. Pr. BOULAICH Mohamed
 179. Pr. CHAOUIR Souad*
 180. Pr. DERRAZ Said
 181. Pr. ERREIMI Naima
 182. Pr. FELLAT Nadia
 183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 184. Pr. HAIMEUR Charki*
 185. Pr. KANOUNI NAWAL
 186. Pr. KOUTANI Abdellatif
 187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 189. Pr. NAZI M'barek*
 190. Pr. OUAHABI Hamid*
 191. Pr. SAFI Lahcen*
 192. Pr. TAOUFIQ Jallal
 193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.R.L.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

194. Pr. AFIFI RAJAA
 195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 196. Pr. ALOUANE Mohammed*
 197. Pr. BENOMAR ALI
 198. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 199. Pr. ER RIHANI Hassan
 200. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 201. Pr. KABBAJ Najat
 202. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*
204. Pr. KHATOURI ALI*
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
207. Pr. AIT OUMAR Hassan
208. Pr. BENCHERIF My Zahid
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
211. Pr. CHAOUI Zineb
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
214. Pr. EL FTOUH Mustapha
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
216. Pr. EL OTMANY Azzedine
217. Pr. GHANNAM Rachid
218. Pr. HAMMANI Lahcen
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
220. Pr. ISMAILI Hassane*
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
223. Pr. TACHINANTE Rajae
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia
226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
227. Pr. AJANA Fatima Zohra
228. Pr. BENAMR Said
229. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
230. Pr. CHERTI Mohammed
231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
232. Pr. EL HASSANI Amine
233. Pr. EL IDGHIRI Hassan
234. Pr. EL KHADER Khalid
235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
237. Pr. HSSAIDA Rachid*
238. Pr. LACHKAR Azzouz
239. Pr. LAHLOU Abdou
240. Pr. MAFTAH Mohamed*
241. Pr. MAHASSINI Najat

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique

242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
243. Pr. NASSIH Mohamed*
244. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil
246. Pr. AOUAD Aicha
247. Pr. BALKHI Hicham*
248. Pr. BELMEKKI Mohammed
249. Pr. BENABDELJLIL Maria
250. Pr. BENAMAR Loubna
251. Pr. BENAMOR Jouda
252. Pr. BENELBARHDADI Imane
253. Pr. BENNANI Rajae
254. Pr. BENOUACHANE Thami
255. Pr. BENYOUSSEF Khalil
256. Pr. BERRADA Rachid
257. Pr. BEZZA Ahmed*
258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
259. Pr. BOUHOUCHE Rachida
260. Pr. BOUMDIN El Hassane*
261. Pr. CHAT Latifa
262. Pr. CHELLAOUI Mounia
263. Pr. DAALI Mustapha*
264. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
266. Pr. EL HIJRI Ahmed
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
268. Pr. EL MADHI Tarik
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
270. Pr. EL OUNANI Mohamed
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
272. Pr. ETTAIR Said
273. Pr. GAZZAZ Miloudi*
274. Pr. GOURINDA Hassan
275. Pr. HRORA Abdelmalek
276. Pr. KABBAJ Saad
277. Pr. KABIRI EL Hassane*
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar
279. Pr. LEKEHAL Brahim
280. Pr. MAHASSIN Fattouma*
281. Pr. MEDARHRI Jalil
282. Pr. MIKDAME Mohammed*
283. Pr. MOHSINE Raouf

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

284. Pr. NABIL Samira
 285. Pr. NOUINI Yassine
 286. Pr. OUALIM Zouhir*
 287. Pr. SABBAH Farid
 288. Pr. SEFIANI Yasser
 289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 290. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 292. Pr. AMEUR Ahmed *
 293. Pr. AMRI Rachida
 294. Pr. AOURARH Aziz*
 295. Pr. BAMOU Youssef *
 296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 297. Pr. BENBOUAZZA Karima
 298. Pr. BENZEKRI Laila
 299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 300. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 302. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 303. Pr. CHKIRATE Bouchra
 304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 306. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 307. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 308. Pr. EL MANSARI Omar*
 309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 311. Pr. HADDOUR Leila
 312. Pr. HAJJI Zakia
 313. Pr. IKEN Ali
 314. Pr. ISMAEL Farid
 315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 316. Pr. KRIOULE Yamina
 317. Pr. LAGHMARI Mina
 318. Pr. MABROUK Hfid*
 319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 321. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah
 324. Pr. RACHID Khalid *
 325. Pr. RAISS Mohamed

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

326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 327. Pr. RHOUE Hakima
 328. Pr. SIAH Samir *
 329. Pr. THIMOU Amal
 330. Pr. ZENTAR Aziz*
 331. Pr. ZRARA Ibtisam*

Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan
 333. Pr. AMRANI Mariam
 334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 335. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 336. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 338. Pr. BOULAADAS Malik
 339. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 340. Pr. CHAGAR Belkacem*
 341. Pr. CHERRADI Nadia
 342. Pr. EL FENNI Jamal*
 343. Pr. EL HANCHI ZAKI
 344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 346. Pr. HACHI Hafid
 347. Pr. JABOUIRIK Fatima
 348. Pr. KARMANE Abdelouahed
 349. Pr. KHABOUZE Samira
 350. Pr. KHARMAZ Mohamed
 351. Pr. LEZREK Mohammed*
 352. Pr. MOUGHIL Said
 353. Pr. NAOUMI Asmae*
 354. Pr. SAADI Nozha
 355. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 356. Pr. TARIB Abdelilah*
 357. Pr. TIJAMI Fouad
 358. Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah
 360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 362. Pr. ALLALI Fadoua
 363. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie

364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGoubi Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie

Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phthisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie

Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISI Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauront trouver
les mots qu'il faut

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

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie Ce travail.....

A mon très cher père

Ahmed moujahid

Le grand militant, qui a toujours été un exemple pour ses enfants, qui m'a toujours poussé à me surpasser dans tout ce que j'entreprends, qui m'a transmis cette rage de vaincre et la faim de savoir.

Celui qui a été ma source de motivation, le moteur de mes ambitions, qui m'a appris que le savoir est une richesse que nul ne peut voler.

Je te serai cher père reconnaissante toute ma vie, pour tout le mal que tu t'es donné pour moi à chaque étape de ma vie, pour ta patience et ton amour.

J'espère être la fille que tu as voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Médecine je

le porterai fièrement et je te le dédie
tout particulièrement.

Ama très chère mère

Tourya Benlamqaddem

Pour l'affection, la tendresse et
l'amour que tu m'as toujours donné,

Pour le sacrifice et le dévouement dont
tu as toujours fait preuve, Pour
l'encouragement sans limites que tu ne
cesses de manifester.

Aucun mot, aucune phrase ne peut
exprimer mes sentiments profonds d'amour,
de respect et de reconnaissance.

Que ce modeste travail soit un début de
mes récompenses envers toi.

Puisse le grand puissant te donner
bonne santé et longue vie...

A mon très cher frère
Lt. Walid moujahid

Je te dédie ce travail en témoignage de
l'amour et du soutien que tu m'as toujours
donné.

Je te remercie énormément pour ton
soutien et j'espère que tu trouveras dans
cette thèse l'expression de mon affection
pour toi.

Que Dieu te protège et consolide les
liens sacrés qui nous unissent.

A ma très chère sœur
Riham Moujahid

En témoignage de ma grande affection.

Merci pour votre soutien et
encouragements.

Je vous dédie ce travail en vous
souhaitons une
vie meilleure, pleine de bonheur, de
prospérité et de réussite.

A mon tendre et adorable epoux

Dr. Achaaban mouad

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

Tes sacrifices, ton soutien moral et
matériel, ta gentillesse sans égale, ton
profond attachement mon permis de réussir
mes études.

Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mes tantes et mes oncles

A mes cousins et cousines

Veillez trouver dans ce modeste
travail
l'expression de mon affection la plus
sincère.

A mes beaux Parents

A mon beau frère et ma belle sœur

Souhail Et Mariam

Veillez trouver dans ce travail
l'expression de mon respect
le plus profond et mon affection la plus
sincère.

avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A mes chères amies et amis

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous unit 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.

A tous mes proches et tous mes miens

Je dédie ce modeste travail.



Remerciement

A notre maître et Président de thèse

Monsieur Le Professeur

BENHMAMOUCH MOHAMMED NAJIB

Professeur de Chirurgie pédiatrique

Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle, ainsi que votre modestie, ont bien marqué notre parcours.

Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice de sa profession.

A travers cette dédicace, nous espérons vivement pouvoir exprimer nos respects les plus profonds, ainsi que notre vive reconnaissance.

A notre maître et Rapporteur de Thèse

Monsieur le Professeur *KISRA MOUNIR*

**Professeur agrégé de Chirurgie
pédiatrique**

Pour vos conseils judicieux, pour les efforts que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré.

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

Nous avons apprécié votre gentillesse inégalée et nous vous remercions pour vos efforts inlassables.

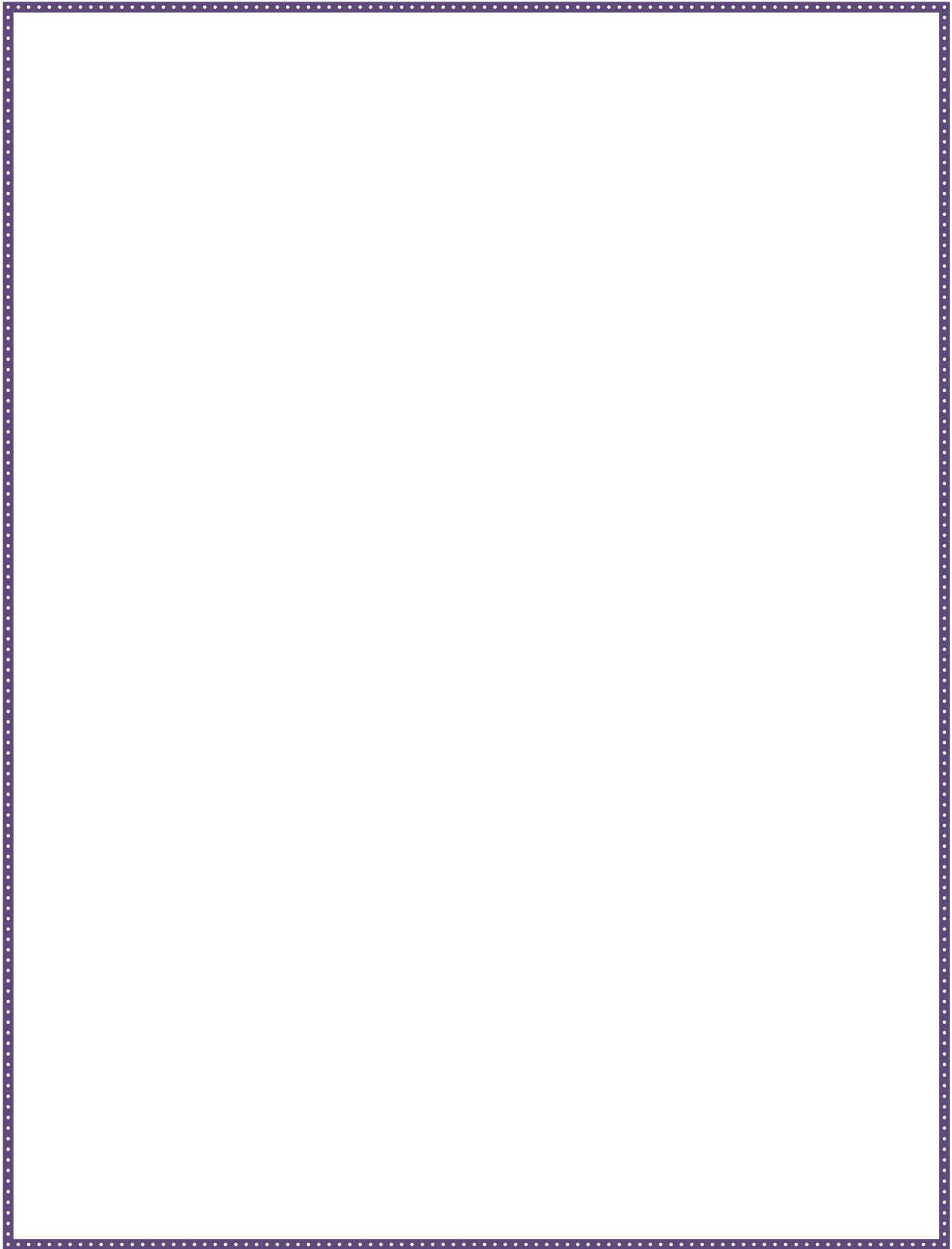
Veuillez accepter, Monsieur, notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

***A*notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur Le Professeur *KHATTAB*
MOHAMMED
Professeur de pédiatrie**

C'est un grand honneur que vous nous accordiez en acceptant de juger notre travail.

Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout que nous avons toujours apprécié au cours de nos études.

Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace, l'expression de nos respects les plus dévoués.



À notre Maître et Juge de thèse

Madame *CHATLATIFA*

Professeur agrégé de radiologie

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.

Vous nous faites un très bon exemple à suivre par vos compétences et vos qualités morales.

Nous vous prions de recevoir ici l'expression de nos respects les plus considérables.

A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur *KISRA HASSAN*

Professeur agrégé de psychiatrie

Nous sommes profondément touchés par votre gentillesse, votre accueil et vos remarquables qualités humaines et professionnelles qui méritent toute admiration et tout respect.

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



Sommaire

INTRODUCTION.....	1
RAPPEL ANATOMIQUE.....	4
MATERIELS ET METHODES	7
RESULTATS :.....	9
I. Caractéristiques des patients :	10
1-âge et sexe	10
2-répartition géographique.....	12
3-localisation.....	13
4-manifestations cliniques	13
5-imagerie	16
6-biologie	21
7-anatomopathologie.....	21
8-classification pré thérapeutique	23
II. Traitement :	24
1. Chirurgie.....	24
2. Chimiothérapie initiale.....	27
3. Chimiothérapie post opératoire.....	27
4. Chimiothérapie palliative	28
5. Radiothérapie.....	28
6. Absence de traitement	28
III. Evolution pronostique	29
IV. Récapitulatif des traitements reçus	31
V. Tableau récapitulatif des observations des malades	32

DISCUSSION :	45
I. Epidémiologie :	46
1-fréquence	46
2-âge et sexe	46
II. Diagnostic :	47
1-données cliniques et anatomiques	47
2-marqueurs biologiques	48
3-apport de la radiologie	49
4-caractéristiques histo-pathologiques	54
5-apports de la cytogénétique et la biologie moléculaire	56
III. Prise en charge de la maladie initiale :	59
1-traitement chirurgical	59
2-place de la vidéochirurgie	65
3-rôle de la radiothérapie	66
a/radiothérapie externe	66
b/radiothérapie ciblée par 131I-MIBG	68
4-chimiothérapie	69
IV. Perspectives thérapeutiques:	72
1-Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome	74
2-Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome	76
2.1-L'oncogène N-MYC	76
2.2-Les cellules de Schwann	77
2.3-L'hypoxie	77
3-Traitements antiangiogéniques dans le neuroblastome	78
3.1-TNP 470	80

3.2-Thalidomide	81
3.3-Endostatine	82
3.4-Angiostatine	83
3.5-Thrombospondine	83
3.6-Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (Avastin).....	84
3.7-Inhibiteurs des récepteurs au VEGF	86
3.8-Inhibiteurs de metalloproteinases matricielles	88
3.9-Les rétinoïdes	89
3.10-Chimiothérapie métronomique.....	89
3.11-Bisphosphanates.....	90
V. Classifications pronostiques	93
VI. Survenue d'événement:.....	99
1-maturation en ganglioneurome	99
2-évolution tardive.....	100
3-tumeur secondaire	101
VII. Particularités chez les patients âgés moins d'un an :	104
1-évolution de ces patients.....	104
2-tumeur néonatale	105
3-diagnostic échographique anténatal.....	107
VIII. Apport de la génétique.....	112
IX. Quel suivi pour ces patients ?	115
CONCLUSIONS & PERSPECTIVES	117
RESUME	120
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	124



Le neuroblastome est la première tumeur de l'enfant après les tumeurs du système nerveux central, représentant un peu moins de 10% des cancers diagnostiqués avant l'âge de 15 ans.

C'est une tumeur maligne embryonnaire du petit enfant, observée principalement avant l'âge de 5 ans, et développée à partir des cellules dérivées des crêtes neurales. Il s'agit donc d'une tumeur du système nerveux sympathique, qui peut être observée au niveau des chaînes sympathiques paraspinales et de la médullo-surrénale. Environ 5% des neuroblastomes se développent au niveau des chaînes ganglionnaires sympathiques paravertébrales cervicales, 20% au niveau thoracique, et 70% dans le retro péritoine (dont deux tiers au niveau de la surrénale).

Le neuroblastome est une maladie remarquable par sa très grande hétérogénéité clinique et génétique, qui va de la tumeur « presque bénigne » à une maladie « presque incurable ». Cette apparence d'hétérogénéité cache en fait des maladies différentes, aux caractéristiques moléculaires différentes. Chez certains patients, particulièrement les nourrissons, le neuroblastome peut se développer, éventuellement même disséminer à distance, avant de régresser spontanément. Chez d'autres, en particulier les plus grands, une tumeur primitive ou son reliquat peut maturer pour se différencier en ganglioneurome bénin.

Mais pour une majorité d'enfants, âgés de plus d'un an et avec une maladie métastatique d'emblée, le pronostic reste très sombre avec une survie globale de 25% en dépit d'un traitement agressif.

Cette grande variabilité clinique et pronostique induit la nécessité de stratégies thérapeutiques adaptées aux groupes de risques, au sein desquels la chirurgie conserve une place centrale.

La majorité des enfants avec NB de bas risque peuvent être guéris par chirurgie seule, moins de 30% des patients ayant un NB de haut risque survivent au delà de 5ans et ce malgré une thérapeutique agressive associant chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement avec les agents de différenciation (acide rétinoïque).

La notion d'opérabilité est un élément majeur dans le choix de la stratégie thérapeutique du neuroblastome, même si la nécessité de la chirurgie est bien établie et que la qualité de l'exérèse est importante, les bénéfices d'une exérèse complète sont à mettre en balance avec les risques de complications et de séquelles post-opératoires. La réduction de la toxicité du traitement passe aussi par une diminution du poids de la chirurgie et le développement de techniques innovantes.



La localisation à la médullo-surrénale prédomine (70% des cas) par rapport à l'atteinte des plexus sympathiques péri vasculaires ou des ganglions sympathiques para-rachidiens. Ceci explique le point de départ tumoral latéral, surrénalien, plus fréquent que médian.

Il s'agit d'une tumeur agressive, franchissant fréquemment sa capsule, envahissant les structures proches (ganglions et viscères), entourant les vaisseaux et s'insinuant dans les trous de conjugaison (tumeur en sablier).

Les calcifications sont présentes dans plus de 80% des pièces opératoires. L'atteinte ganglionnaire locorégionale est très fréquente. Les métastases intéressent essentiellement l'os et la moelle osseuse (50%), plus rarement le foie, la peau, le médiastin, voire parfois le parenchyme pulmonaire. Des neuroblastomes in situ ont été découverts dans 1,5% d'autopsies systématiques chez des nouveau-nés et nourrissons.

Ces tumeurs synthétisent pour la plupart des catécholamines (95%) ce qui est la base de leur diagnostic par les dosages des catabolites (VMA, HVA, dopamine et NSE) et de l'utilisation de la scintigraphie à la MIBG.

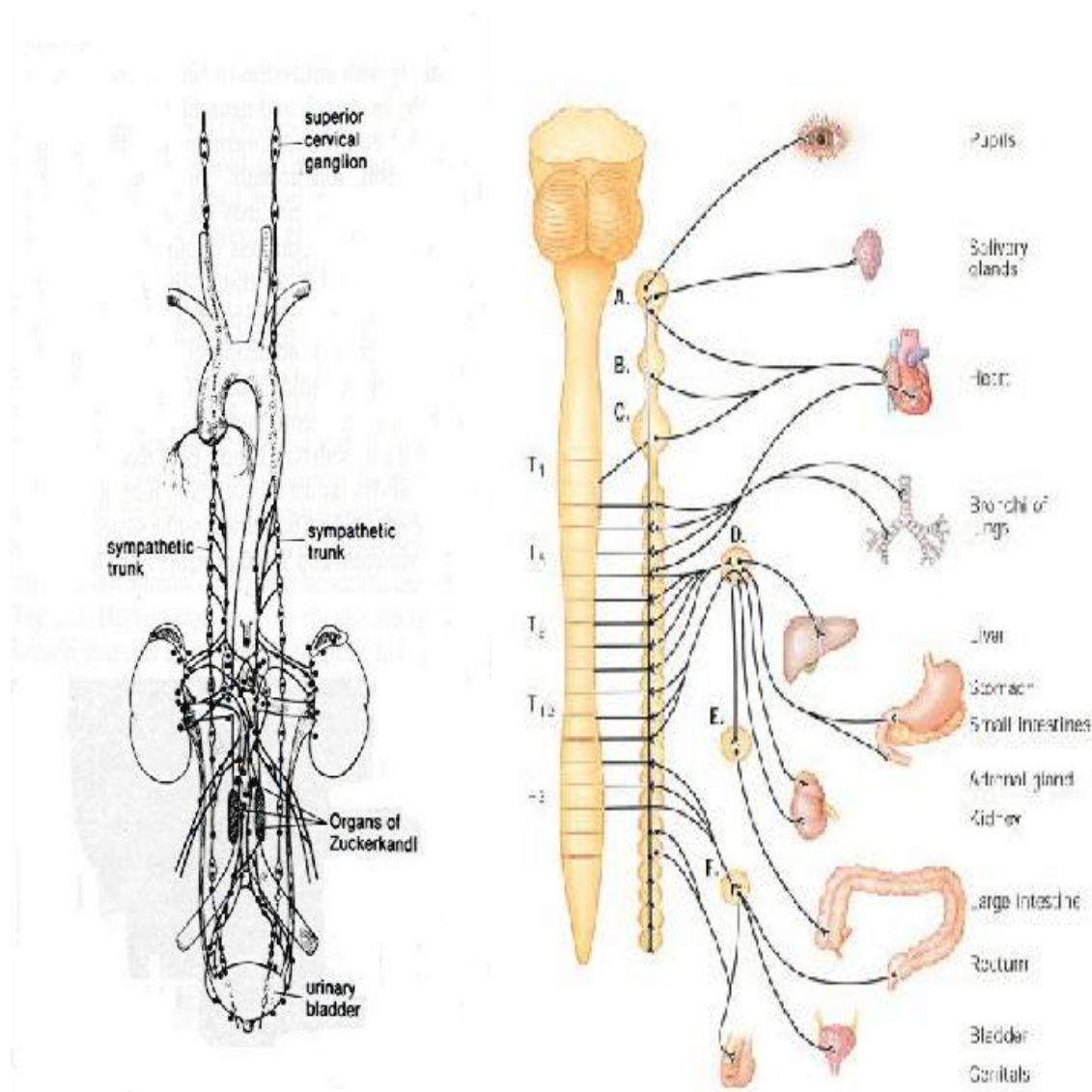


Figure 1 : origine des cellules embryonnaires du système nerveux sympathique
(Paravertébral, cœliaque et ganglions pelviens; glande surrénale)



Matériels et méthodes

Notre travail est réalisé dans le service de Chirurgie A Pédiatrique, en collaboration avec le service d'hémo-oncologie pédiatrique de l'Hôpital d'Enfants du CHU Ibn Sina de Rabat.

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de treize ans allant de Janvier 1996 à Juin 2009. Cette étude a concerné 145 dossiers d'enfants suivis pour neuroblastome abdominal.

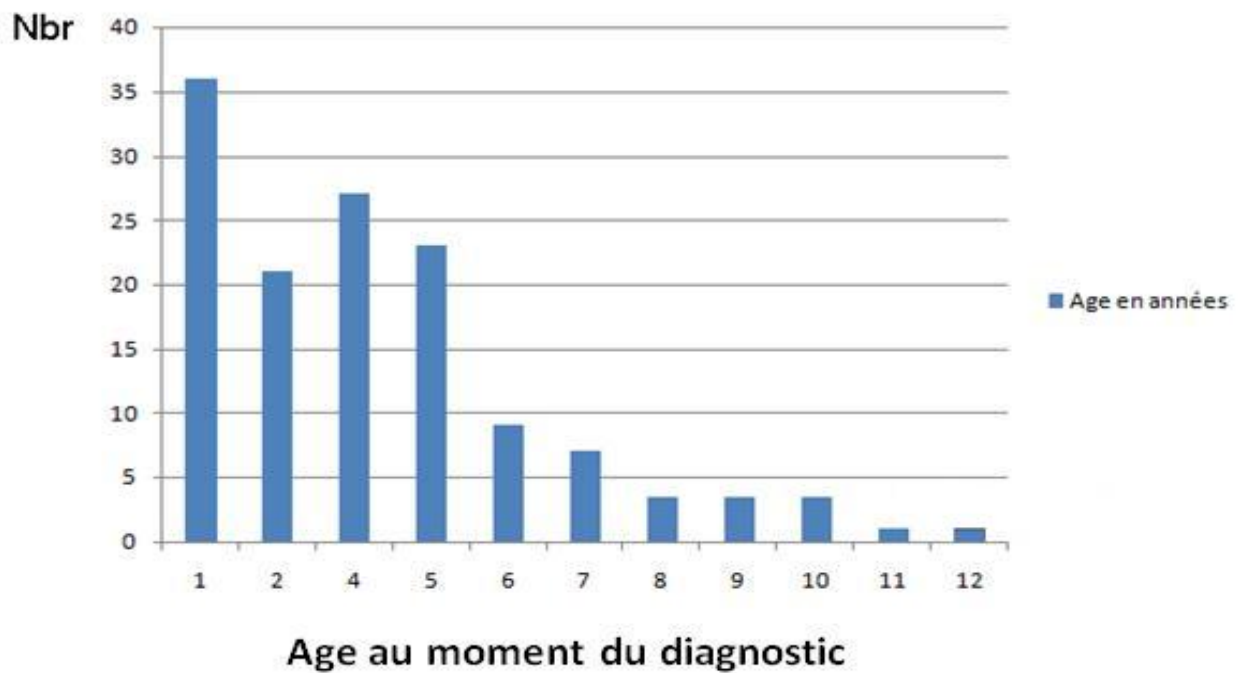
Nous avons pu recueillir des informations concernant l'âge de 145 malades, leurs sexes, le type histologique et le stade de la maladie, les moyens diagnostiques, mais surtout les résultats obtenus par les différentes techniques du traitement.



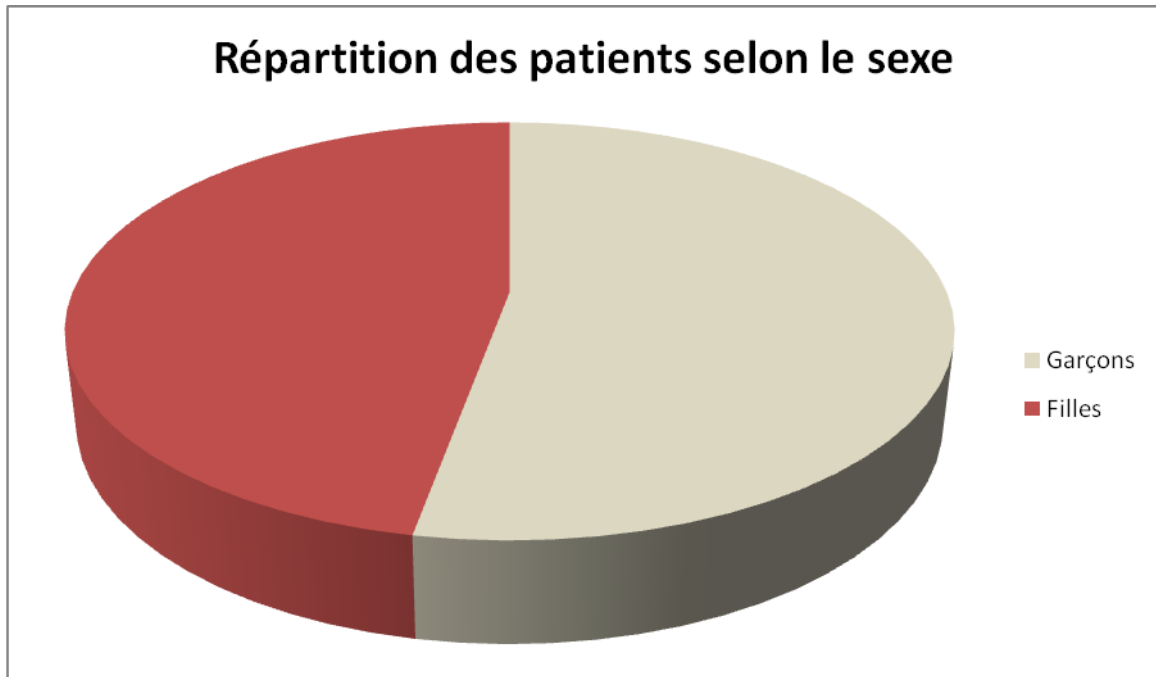
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS:

1. Âge et sexe

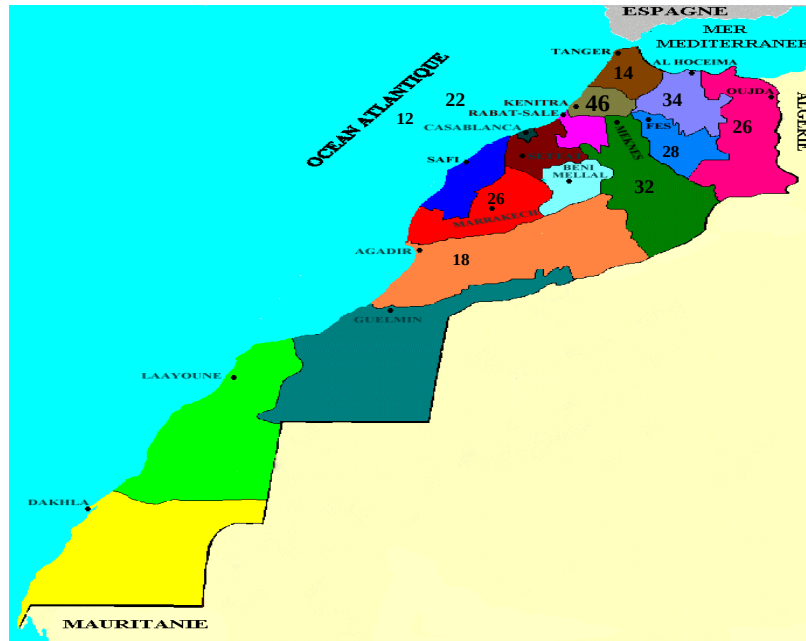
Notre étude a concerné 145 enfants. L'âge moyen était inférieur à 2 ans avec des extrêmes allant de 1 mois à 12 ans.



Dans notre série il y a 78 garçons et 67 filles avec une légère prédominance masculine, soit un sexe ratio de 1,16.



2. Répartition géographique



REGIONS	NOMBRE DE CAS
Oujda	19
Marrakech	6
Agadir	8
Tanger	14
Fès	15
Rabat-Salé-Kenitra	32
Casablanca	3
Meknès	18
Hoceima	9
Béni Mellal	5
Safi	1
Dakhla	1
Settat	3

3. Localisation

SITE DE LA TUMEUR	NOMBRES DE CAS
Surrénale droite	31
Surrénale gauche	48
Surrénale bilatérale	4
Rétro péritoine	7
Pelvien	5
Extension locorégionale (foie, rein, vx, médiastin, poumon, cerveau)	44
Avec métastases (OS, MO, cuir chevelu, gg)	78
Non métastatique	16

4. Manifestations cliniques

Le mode de révélation le plus fréquent chez nos malades était la découverte d'une masse abdominale (70% des cas) dure, bosselée, fixée et indolore associée à une hépatomégalie dans 12% des cas, 5% au niveau pelvien.

Par ailleurs, le diagnostic a été évoqué devant des symptômes relatifs aux métastases chez 68% des malades dont l'âge était >1an.

moelle osseuse	Anémie, thrombopénie, neutropénie.
os (crâne et face)	Douleurs. syndrome de Hutchinson (Fig. 2).
sous-cutanées	nodules bleutés "myrtilles".
Hépatiques	hépatomégalie +++ nodulaire, palpation => Syndrome de Pepper (Fig. 3).
ganglionnaires	ADP périphériques.

Autrement, il s'agissait de symptômes et/ou signes non spécifiques :

- ✧ Altération de l'état général (70%).
- ✧ Douleurs abdominales (30%).
- ✧ Perte ou stagnation du poids (10%).
- ✧ Signes de compression:
 - Digestives (25%).
 - Médullaires: NB en sablier.
 - Rarement des troubles urinaires.

Les maladies et les syndromes associés, type maladie de Von Recklinghausen et Syndrome opso-myoclonique (mouvements oculaires chaotiques multidirectionnels "dancing eyes" myoclonies et ataxie cérébelleuse "dancing feet") sont très évocateurs de neuroblastome, et sont observés chez 1% de nos malades, diarrhée chronique sécrétoire chez 4% (VIPome) et signes catécholaminergiques (HTA >> flush, sueurs) dans 1% des cas.



Fig.2: syndrome de Hutchinson



Fig. 3: syndrome de Pepper

5. Imagerie

* Radiographie standard

La radio pulmonaire a été réalisée chez 13 malades, on a constaté des anomalies à type de :

- ✧ Masse pulmonaire (6 malades).
- ✧ Masse médiastinale (6 malades) (Fig.4).
- ✧ Masse pleurale (1 malade).

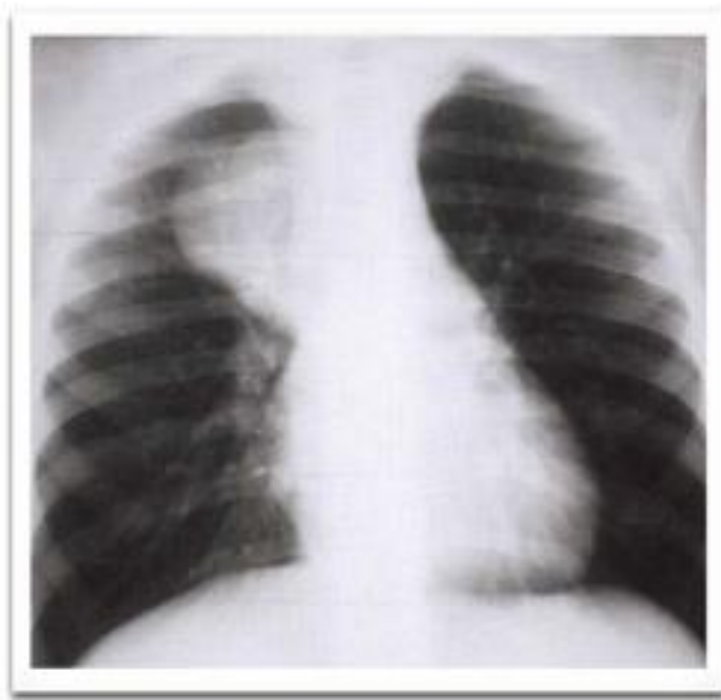


Fig. 4: masse médiastinale

✱ **Abdomen sans preparation**

L'abdomen sans préparation a été demandé chez 126 malades.

Des calcifications ont été retrouvées chez 3 patients, les opacités para vertébrales ont été notées chez 13 patients.

Sur les 60 cas suspects de métastase osseuse, uniquement 4 malades ont présenté des images ostéolytiques évoquant des localisations osseuses secondaires correspondant à 41% de l'ensemble des malades de notre série.

✱ **Echographie abdominale**

Elle a été réalisée chez 97% de nos malades (141 cas)

L'aspect échographique exclusif était celui d'une masse tissulaire bien limitée échogène et hétérogène avec 50 localisations médianes, 52 cas à droite, 70 cas à gauche, des calcifications caractéristiques ont été retrouvées dans 126 cas soit 90% (**Fig.5**).

Quand au volume de la masse : celles dont le diamètre moyen dépasse 10 cm représentent 35%, 42% ont un diamètre moyen entre 6 et 10cm, alors que celles dont le diamètre est inférieur à 6cm représentent 23%, soit 32 tumeurs dont 14 ont moins de 4cm. 65% des masses dépassent la ligne médiane.

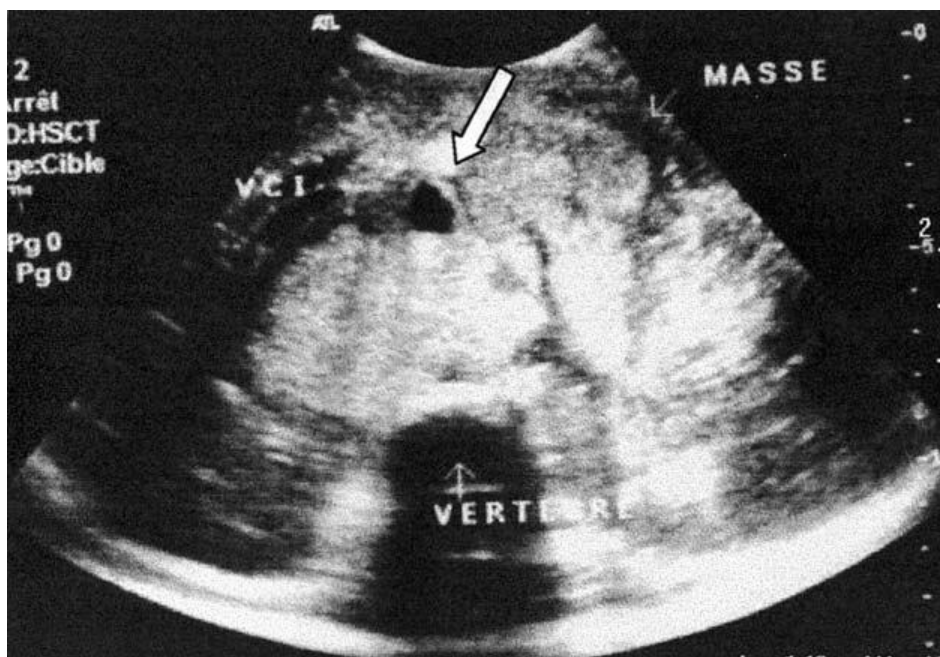


Figure 5 : Échographie abdominale. Coupe axiale : volumineuse masse rétro péritonéale, échogène hétérogène, mal limitée et englobant l'aorte et la veine cave (flèche)

*** Tomodensimétrie (TDM), Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

La TDM abdominale a été réalisée chez 76% de nos malades (110 cas), elle a mis en évidence l'existence de nécrose tumorale (46% des masses), un syndrome de Pepper dans 10 cas, une extension aux organes de voisinage (foie, rein, pancréas, rate, gros vaisseaux, ADP) dans 23 cas (**Fig.6**), une extension endocanalaire dans 4 cas, des métastases médullaires dans 25 cas dont 1 NB en sablier (**Fig.7**).

Sur les 11 patients chez qui on a suspecté des métastases orbitaires (exophtalmie, ecchymoses palpébrales), la TDM orbitocérébrale a montré un processus ostéolytique orbitosphénoidal (**Fig.8**).

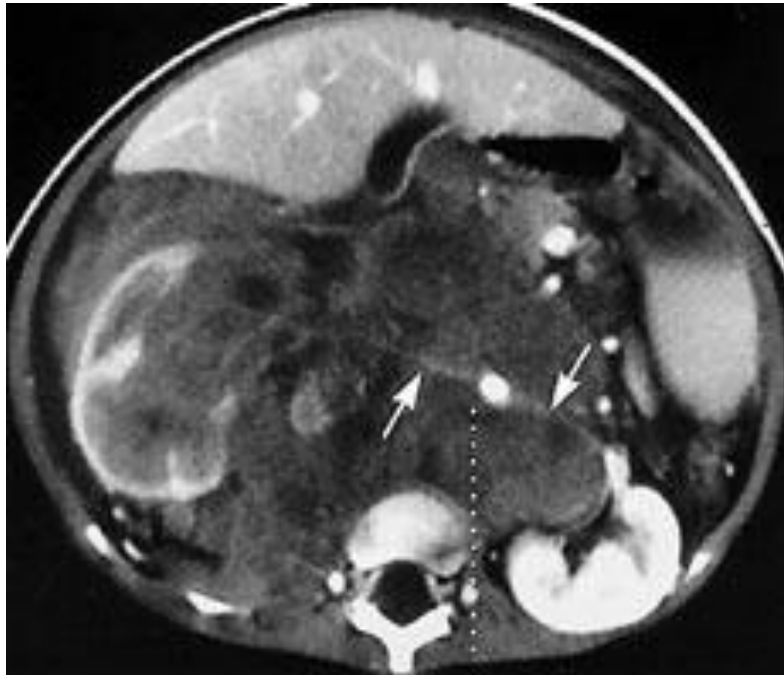


Figure 6. TDM coupe transversale avec injection : Volumineux neuroblastome rétro-péritonéal stade 3, inopérable d'emblée, englobant le rein droit, l'aorte et étirant des deux artères rénales (flèches). Franchissement de la « ligne médiane » (pointillé)



Figure 8. TDM après injection : Métastases osseuses cranio-orbitaires de neuroblastome. Infiltration de la graisse extra-conique externe (flèche large). Extension sphénoïdale avec compression du nerf optique gauche par comblement du canal optique (flèche fine). Extension intracrânienne épidurale (têtes de flèche).



Fig. 7 : IRM, neuroblastome en sablier

6. Biologie

90 % des NB sont sécrétants d'où la nécessité du recueil d'urines devant toute masse rétro péritonéale.

Le dosage des catécholamines n'a pu être réalisé que chez 44% de nos malades (63 malades).

L'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanyl mandélique (VMA) se sont révélés élevés chez 55 malades et normaux chez 8.

La lactico-déshydrogénase (LDH) a été dosée chez 10 malades, et s'est révélée toujours élevée, avec des extrêmes de : 560UI/L et 4880UI/L et une moyenne de 2258UI/L.

7. Anatomopathologie

La biopsie a été réalisée chez 45% de nos malades (66 cas), elle a porté sur ; la masse abdominale chez 55 d'entre eux, un nodule cutané chez 6 patients et un ganglion périphérique chez 5 malades.

Les types anatomopathologiques retrouvés sont :

- Neuroblastome : 39% des cas (57 malades) dont :
 1. NB. Bien différencié : 43% (25 cas dont 1 cas avec composante peu différenciée).
 2. NB. Moyennement différencié : 26% (15 cas)
 3. NB. Indifférencié : 5% (3 cas).
 4. NB en voie de maturation : 7% (4cas).
- Ganglioneuroblastome : 7,5% des cas (5 malades).
- Ganglioneurome : 1,5% des cas (2 malades).

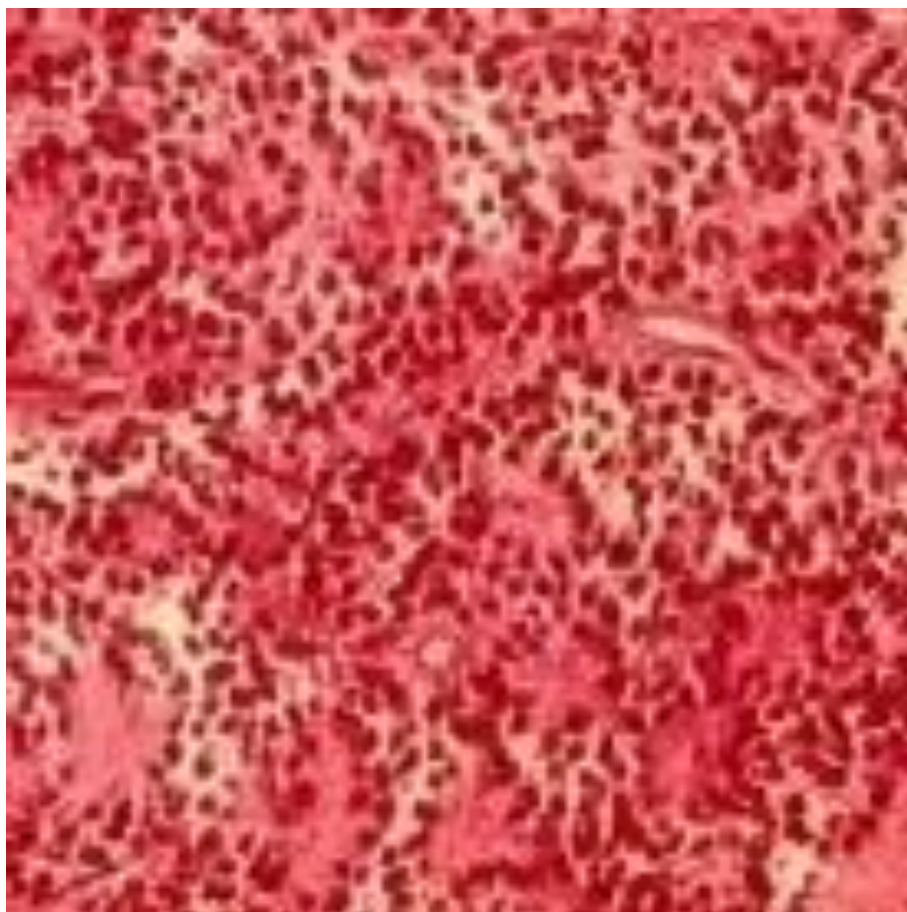


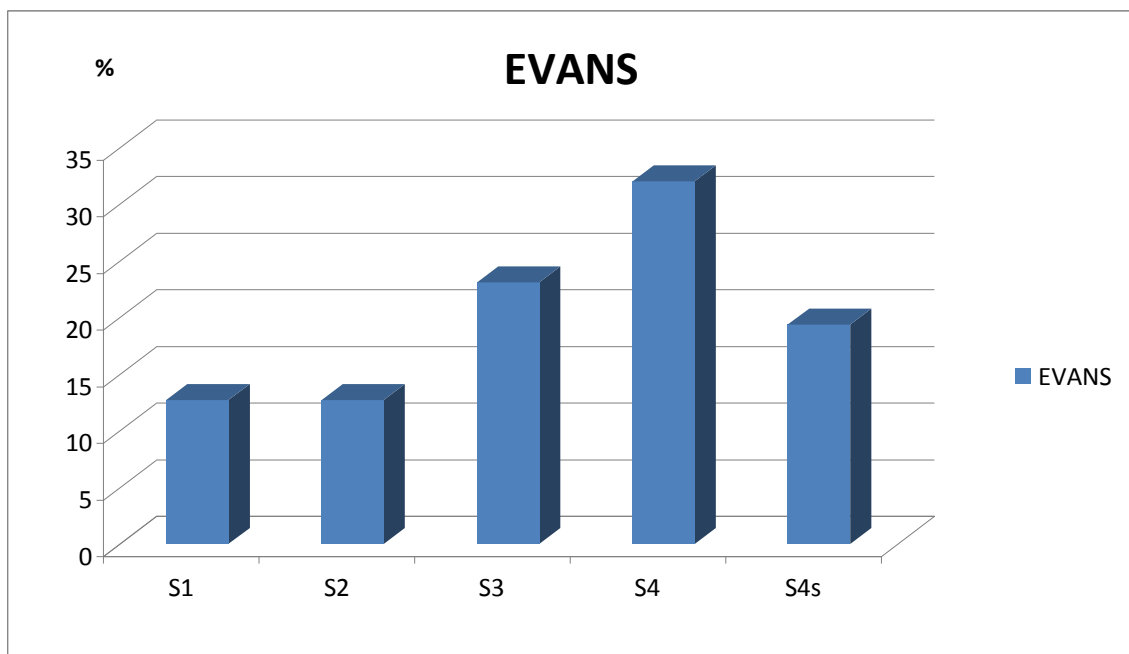
Fig.9: aspect histologique : tumeur à petites cellules rondes.

8. Classification pré thérapeutique : « EVANS »

Au total, 134 malades ont pu être classés après bilan d'extension afin de guider l'attitude thérapeutique.

Les résultats de cette classification sont représentés sur le tableau et l'histogramme qui suivent :

STADE	FREQUENCE	POURCENTAGE
S1	17	12,7
S2	17	12,7
S3	31	23,12
S4	43	32,08
S4s	26	19,4



II. TRAITEMENT

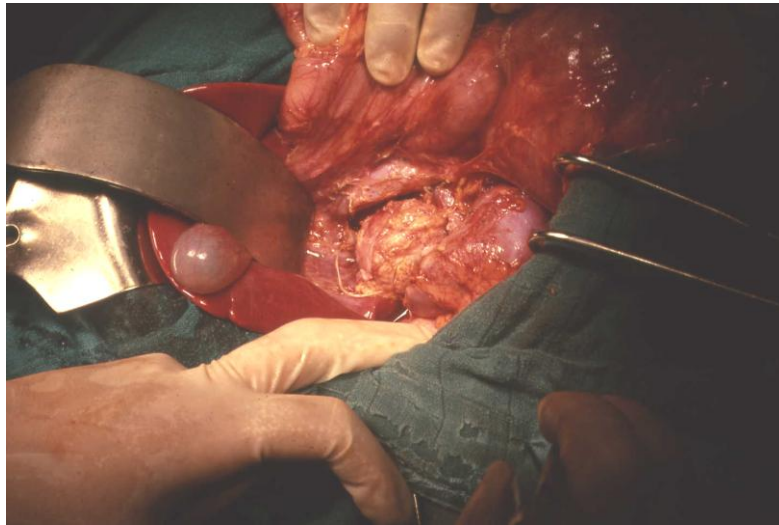
1. Chirurgie

Elle n'a été possible que chez 40% de nos patients (57 cas). La chirurgie d'exérèse a été indiquée d'emblée chez 17,5% de nos malades (10 cas) : partielle chez 8 malades et complète chez les 2 autres.

82,5% des malades (47 cas), ont été opérés après une chimiothérapie de réduction tumorale, pour 51% (24 malades) la chirurgie a abouti à une exérèse partielle de la tumeur et complète pour 40,4% (19 malades). Les 4 malades restants, le caractère inopérable de la tumeur s'est révélé durant l'intervention, une simple biopsie était réalisée.

La répartition des malades qui ont eu une chirurgie première en fonction de la classification d'EVANS et de l'âge est représentée dans le tableau qui suit.

AGE DU MALADE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC	STADE D'EVANS	CHIRURGIE
9mois	S4s	Chirurgie complète
11mois	S1	
13mois	S3	Chirurgie incomplète
2mois	S2	
9mois	S1	
8ans	S2	
9ans	S1	
4ans	S4	
2ans et demi	S4	
7ans	S4	



Technique chirurgicale:

(E. KIELY, Ann R Coll Surg Engl 2007; 89: 342–348)

Principe: libérer les vaisseaux au cours de leur traversée de la tumeur.

Base: plan de dissection entre la tumeur et la média, en sous adventiciel.

3 phases: présentation du vaisseau, dégagement du vaisseau et déplacement de la tumeur.



Pièce opératoire: Neuroblastome médian chez un enfant de 2ans

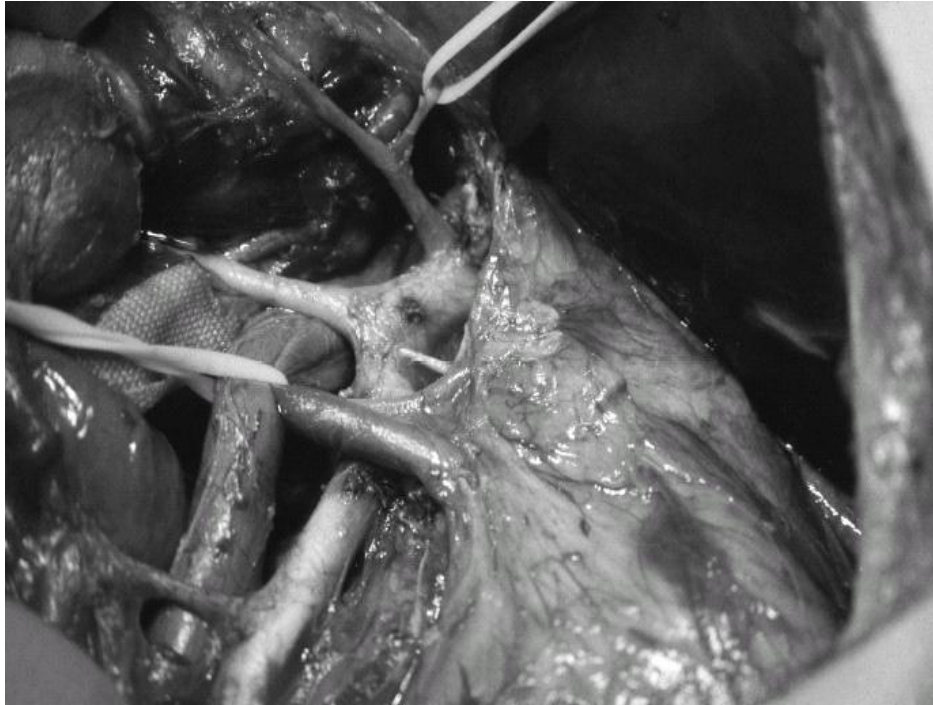


Fig 10 : Image montrant l'excision chirurgicale complète du neuroblastome abdominal

Mise en condition du patient.

Laparotomie transversale sus ombilicale, le côlon est mobilisé.

A gauche, la rate et le pancréas.

Dissection, mobilisation et résection de la tumeur en bloc ou par fragmentation.

Principe: chirurgie carcinologique lorsque la tumeur est réséquée à plus de 90%.

2. Chimiothérapie initiale

La chimiothérapie initiale a été administrée chez 60% de nos malades (87 cas). Les protocoles utilisés, leur indication a été étudiée en fonction de l'âge et leur stade selon la classification d'EVANS.

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

Cinquante trois malades ont été traités par le protocole alternat : CADO-VP16-CISPLATINE, dont 44 ont reçu entre 2 et 4 cycles, 3 ont reçu une cure et 6 malades ont reçu 6 cycles pour obtenir une réponse positive satisfaisante.

Neuf malades ont été traités par le protocole : ACTINOMYCINE-VINCRISTINE, car les éléments de diagnostic étaient en faveur d'un neuroblastome.

Douze malades ont été traités par le CADO seul, cinq ont reçu le protocole alternant : ONCOVIN-ADRIAMYCINE. Tandis que les huit restants, sont traités par le CO.

3. Chimiothérapie post opératoire

Elle a été nécessaire chez 39 malades :

- ✧ 23 malades ont reçu entre 1 à 4 cures de CADO-VP16-CISPLATINE.
- ✧ 9 autres ont reçu entre 4 à 6 cures de CADO.
- ✧ 1 malade a reçu 1 cure de CO.
- ✧ Les 6 derniers ont été traités par : endoxan 1 cp/j pendant 1 semaine/2.

4. Chimiothérapie palliative

Le recours à une chimiothérapie palliative utilisant l'Endoxan per os : 10mg/j 1 semaine/2, a été indiqué chez 37 malades.

5. Radiothérapie post opératoire

Le recours à la radiothérapie post opératoire a été nécessaire chez 4 malades, elle est radio sensible mais non radio curable (problème d'âge).

Les doses reçues étaient entre 10 – 30 Gy.

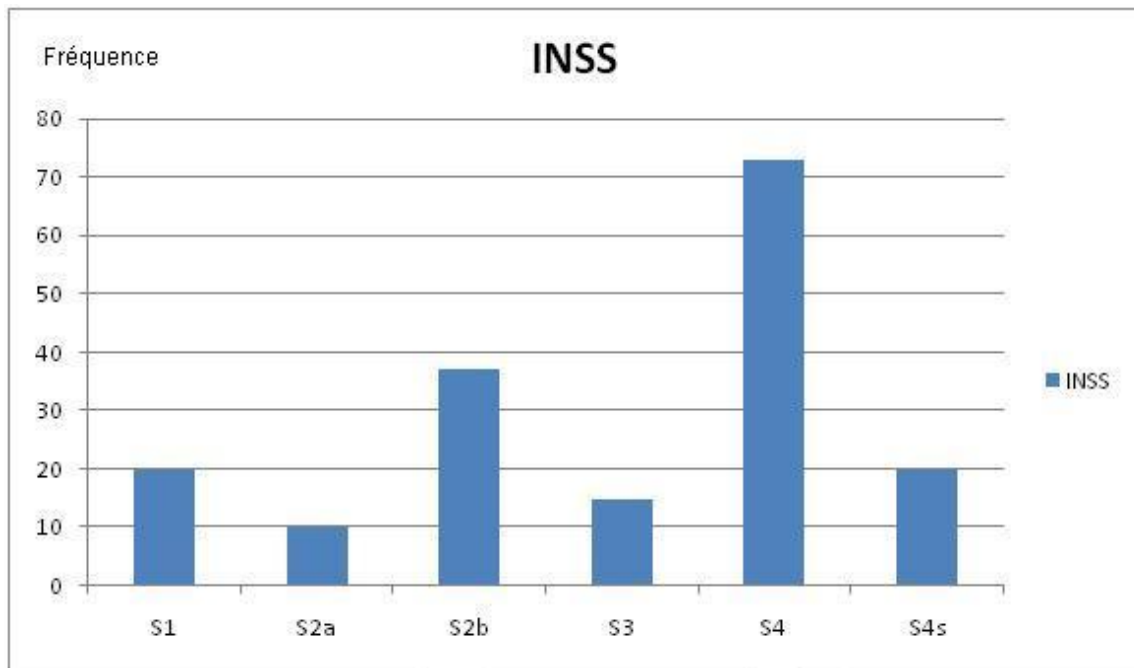
L'irradiation hépatique à faibles doses entre 3 – 6 Gy, pour les malades qui présentent un syndrome de Pepper.

6. Absence de traitement

Sept malades (5%) n'ont reçu aucun traitement.

III. EVOLUTION PRONOSTIC

Afin de mieux évaluer le pronostic de nos malades, on s'est basé sur la classification internationale du Neuroblastome (INSS), qui tient compte également du type de l'exérèse, complète ou partielle, et des données de l'exploration chirurgicale.

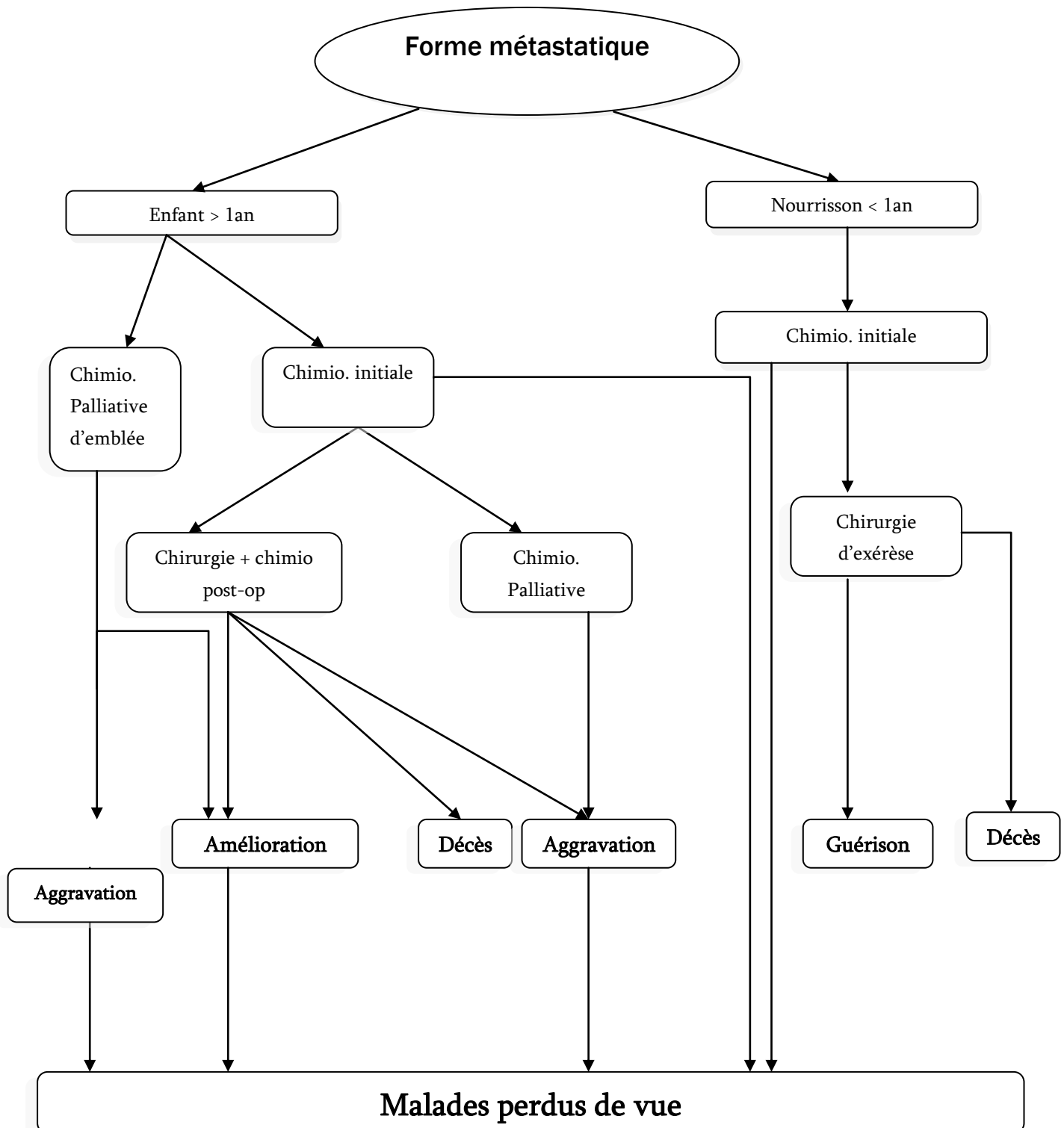


A partir des données de cette classification, on peut constater :

- ✧ 55% de nos malades avaient déjà des métastases au moment du diagnostic, 14 parmi eux (17,5%) avaient moins d'un an.
- ✧ Les formes localisées représentent, donc dans notre série, 50% des cas (73 malades).
- ✧ 53% de nos malades soit 62 cas, ont bien évolué avec rémission complète.
- ✧ 40 malades sont décédés avant chirurgie.
- ✧ 14 malades ont rechuté :
 - Après chirurgie complète: 8 cas
 - Après chirurgie incomplète: 6 cas

En dehors des malades décédés ou totalement rétablis, 70% des malades ont été perdus de vue après quelques mois du diagnostique dont 1 malade était sorti contre avis médical.

IV. RECAPITULATIF DES TRAITEMENTS RECUS



V. TABLEAUX RECAPITULATIFS DES OBSERVATIONS DES MALADES

âge	sexe	origine	localisation	histologie	Traitement	Evolution
14mois	M	Azilal	Abdomen	Surrénalien droit non métastatique	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE	_____
7ans	M	Meknès	Surrénalien droit	Métastases osseuses : crane, rachis, cotes et bassin	Chimio pré-op : 1cure de CADO	Perdu de vue
2ans	M	Tata	Surrénalien gauche	Bien différencié	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète+ chimio post-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + radiott post-op : endoxan	_____
2ans et demi	M	Séfrou	Surrénale droite, foie, rein droit, ADP rétro péritonéale stade III /IV	Bien différencié, limite d'exérèse passe en zone remaniée, présence de foyers de nécrose sans tumeur vivace	Chimio pré-op : 4 cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète + Chimio post-op : 4 cures de CADO-VP16-CISPLATINE	Décédé
3ans	M	Fès	Surrénale droite + os + moelle osseuse	Métastases stade IV	Chimio pré-op : 4cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	_____
5ans et demi	M	Nador	Surrénale gauche envahissant les muscles abdominaux, psoas en rapport avec les corps vertébraux sans les envahir	Peu différencié	Chimio pré-op : 5cures d'ACT-VCR 6cures de VP-carbo + chirurgie complète avec limites saines + chimio post-op : 4 cures de CADO-VCR-CPM-ADRIAMYCINE	Récidive tumorale non opérable mis sous endoxan 1sem/2 puis perdu de vue
20mois	M	Souk larbaa	Surrénale gauche	Métastases médullaires	_____	_____
3ans	M	Larache	Surrénale droite avec métastases (os, MO) stade IV	Bien différencié	Traitement palliatif : CPM	_____
3ans	F	Oujda	Surrénale gauche	Moyennement différencié	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + biopsie	Vivant en rechute

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

9mois	M	Béni Mellal	Surrénale droite avec métastases stade IV (nodule cutané)	Moyennement différencié	Chirurgie complète	_____
3mois et demi	M	Meknès	Surrénale droite avec métastases stade IV (cutané, os)	Moyennement différencié	_____	Décédé
10ans	M	Taza	Surrénale gauche	Métastases médullaires	Chimio pré-op	Décédé
8mois	M	_____	Surrénale gauche	Syndrome de Pepper	Chimio pré-op : 6cures de CO	Dernière consultation en 2008
2ans et 4mois	M	Béni Mellal	Surrénale gauche dépassant la ligne médiane	_____	Chimio pré-op : 3cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + biopsie + ttt palliatif : endoxan 1sem/2	Perdu de vue puis décédé
5mois	M	Jrada	Surrénale droite dépassant la ligne médiane	Moyennement différencié non métastatique	Chimio pré-op : 3cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : 1cure de CADO-VP16-CCISPLATINE	_____
4ans	F	Kenitra	Surrénale gauche rétro péritonéale dépassant la ligne médiane	Bien différencié avec métastases stade Iv (MO)	Chimio pré-op : 1 cure de CADO-ADRIA + VINCRISTINE ajouté à J7 + ttt palliatif : endoxan	_____
4ans	M	Hoceima	Surrénale gauche avec métastases osseuses	_____	Chimio pré-op : endoxan	Décédé
4ans	M	Khénifra	Surrénale droite métastatique	_____	Chimio pré-op : endoxan	Décédé
5ans	M	Midelt	Surrénale droite avec métastases (MO, os) puis récidence locale	_____	Chimio pré-op : 3cyclesde CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète avec limites d'exérèse pathologiques + chimio post-op : 1cycle de CADO-VP16-CISPLATINE + radiottt post-op	Décédé
8mois	M	Kenitra	Thoraco-abdomino-pelvien avec métastases gg (sus claviculaires gauche, hile rénal, iliaque gauche)	Bien différencié	Chimio pré-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Décédé

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

1mois et 22j	M	Tiflet	Loge surrénale droite + foie + 2ADP péri pancréatiques + ADP lenticulaires axillaires droites	_____	Chimio pré-op : 1cure de CO non terminée sorti contre avis médical	Décédé
3ans	F	Taounat	Surrénale droite + ADP axillaires droites + ADP inguinales lenticulaires	Métastases terminales	Chimio pré-op : endoxan 2cp/j 1sem/2	Stade terminal suivi à titre externe par ttt antalgique
3ans	M	Rachidia	Surrénale droite avec métastases 'os, foie, MO, cuir chevelu) + exophthalmie	Aspect de métastases médullaires d'un NB	Ttt palliatif de confort	_____
7ans et demi	M	Béni Mellal	Testicule avec métastases (cérébrales, abdomen, os) stade IV	_____	Chimio pré-op : 1cure de VP16- CISPLATINE	Décédé
11mois	M	Fès	Surrénale gauche	Bien différencié	Chirurgie complete	Vivant rémission complète continue
3ans et demi	M	Agadir	Surrénale gauche	Indifférencié	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète	_____
5ans	M	Salé	Surrénale droite non métastatique	_____	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète + chimio post-op : 2cures de CADO- VP16-CISPLATINE	Vivant rémission complète continue
4ans	M	Nador	Surrénale gauche	Différencié	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète + chimio post-op : 2cycles de CADO- VP16-CISPLATINE	Vivant rémission complète continue
2ans et demi	M	Marrakech	Abdomen à développement antéro-post	Différencié	Chimio pré-op : 4cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : CADO-VP16- CISPLATINE	Vivant rémission complète continue
2ans et 3mois	M	Niger	Surrénale gauche métastatique	_____	Chimio pré-op : 1cure de CADO	_____
4ans	M	Meknès	Surrénale droite avec métastases osseuses	_____	Chimio pré-op : endoxan 10mg/kg/j 1sem/2	_____

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

4ans et demi	M	Rabat	Paramédian latéral droit rétro et sus rénal	Métastases médullaires stade IV	Chimio pré-op : endoxan	_____
5ans	F	Sérou	NB gauche avec métastases gg du médiastin	_____	Chimio pré-op : 10séances de VCR-ACTINO 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	_____
4ans	M	Hoceima	Surrénale gauche avec métastases osseuses (col fémoral gauche)	_____	Chimio pré-op : endoxan	_____
2ans	M	Fès	Surrénale bilatérale avec métastases hépatiques (syndrome de Pepper)	Différencié	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète + chimio post-op : 2cures de CADO	_____
2ans et 4mois	M	Oujda	Abdominal non métastatique	Peu différencié	Chimio pré-op : 4cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète + chimio post-op : 2cures de CADO6VP16-CISPLATINE	En 2004 rechute gg puis décès
2ans	M	Ouarzazate	Surrénale droite + rein droit + gros vx + MO	Métastatique	Chimio pré-op : endoxan 1cp et demi 1sem/2	_____
2ans et 4mois	M	Fès	Surrénale gauche avec métastases (os, MO)	_____	_____	Perdu de vue
11ans et demi	F	Hoceima	Surrénale gauche dépassant la ligne médiane non métastatique stade III	_____	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète + chimio post-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Vivant rémission complète continue
13mois	M	Khemissat	Surrénale gauche arrivant à la ligne médiane non métastatique	Peu différencié	Chirurgie première incomplète + chimio post-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Récidive
5ans	M	El Jadida	Surrénale gauche + ADP caeliaque avec métastases gg	Bien différencié avec nécrose étendue + limites saines	Chimio pré-op : 6cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète	Vivant rémission complète continue
2mois	M	Temara	Pelvien non métastatique	Bien différencié avec limites d'exérèse tumorale	Chirurgie incomplète + chimio post-op : 8cures de CO	Vivant rémission complète continue
4ans	M	Fès	Thoraco-abdominal	En voie de maturation gg avancée	Chimio pré-op : 5cures de CADO 6cures de CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : endoxan	_____

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

Né en 1996	M	Fès	Médiastin, abdomen	_____	_____	_____
3ans	M	Temara	Surrénale droite avec métastases médullaires	NB	Chimio pré-op : endoxan 2cp/j pdt 7j	_____
2ans et demi	M	Meknès	Surrénale avec métastases médullaires	NB	Chimio pré-op : endoxan	_____
6ans	M	Taza	Latéro-vertébrale gauche, glandes salivaires, foie, os stade IV	Peu différencié	Chimio pré-op : endoxan 10mg/kg/j per os	_____
14mois	M	Safi	Surrénale gauche	En voie de maturation	Chimio pré-op: 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète + Chimio post-op: 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Vivant rémission complete
2mois	M	Taza	Surrénale gauche avec métastases hépatiques (syndrome de Pepper)	_____	Chimio pré-op : 6cures de CO	Décédé
2ans et demi	F	Belksiri	Thoraco-abdominal en sablier avec métastases médullaires stade IV	_____	Ttt palliative	Décédé
4ans et demi	M	Kenitra	Surrénale gauche avec métastases osseuses stade IV	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO 1cure de VP16-CISPLATINE puis ttt palliatif : endoxan	Décédé
Né en 23/08/2000	M	Ksar kbir	Abdomen	NB nécrosé en voie de maturation	Chimio pré-op : CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète	Décédé
Né en 14/03/1996	M	Chtouka ait baha	Abdomen avec métastases gg	_____	Endoxan	_____
Né en 28/10/2000	M	Sidi kacem	Surrénale avec métastases gg	Peu différencié	Chimio pré-op : VINCRISTIN-Endoxan-ADRIA-CISPLATINE-VP16	Décédé
Né en 25/07/1994	M	Larache	Abdomen, os	_____	Chimio pré-op : endoxan	_____
3ans et demi	M	Séfrou	Surrénale gauche avec métastases pulmonaires	GGNB avec zone de maturation et zone de nécrose infiltrant la surrénale, la graisse contiguë et limites d'exérèse infiltrées par endroit	Chimio pré-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + 1cre de CADO + chimio post-op : 3cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + 1cure de CADO	Sorti contre avis medical

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

1an	M	Taounat	Surrénale droite, foie avec métastases (os, cutané)	_____	Chimio pré-op : 1cycle de CADO-VP16-CISPLATINE + 1cure de CADO	_____
4ans	M	Hoceima	Abdomen pré et Latéro-vertébral gauche	Peu différencié non métastatique	Chimio pré-op : 4cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE puis ttt palliatif : endoxan	Récidive tumorale importante avec métastases des ailes iliaques après 1an de la chirurgie
7mois	M	Oujda	Surrénale gauche dépassant la ligne médiane avec masse thoracique gauche non métastatique stade III	_____	Ttt palliatif : endoxan	_____
1an et demi	M	Oujda	Rétro péritoine médian avec localisation secondaire hépatique et osseuse	Métastases hépatiques	Chimio pré-op : 8cycles de CADO	Décédé
3ans	M	_____	Abdomen avec extension médiane	_____	Chimio pré-op : 4sem d'ONCOVIN + chirurgie complète + chimio post-op : 8cures da CADO	_____
7ans	M	Taounat	Latéro-vertébral droit refoulant le rein droit en avant et en dehors	_____	Chimio pré-op : 5cycles de CADO + chirurgie incomplète + chimio post-op : 4cycles de CADO	Récidive mis sous 3cycles de VP16-CISPLATINE puis endoxan
5mois	M	Khemissat	Surrénale gauche avec métastases hépatiques, processus cérébral expansif, lyse osseuse	_____	Chimio pré-op : 3cures de CO	_____
9ans	M	Tétouan	Surrénale droite, syndrome de HUTCHINSON avec métastases (MO, OS) stade IV	_____	Ttt palliatif : endoxan	_____
4ans et demi	M	Ouarzazate	Surrénale gauche refoulant le rein gauche avec calcification et métastases osseuses : lyse osseuse, ischio pubienne et du col fémoral	_____	Ttt palliatif : endoxan	Décédé

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

9mois	M	Marrakech	Abdomen	Peu différencié	Chirurgie incomplète + chimio post-op : 2cures de CADO et 3cures de VAC	_____
18mois	M	Hajeb	Surrénale gauche avec métastases (MO)	_____	Chimio pré-op : 4cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Sortant sous endoxan
4ans	M	Kenitra	Surrénale gauche non métastatique	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO	_____
2ans	M	Agadir	Surrénale droite dépassant la ligne médiane avec métastases (plèvre, os)	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO-CISPLATINE	Sortant sous endoxan
8ans	M	Jrada	Surrénale gauche sus et Latéro-rénal avec ADP péri pancréatiques	GGNB	Chirurgie incomplete	_____
2ans et 7mois	M	Dakhla	Surrénale gauche pré et Latéro-vertébral avec ADP médiastinales sup stade III	Largement nécrosé	Chimio pré-op : 6cures de CADO + chirurgie complète	Récidive après chirurgie puis ttt palliative
Né en 1995	M	Sidi kacem	Abdomen avec métastases (MO)	_____	Endoxan	_____
2ans et 8mois	F	Larache	Surrénale droite, ADP rétro péritonéales, os, MO stade IV	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO-VP16-CISPLATINE puis ttt palliatif	_____
6ans	M	Agadir	Para vertébral gauche	NB	Chimio pré-op : 3cures de CADO-VP16-CISPLATINE	Perdu de vue pdt 4mois puis endoxan
Né en 14/09/1999	M	Rachidia	Abdomen stade III	_____	Chimio pré-op : CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète	_____
Né en 1994	M	Ksar kbir	Abdomen avec métastases osseuses	_____	Endoxan	_____
Né en 1994	M	Tanger	Abdomen stade IV	_____	Endoxan	_____
6mois	M	Khénifra	Pelvien à extension abdominale	_____	Chimio pré-op : 4cures + chirurgie complète	Vivant rémission complète continue
4ans	F	Taza	Surrénale droite, os	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : endoxan	_____
3ans	F	Nador	Surrénale gauche, os	_____	Endoxan 1sem/2	Décédé

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

5ans et 2mois	F	Bejaad	Surrénale gauche, pré et Latéro-vertébral gauche avec métastases osseuses	_____	Endoxan	_____
5mois	M	Oujda	Surrénale droite non métastatique avec localisation thoracique droite étendue au médiastin post dépassant la ligne médiane	Bien différencié	Chimio pré-op : 4cures de CO et 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE	_____
1mois	F	Kenitra	Médiastin post avec extension abdominale et endocanalaire	NB sur cytologie	Chimio pré-op : 2cures de CO	_____
8mois	F	Rabat	Surrénale bilatérale	NB	Chimio pré-op : 1cure de CADO-VP16-CISPLATINE	_____
3ans	F	Taounat	Abdomen Latéro-vertébral droit	NB sur cytologie	Chimio pré-op : 4cures de CADO-VP16-CISPLATINE puis endoxan	_____
1an	F	Rabat	Surrénale droite	Bien différencié	Chimio pré-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète	Vivant rémission complète continue
—	F	Taounat	Abdomino-pelvien avec métastases médullaires stade IV	Peu différencié	Chimio pré-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE puis endoxan	_____
4mois	F	Khemissat	Surrénale gauche, nodule hépatique, nodule cutané, envahissement médullaire, métastases stade IV	_____	Chimio pré-op : CO + chirurgie complète	Vivant rémission complete
15mois	F	_____	Processus bifocal pelvien et dorsolombaire (D11-L3) intra et extra canalaire avec infiltration périurale	Peu différencié	Chimio pré-op : CPM puis CADO-VP16-CISPLATINE puis CADO puis 2cycles de VP16-CISPLATINE puis 1cycle de CADO puis endoxan	Décédé
4mois	F	Ain aouda	Pré et Latéro-vertébral droit avec extension endocanalaire	Différencié métastatique	Endoxan	_____
9ans	M	Oued zam	Ganglioneuroblastome	_____	Chirurgie première + chimio post-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + radiottt post-op	_____

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

12ans	F	Nador	Abdomen, ADP abdominales avec métastases cérébrales	_____	_____	Décédé
6mois	F	Tanger	Surrénale gauche avec métastases hépatiques	Peu différencié	Chimio pré-op : 4cures de CO + chirurgie incomplète + chimio post-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE	_____
10mois	F	Souk larbaa	Surrénale droite envahissant le rein droit avec métastases osseuses	_____	Endoxan	_____
1mois et demi	F	Sidi Slimane	Surrénale gauche, syndrome de Pepper, métastases médullaires, os	_____	_____	_____
4ans	F	Tétouan	Surrénale droite, métastases osseuses avec extension endocanalaire	_____	Chimio pré-op : 3cycles d'ONCOVIN + 2cycles d'ACTINO puis endoxan+DXM	_____
4ans	M	Sidi Allal Tazi	Surrénale gauche avec métastases osseuses	Indifférencié	Chimio pré-op : 4cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + radiott post-op : endoxan	Décédé
15mois	F	Agadir	Rétro péritonéal pré vertébral médian	Bien différencié	Chimio pré-op : 3cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + simple biopsie (exérèse impossible) + chimio post-op : endoxan	Décédé
6ans	F	Khénifra	Abdominal stade III	Différencié	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16 puis endoxan	_____
18mois	F	Rabat	Pelvien	Différencié	Chimio pré-op : 3cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Vivant rémission complète continue
3ans	F	Moulay bouselham	Thoraco-abdominal avec métastases gg	_____	Chimio pré-op : 1cure de CADO	Perdu de vue
3ans	F	Guerssif	Surrénale gauche avec localisation (os, orbitaire, mandibule), métastases (os, MO) stade IV	_____	Endoxan 10mg/j 1sem/2	Décédé
6ans	F	Rissani	Abdomen	_____	_____	_____

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

10ans	F	Tétouan	Surrénale droite	Différencié	Chimio pré-op : 8cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + biopsie + chimio post-op	_____
8ans	F	Taza	Surrénale bilatérale, exophthalmie avec métastases (MO, os)	Métastases d'un NB	Endoxan 1sem/2	_____
6ans	F	Béni Mellal	Abdomen	GGNB	Chimio pré-op : 2cures de CADO-VP16-CISPLATINE puis CADO + chirurgie complète	Vivant rémission complète continue
3ans	F	Ouarzazate	Surrénale droite, nodule du cuir chevelu et de l'os malaire gauche	NB	Endoxan	Perdu de vue
5ans	M	Mohammed	Surrénale gauche para vertébral gauche	_____	Chimio pré-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Rechute puis perdu de vue
5ans	F	Sidi yahya	Surrénale droite avec métastases (os, MO) stade IV	_____	Endoxan 150mg/j 1sem/2	_____
2ans	F	Tétouan	Pré et Latéro-vertébral à prédominance à gauche avec métastases osseuses stade IV et fracture de la diaphyse fémorale gauche	_____	Endoxan 2cp/j 1sem/2	_____
1an	F	Marrakech	Abdominal médian	_____	Chimio pré-op : 4cures de CO + 2cures de CADO + 2cures de VP16-CISPLATINE	_____
4ans	F	_____	Surrénale droite métastatique	_____	Chimio pré-op : 1cure de CADO + endoxan	_____
15mois	F	Kenitra	Pré et Latéro-vertébral non métastatique	Bien différencié	Chimio pré-op : 4cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : CADO-VP16-CISPLATINE	_____
4ans	F	Kenitra	GGNB rétro péritonéal, os	NB absence de foyer de maturation	Endoxan	_____
3ans	F	Khénifra	Surrénale gauche dépassant la ligne médiane avec métastases osseuses stade IV	_____	Endoxan	_____

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

4ans	F	Salé	Pré et Latéro-vertébral droit avec métastases (os, MO) stade IV	_____	Endoxan	_____
5ans	F	Khemissat	Surrénale droite	Différencié infiltrant le foie et le rein avec métastases gg	Chimio pré-op : 2sem d'endoxan + 1cycle de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète (limite chirurgicale pathologique) + chimio post-op : 3cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Perdu de vue
3ans	M	Inzegan	Rétro péritoine médian et paramédian avec métastase osseuses (crane, poignet)	_____	Chimio pré-op : 1cure d'endoxan	_____
10ans	F	Kenitra	Surrénale gauche pré et Latéro-vertébral gauche non métastatique	GGNB avec composante blastémateuse vivace	Chimio pré-op : 4cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op : endoxan	Récidive tumorale et gg après chirurgie
3ans	F	Salé	Surrénale gauche avec métastases orbitaires bilatérales	_____	Ttt palliative	Décédé
Née en 19/10/1995	F	Sidi kacem	Abdomen, péritoine avec métastases hépatiques	Peu différencié	Chimio pré-op : CADO-VP16-CISPLATINE + endoxan	_____
Née en 2000	F	Rachidia	Surrénale gauche	_____	Chimio pré-op : Endoxan-ONCOVIN-ADRIA	_____
Née en 16/02/1998	F	Sidi yahya	Abdomen médian avec métastases osseuses et cutanées + ADP	_____	Chimio pré-op : VP16-CISPLATINE + Endoxan-ADRIA-ONCOVIN	_____
Née en 15/10/2000	F	Settat	Abdomen stade III	Différencié	Chimio pré-op: CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète	_____
Née en 05/09/1999	F	Oujda	Surrénale gauche avec métastases gg	_____	Chimio pré-op : 6cures de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète	_____
3ans	F	Salé	Surrénale gauche, cuir chevelu, MO, temporo-maxillaire, stade IV	Bien différencié avec large foyer de nécrose 50°/° + plages de maturation ganglio-nerveuse 20°/°, limite pathologique	Chimio pré-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie incomplète + chimio post-op: 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + 1cure de CADO + 1cure d'endoxan puis arrêt	Perdu de vue

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

18mois	F	Guerssif	Surrénale gauche non métastatique	Bien différencié avec composante peu différencié, limites saines	Chimio pré-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie complète	Vivant rémission complète continue
Née en 1996	F	_____	Abdomen avec métastases osseuses	_____	Chimio pré-op : CADO-VP16-CISPLATINE-Endoxan-ONCOVIN-ADRIA	_____
4ans	F	Tétouan	Surrénale gauche stade II	_____	Chimio pré-op : VCR-ACTINO + 1cycle de CADO-VP16-CISPLATINE + chirurgie compète + chimio post-op : 2cycles de CADO-VP16-CISPLATINE	Rechute
3ans	F	Oujda	Surrénale droite avec métastases cérébrales + lyse (os, MO)	_____	Chimio pré-op : 5cures de CADO + chirurgie complète + chimio post-op : Endoxan 1sem/2	Perdu de vue puis décédé
3ans	F	Rabat	GGNB surrénalien droit	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO + chirurgie complète + chimio post-op : 4cures de CADO	Vivant rémission complète continue
4mois	F	Oujda	Surrénale bilatérale avec métastases hépatiques stade IV	_____	Chimio pré-op : CO	Perdu de vue
9mois	F	Guerssif	Surrénale droite non métastatique	_____	Chimio pré-op : 6cures de CADO + chirurgie complète + chimio post-op : 4cures de CADO	Vivant rémission complète continue
Née en 1998	F	Taza	Abdomen métastatique	_____	Chimio pré-op : CADO	_____
Née en 1990	F	Nador	Abdomen	Indifférencié	Chimio pré-op : VINCRISTIN-ACTINO + chirurgie incomplète + chimio post-op : CADO	_____
5ans	F	El Jadida	Surrénalien droit calcifié avec métastases osseuses diffuses (crâne, bassin, fémur) stade IV	_____	Chimio pré-op : endoxan 3cp/j 1sem/2 pdt 3mois	Perdu de vue
2ans et 8mois	F	Larache	Surrénale droite, ADP, rétro péritoine, os, MO, stade IV	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO-VP16-CISPLATINE puis ttt palliatif	_____

La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

Née en 19/03/1993	F	Rachidia	Abdomen, gg stade IV	_____	Chimio pré-op : VP16- CISPLATINE-Endoxan + chirurgie incomplète	_____
4ans	F	Fès	Rétro-péritoine pré-rénal gauche et sous splénique avec opacité ronde du lobe moyen pulmonaire	GGNB	Chimio pré-op : 4cures de CADO	_____
9ans	F	Agadir	Processus lésionnel Rétro-cave prélatéro-vertébral droit + ADP du hile rénal gauche et rétropancréatiques	_____	Chimio pré-op : 4cures de CADO	_____
4ans	F	_____	GGNB surrénalien droit calcifié	_____	Chirurgie	_____
11ans	F	_____	Surrénale gauche, exophtalmie avec métastases cérébrales	_____	Chimio pré-op : CPM 1sem/2	_____
2ans et demi	M	_____	Rétro-péritoine supra-rénal dépassant la ligne médiane avec extension au foie et le rein non métastatique	_____	Chirurgie d'exérèse pariétale	_____
7ans	F	_____	Surrénale gauche	Différencié légèrement nécrosé, capsule rompue, envahissement locorégional	Chirurgie	Métastases hépatiques, pulmonaires, pariétales, corticosurénalom e



Discussion

I.EPIDEMIOLOGIE

1. Fréquence

Le neuroblastome est le 2eme cancer le plus fréquent chez l'enfant après les tumeurs cérébrales et représente +/- 9% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques.

Dans notre série, le neuroblastome abdominal représente 60% de l'ensemble des neuroblastomes dont 70% sont des neuroblastomes surrenaliens, ceci rejoint les données de la littérature. Par ailleurs, il n'existe aucune prédilection pour le côté le plus touché, toutefois une légère prédominance de l'atteinte gauche a été notée dans notre travail avec 50% des cas. Alors que l'atteinte surrenalienne bilatérale a été retrouvée dans 4 cas.

2. Age et sexe

Selon la littérature, l'âge moyen des malades au moment du diagnostic, toutes localisations comprises, est de 2 ans avec 90% des cas âgés de moins de 6 ans, parmi eux 36% ont moins de 1 an au diagnostic.

Chez le nouveau-né : 50% des Tumeurs malignes sont des Neuroblastomes.

- ✧ La plus fréquente Tumeur maligne < 1an.
- ✧ 90 % des NB ont moins de 6 ans.
- ✧ 30 % des NB ont moins de 1 an (5% sont congénitaux).

Dans notre série faite de neuroblastomes abdominaux, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 2 ans avec 85% des cas âgés de moins de 6 ans et 30% de moins de 1 an.

On note une légère prédominance masculine chez nos patients avec un sexe ratio de 1,16, alors que plusieurs publications font état d'atteinte égale chez les deux sexes.

II. DIAGNOSTIC

1. Données cliniques et anatomiques

La présentation clinique dépend de la localisation et du stade de la maladie.

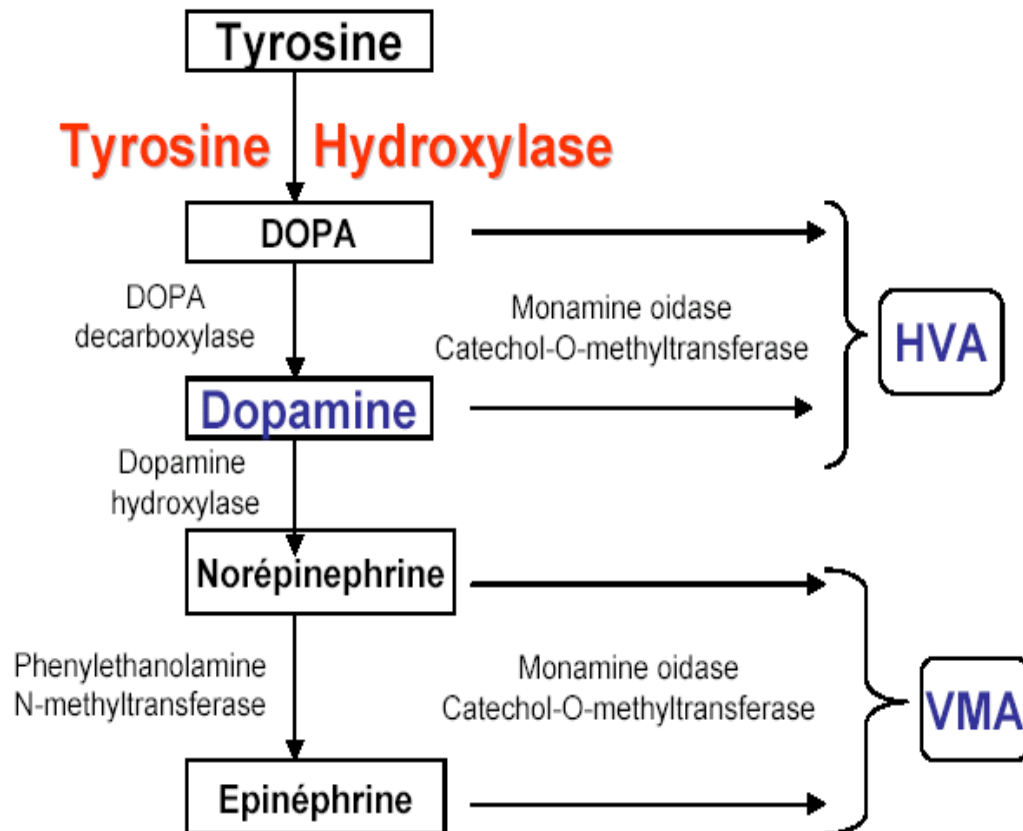
La tumeur localisée est en général asymptomatique et découverte fortuitement, alors que les enfants avec une maladie métastatique, 68% des cas dans notre série, sont en mauvais état général et présentent souvent des douleurs osseuses en raison d'une infiltration médullaire. Une localisation métastatique typique est l'orbite, sous forme d'un hématome orbitaire ce qui peut faire suspecter un enfant battu.

Une tumeur en sablier, c'est-à-dire engainant la moelle épinière, peut provoquer des signes de compression médullaire avec apparition de parésie ou paralysie. Un syndrome paranéoplasique rare est l'opsoclonus/myoclonus, une association de mouvements oculaires saccadés, d'une ataxie avec irritabilité et d'une régression psychomotrice.

Le nouveau-né ou le nourrisson présentent souvent une forme particulière de neuroblastome caractérisée par une importante hépatomégalie, pouvant parfois provoquer une insuffisance respiratoire ou une compression de la veine cave, par des nodules cutanés et une infiltration de la moelle osseuse, alors que la tumeur primaire, souvent surrénalienne, est de petite taille. Ces formes particulières appelées 4S ont, malgré leur apparence clinique impressionnante, un très bon pronostic et ne nécessitent la plupart du temps pas de traitement.

2. Marqueurs biologiques

* Catécholamines urinaires



Dans notre série, 55 neuroblastomes se sont révélés catécholamiono-secréteurs, ce dosage a été effectué chez 87,3%des cas. Cette valeur se rapproche de celle rapportée dans la littérature (90 à 95%), d'où l'intérêt du dosage de *al cytathionine* pour dévoiler les neuroblastomes non sécrétants (5 à 10%).

La non réalisation de cet examen chez 66% de nos malades est due au niveau socio-économique modeste de leurs familles ainsi qu'à l'absence d'une couverture médicale.

*** LDH**

Il s'agit d'un examen disponible et à grand intérêt pronostique, et sert surtout d'élément de surveillance sous traitement par des dosages répétés. Malheureusement, seulement 10 malades, dont le taux de LDH s'est révélé élevé, ont pu bénéficier de ce dosage. Donc, il convient de prêter plus d'intérêt à cette exploration dont l'utilité a été déjà prouvée.

3. Apport de la radiologie

*** La radiologie conventionnelle**

a. La radiothorax

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

Par ailleurs, cet examen peut montrer un élargissement d'un espace interpédiculaire sur le rachis évocateur d'une extension en sablier, ou bien une atteinte osseuse ostéolytique. Il peut montrer des métastases pulmonaires qui sont exceptionnelles lors du diagnostic [1,2].

b. L'abdomen sans préparation

Il n'est pas indispensable au diagnostic. Lorsqu'il est réalisé, on peut retrouver un syndrome de masse opaque refoulant les clartés digestives et contenant de fines calcifications punctiformes soit 60% dans notre contexte, ce taux élevé peut s'expliquer par le fait que nos malades arrivent à un stade évolutif plus avancé.

Il peut montrer des modifications osseuses liées aux extensions intrarachidiennes et foraminales (amincissement des arcs postérieurs des côtes, érosion des pédicules, élargissement des distances interpédiculaires, *scalopping* vertébral) [2,3].

*** 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.

Les NB se présentent comme des masses de densité tissulaire, contenant des calcifications fines et irrégulières dans 79 % des cas [4], faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies loco-régionales. 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.

*** Echographie**

L'échographie est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. Elle offre l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Son caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours de traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie. Pour les NB abdomino-pelviens, l'échographie morphologique en temps réel peut être complétée par les techniques Doppler pour l'évaluation des rapports vasculaires.

Les NB se présentent en règle sous la forme de masses tissulaires échogènes contenant parfois des zones punctiformes hyperéchogènes plus ou moins atténuantes liées aux calcifications. L'existence de plages liquidiennes de nécrose tumorale est possible [5] et doit être signalée au chirurgien en raison du risque

*** Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Les antennes sont choisies en fonction de la taille de l'enfant et de la topographie de la tumeur primitive. 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 [6].

En pondération T1, les NB ont un signal légèrement supérieur à celui du muscle, en T2, un relatif hypersignal [7]. Les fines calcifications tumorales ne sont pas identifiées. Après injection de chélates de Gadolinium, les NB sont rehaussés de façon diffuse et souvent hétérogène [8].

Malheureusement, elle a été réalisée chez seulement 3 de nos malades à cause de son coût élevé.

*** Scintigraphie à mibg**

La méta-iodobenzylguanidine (mIBG) est concentrée par les granules chromaffines comme la noradrénaline et se concentre ainsi électivement dans les tissus adrénergiques [9], [10].

La spécificité de cette technique approche 100 % [11]. Toute fixation osseuse est anormale, y compris sur les zones de croissance. Pour la détection de la tumeur primitive, sa sensibilité est de 73 %, mais elle baisse à 45 % lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante [11].

Comparativement à la méthode cyto-histologique, la sensibilité de la scintigraphie à mIBG pour la détection des métastases ostéo-médullaires est de 90 %. Cette technique ne différencie pas les infiltrations médullaires des métastases osseuses.

La sensibilité de la scintigraphie à mIBG pour le diagnostic des localisations hépatiques est faible, elle est estimée à 50 %, en raison de la fixation physiologique [11]. L'utilisation de ces isotopes peut également servir au chirurgien pour se guider en peropératoire, à l'aide de sondes de détection dédiées.

Cette technique permet une meilleure définition des limites tumorales ainsi qu'un meilleur dépistage des adénopathies, elle aide à la détection des tumeurs non palpables dans les sites d'accès difficile, notamment lors de la chirurgie des récidives [12].

*** Apport de l'imagerie dans la surveillance**

➤ La tumeur primitive

Pour les localisations abdominopelviennes, l'évaluation de la réduction de volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par échographie. Pour les autres localisations, la surveillance de la tumeur primitive repose sur la technique initialement choisie. La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles.

L'imagerie postopératoire doit être réalisée environ à un mois de l'intervention, avec la même technique d'imagerie qu'en préopératoire, à la recherche d'un reliquat tumoral.

L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance [13, 14].

➤ *Les localisations secondaires*

La surveillance des localisations secondaires ostéomédullaires repose sur la scintigraphie à MIBG si elle est disponible, sinon sur l'IRM. Celle des localisations hépatiques repose sur l'échographie.

Une hétérogénéité hépatique en échographie ou TDM peut persister longtemps après la régression d'un syndrome de Pepper, et n'exclut pas le diagnostic de rémission complète [14].

4. Caractéristiques histo-pathologiques

Le diagnostic est posé soit par analyse histologique d'une biopsie, soit par la présence de cellules tumorales typiques dans la moelle osseuse (aspiration ou biopsie).

On distingue:

- ✧ Les neuroblastomes (NB à stroma pauvre), composés à plus de 50% de neuroblastes et de substance fibrillaire (indifférenciés, peu différenciés, ou en voie de différenciation).

- ✧ Les ganglioneuroblastomes (NB à stroma riche) composés à plus de 50% de tissu stromal ganglioneuromateux ("nodulaires", "mélangés", ou "borderline" c'est à dire différenciés).
- ✧ Et les ganglioneuromes bénins composés exclusivement d'éléments matures (cellules ganglionnaires et cellules de Schwann).
- ✧ La forme particulière du NB in situ est connue depuis longtemps des pathologistes et représenterait un simple retard à la régression spontanée des neuroblastes fœtaux.

La classification histo-pronostique de Shimada reste aujourd'hui la référence, mais ne peut être faite que sur une pièce d'exérèse complète et avant chimiothérapie (Shimada 1984) [15]. Elle est basée sur l'âge de l'enfant et sur 3 critères histologiques: la richesse du stroma, le grade de différenciation et l'index mitotique et caryorrhexique (MKI).

Critères histologiques de mauvais pronostic (Shimada):

- ✧ - NB à stroma riche nodulaire
- ✧ - NB à stroma pauvre, si:
 - ✧ . Âge > 5 ans
 - ✧ . Histologie indifférenciée après 1,5 an
 - ✧ . MKI > 100 après 1,5 an
 - ✧ . MKI > 200 avant 1,5 an

5. Apport de la cytogénétique et la biologie moléculaire

En 1984, **Shimada et coll.** ont séparé l'histologie du neuroblastome en deux groupes, favorable et défavorable, selon le degré de différenciation neuroblastique, le contenu en stroma, l'index mitotique et l'âge au diagnostic.

La révision de la classification pathologique (International pathology classification system = INPC) réalisée en 1999, a confirmé la signification pronostique de ce partage [16]. Le comportement agressif des tumeurs avec une histologie défavorable est fortement corrélé avec l'amplification de l'oncogène **N-MYC**, premier oncogène relevant dans le neuroblastome [17].

Environ 20% des neuroblastomes présentent une amplification de l'oncogène **N-MYC**, c'est-à-dire la présence de multiples copies de ce gène dans les cellules de la tumeur. Cette anomalie, considérée aujourd'hui comme le marqueur biologique de référence, est généralement associée à une tumeur métastatique, à un âge de L 2 ans lors du diagnostic, et est corrélée avec un pronostic très défavorable en termes de survie [18, 19].

Le contenu en ADN des cellules malignes joue un rôle pronostique surtout chez les enfants pendant leur première année de vie. Une hyperdiploïdie, le plus souvent une triploïdie, (présence de trois copies de chaque chromosome) est fréquente dans le neuroblastome localisé, chez l'enfant jeune et équivaut à une excellente survie à long terme [20]. Les tumeurs diploïdes sont au contraire clairement plus agressives.

Les anomalies génétiques telles que pertes et gains de certaines régions chromosomiques sont des manifestations fréquentes dans les tumeurs malignes. La perte d'une partie du bras court du chromosome 1, (del 1p), est souvent associée à des caractéristiques de haut risque du neuroblastome, telles qu'un âge avancé, une dissémination métastatique, une amplification de **N-MYC**, et une issue défavorable [21, 22]. Le gain, ou surreprésentation, du bras long du chromosome 17 (17q gain) a été identifié comme l'altération génétique la plus fréquente du neuroblastome. Les gains du chromosome 17q, retrouvés dans 50 à 70% des tumeurs semblent être associés à un mauvais pronostic [23, 24].

D'autres anomalies génétiques telles que des pertes au niveau 3p et 11q ont été récemment identifiées comme des facteurs pronostiques défavorables [24, 25].

Les récepteurs aux neurotrophines sont des tyrosines kinases (Trk), dont l'expression est perturbée dans le neuroblastome. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement normal du système nerveux [26]. L'expression de TrkA, le récepteur à haute affinité du facteur de croissance nerveux (NGF) est inversement corrélé avec l'amplification de **N-MYC**. Son expression est donc associée à un bon pronostic [27]. Au contraire, la présence de TrkB, récepteur à une autre neurotrophine, le BDNF, représente un facteur défavorable [28].

Quel est l'impact de l'identification de multiples facteurs de pronostic ? La mise en commun des facteurs isolés, étudiés de façon rétrospective et prospective dans différentes études cliniques américaines et européennes a permis de définir des groupes à risque et d'orienter la nature et l'intensité du traitement selon ces paramètres [24, 25].

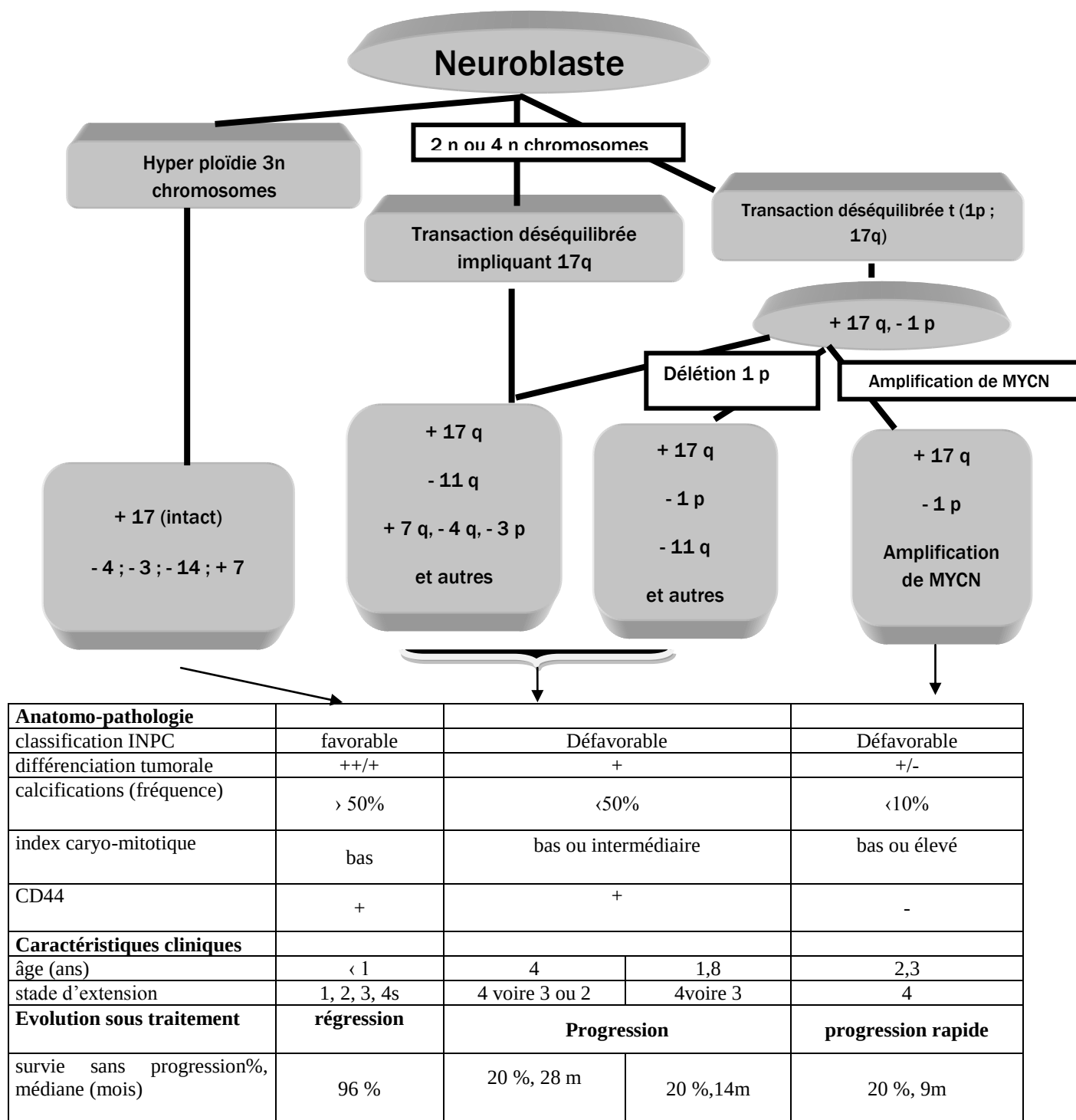


Fig.11. Modèle de succession des évènements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome. Corrélation avec les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques et évolutives. D'après Lastowska et al. [29]. INPC, International Neuroblastoma Pathology Classification [30].

III. PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE INITIALE

Notre objectif était de contribuer à la réflexion sur la place de la chirurgie dans la prise en charge des neuroblastomes. Nous avons choisis deux angles d'étude, qui concernent des situations assez opposées :

1 : l'analyse de la balance entre le bénéfice oncologique d'une exérèse complète et le risque des complications, dans une localisation particulière de neuroblastome où le risque des séquelles fonctionnelles est important (le neuroblastome pelvien).

2 : l'intérêt de la chirurgie mini-invasive dans les tumeurs solides de l'enfant, avec une évaluation de l'efficacité de la laparoscopie dans les neuroblastomes abdominaux.

Ces travaux apportent un éclairage particulier sur le rôle de la chirurgie dans la prise en charge de cette tumeur maligne complexe.

1. Le traitement chirurgical

L'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive est considérée comme un élément majeur dans le traitement du neuroblastome localisé mais une étape particulièrement difficile en raison de la configuration anatomique du pelvis [31, 32, 33, 34].

Dans notre série, plus de 80% des tumeurs avaient leur plus grande dimension supérieure à 50mm, en contact ou englobant les axes vasculaires pelviens principaux. Comme le neuroblastome se développe à partir des ganglions para spinaux des chaînes Latéro-vertébrales sympathiques, la localisation pelvienne apparaît dans l'organe de Zuckerkandl, proche de la ligne médiane, au contact des racines sacrées. Pour cette raison, l'accès au pôle inférieur de la tumeur peut être techniquement difficile et source de lésions de l'innervation rectale et vésicale. Dans ces cas l'exérèse peut être facilitée par une voie d'abord sacro-périnéale ou une double voie abdominale et périnéale.

Dans ces indications, le recours à la voie sagittale sacro-périnéale décrite par A.Pena pour la cure des malformations anorectales [35] peut être d'un grand intérêt pour la dissection d'un pôle inférieur de tumeur adhérent au sacrum distal [34].

Nous avons observés un taux d'exérèse complète inférieur à 60%, ce qui est comparable aux autres séries publiées de neuroblastomes pelviens [31, 32]. Ce taux est sensiblement inférieur aux 74% d'exérèses complètes rapportées pour les 316 enfants inclus dans le protocole NBL90 [36].

Au début des années 1990, la définition de << l'inopérabilité>> était le résultat d'une évaluation subjective, dépendante de la précision des techniques d'imagerie et de l'expertise des équipes chirurgicales [37].

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

Dans notre étude, près d'un tiers des enfants chez lesquels a été entreprise une chirurgie première avaient un résidu macroscopique post-opératoire, suggérant que la décision de les considérer comme <<opérables>> n'était peut être pas adéquate. Chez les enfants présentant un neuroblastome localisé inopérable, l'efficacité et la sécurité d'une association de type CE et CADO a été largement décrite, avec des taux de survie supérieurs à 90% [38].

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

Il a été montré que la majorité des enfants avec un neuroblastome localisé de stades INSS 1 et 2 peuvent guérir par la chirurgie seule, et que la qualité de l'exérèse chirurgicale n'influence pas la survie [39, 40]. Chez les enfants porteurs d'un neuroblastome plus avancé (même non métastatique) INSS 3 ou stade III de Evans, le bénéfice d'une exérèse large a été évoqué [39].

G.Haase et al suggèrent que des chirurgies larges, au besoin itératives, visant à réaliser une exérèse complète peuvent avoir un intérêt [41]. Dans la présente série, la qualité de l'exérèse ne semblait pas avoir d'influence significative sur la survie, alors même la majorité des tumeurs étaient INSS 3. Les enfants avec un résidu tumoral post-opératoire avaient une survie similaire à ceux pour lesquels une exérèse complète avait été réalisée, et les survies des patients en rémission complète ou en réponse partielle en fin de traitement étaient identiques.

Toutefois on doit noter que les enfants avec un résidu tumoral ont été plus intensivement traités.

Dans notre série, plus de 70% des tumeurs étaient classées INSS 3, avec une EFS remarquable de 81%. Pour des raisons anatomiques, les neuroblastomes pelviens apparaissent toujours à proximité de la ligne médiane, ce qui explique en partie la proportion de stade 3. Certaines de ces tumeurs <<bilatérales>> auraient probablement été classées en stade 1 ou 2 si elles avaient été situées ailleurs au pelvis, ce qui peut contribuer à expliquer le bon pronostic de ce sous-groupe.

De précédentes études ont montré le pronostic défavorable de la localisation abdominale [42]. A l'inverse, la localisation est connue pour avoir un meilleur pronostic, peut être en relation avec un profil biologique moins

agressif et une incidence plus faibles des stades avancés. L'incidence des neuroblastomes pelviens présentés ici est de 7,5% au sein de la cohorte des neuroblastomes localisés des deux études NBL90 et NBL94, ce qui est sensiblement plus élevé que l'incidence de moins 2% rapportées dans des séries de neuroblastomes stade 4[43, 45].

Dans une large étude européenne [44], l'incidence globale des neuroblastomes pelviens était de 3% (43/1277), variant de 7,2% parmi les non-métastatiques à 1,4% dans les stades 4. De plus, l'incidence de l'amplification du N-Myc était de 1/37 dans notre série de neuroblastomes pelviens, à comparer à une incidence de 10% dans les séries contemporaines de neuroblastomes localisés SFCE [36]. La survie globale de 53% dans cette étude était remarquable, alors que seuls deux tiers de ces enfants ont été mis en rémission complète.

La chirurgie tumorale pelvienne est susceptible de produire des séquelles fonctionnelles importantes, principalement d'origine neurologique.

De précédentes séries publiées de neuroblastomes pelviens [31, 32, 33], ont rapporté des taux de séquelles variant entre 11 et 57 %, ce qui est comparable à nos constatations. Nous avons observé 15% de complications neurologiques permanentes, incluant une incontinence fécale et/ou urinaire chez 5 enfants, même si on ne peut confirmer la responsabilité exclusive de la chirurgie d'exérèse. Il est possible que ce taux soit sous-estimé, considérant que au terme de suivi, 9 enfants (19%) de cette série étaient âgés de moins de trois ans et pas encore propres.

Au total, nos données montrent une excellente survie des enfants traités pour un neuroblastome pelvien non métastatique et soulignent le risque de séquelles à long terme après la chirurgie. L'efficacité de la stratégie reposant sur une chimiothérapie pré-opératoire suggère que la question de l'opérabilité doit être considérée très attentivement au diagnostic, plutôt que d'envisager une chirurgie d'emblé aux résultats parfois aléatoires et avec un risque de séquelles potentiellement lourdes. Considérant l'excellent pronostic des enfants en rémission partielle, laisser un résidu post-opératoire paraît acceptable lorsqu'un sacrifice neurologique important semble nécessaire pour réussir une exérèse complète. Toutefois l'objectif de la chirurgie dans le neuroblastome pelvien reste certainement la résection complète de la tumeur.

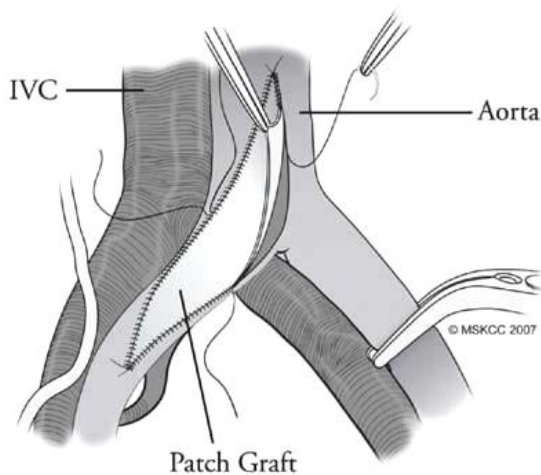


Fig. 12 Image illustrant la greffe de l'aorte.

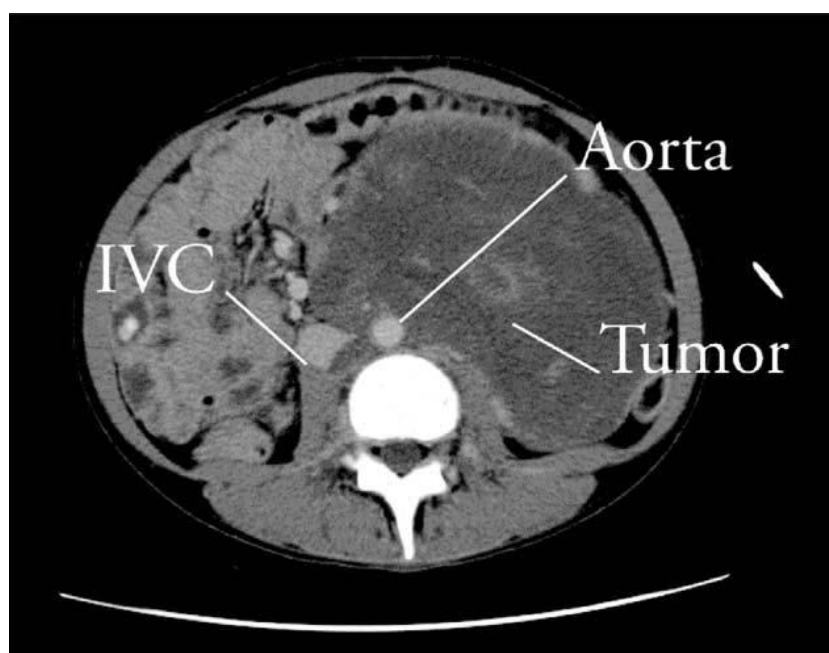


Fig. 13 TDM abdominale en préopératoire montrant un grand Neuroblastome englobant l'aorte distale et la veine cave inférieure, juste au-dessus du niveau de la bifurcation aortique.

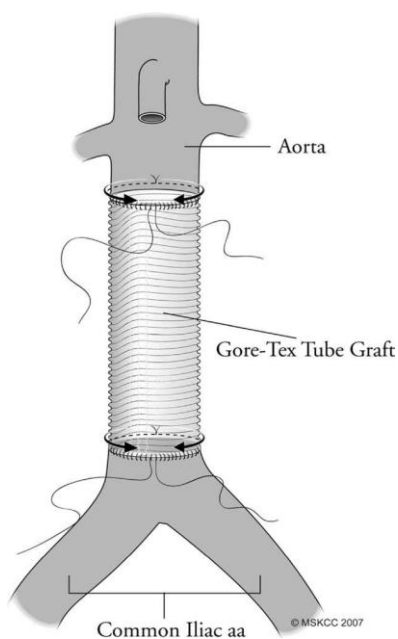


Fig. 14 : Image illustrant la technique de la greffe de l'aorte

2. Place de la vidéochirurgie

L'exérèse de neuroblastomes thoraciques et abdominopelviens est l'intervention qui historiquement a bénéficié le plus tôt de la vidéochirurgie.

Des équipes japonaises ont été à l'origine de ce développement [46], profitant des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique [47].

En France, plusieurs équipes ont développé une expérience préliminaire de surrénalectomie laparoscopique [48,49] et d'exérèse de neuroblastomes surrénaliens [50], débouchant sur un travail multicentrique récent [51].

Dans ce travail nous montrons que, dans des cas sélectionnés de neuroblastomes abdominaux, la laparoscopie permet une exérèse complète de la tumeur sans augmenter la morbidité et sans compromettre le résultat oncologique [51]. Il s'agit cependant d'une étude rétrospective, non comparative.

Des expériences parallèles ont été rapportées pour la chirurgie du neuroblastome thoracique par voie de thoracoscopie [52,53], démontrant une excellente faisabilité de la technique dans des cas sélectionnés, avec une qualité d'exérèse satisfaisante et l'absence de morbidité spécifique. Si la faisabilité de la vidéochirurgie dans ces indications n'est donc pas à démontrer, le bénéfice est difficile à évaluer. Les meilleures indications sont par définition des tumeurs sans risque chirurgical majeur, dont l'exérèse en chirurgie conventionnelle a une morbidité propre assez faible.

Les avantages escomptés sont donc une moindre agression pariétale (éventration, éviscération post-opératoire, occlusions sur bride), un bénéfice esthétique et un moindre retentissement post-opératoire (douleurs, délai de réanimation, délai de reprise de la chimiothérapie). Cependant, ces avantages sont difficiles à mettre en évidence avec les effectifs actuels.

Ils sont évidents quand on parle de la chirurgie thoracique, mais peut être moins clairs dans la chirurgie abdominale de l'enfant, où l'incidence des complications post-opératoires (éventrations par exemple) est largement inférieure à celle rapportée chez l'adulte.

3. Rôle de la radiothérapie

a. Radiothérapie externe

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, cependant la place de la radiothérapie dans la prise en charge des formes localisées reste à définir. En revanche il est démontré qu'elle est un déterminant majeur dans la survenue d'un second cancer [54, 55].

Les plus anciennes études [56, 57], montrent un apport de la radiothérapie dans le contrôle local de la maladie, mais ces études ne tiennent pas compte des caractéristiques moléculaires des tumeurs et les traitements systémiques sont différents de ceux actuellement utilisés.

D'autres études plus récentes [59, 58], ne montrent pas de bénéfice lié à la radiothérapie dans la survie sans événement. A ce jour, il n'existe pas d'essai randomisé ayant étudié directement le rôle de la radiothérapie dans le contrôle local de la tumeur.

K. Matthay et al [58] rapportent pour le children's cancer group, les résultats d'études ouvertes entre 1991 et 1996 traitant 228 patients ayant une maladie de stade 3 (classification Evans) selon les facteurs pronostics : âge, amplification **N-MYC**, classification histopronostique de Shimada, taux sérique de ferritine.

Les patients avec un résidu macroscopique reçoivent de la radiothérapie externe. En analyse univariée, la réalisation d'une radiothérapie n'améliore pas l'EFS, et cela que la tumeur ait des facteurs biologiques favorables ou non.

D'ailleurs, dans les protocoles suivants, il n'y a plus de radiothérapie pour les tumeurs de pronostic favorable.

L'étude italienne d'**A. Garaventa et al [59]** déjà décrite, va dans le même sens que la précédente. Les dossiers de 145 cas traités entre 1979 et 1990 sont repris. La radiothérapie sur le lit tumoral est systématique dans les protocoles AIEOP NB 79 et AIEOP NB 80. Que le patient soit en rémission complète ou en rémission partielle après l'induction et la chirurgie, la radiothérapie n'a pas apporté de bénéfice aux patients par rapport à ceux traités par la chimiothérapie seule.

Ces études ne confortent sur une attitude d'abstention de la radiothérapie chez les patients présentant une tumeur localisée inopérable. Sept de nos patients ont été traités par la radiothérapie, sans modification tumorale décelable. Et deux d'entre eux développent une seconde tumeur survenant en territoire irradié. Nos résultats confirment le caractère délétère à long terme de la radiothérapie, sans que les patients n'en tirent un bénéfice démontrable lié à ce traitement.

b. Radiothérapie ciblée par ^{131}I -métaiodobenzylguanidine

Bien que développée depuis les années 1980, la place de la ^{131}I -MIBG thérapeutique reste encore à définir. Ce traitement a une efficacité démontrée comme traitement antalgique dans les situations palliatives, il stabilise également la progression tumorale pendant un temps donné [60]. La toxicité hématologique requiert parfois le support de cellules souches périphériques [61].

Garaventa et al ont plus précisément étudié l'apport de cette thérapie chez les patients présentant une maladie de stade 3 avec une réponse tumorale partielle sur la scintigraphie à MIBG, après traitement initial.

Onze des treize patients concernés ont subi une deuxième chirurgie avec une exérèse partielle pour 4 d'entre eux et une biopsie pour les 7 autres. Après traitement par une à quatre cures de ^{131}I -MIBG, 4 sont en rémission complète et 8 ont une maladie stable. Un patient présente une maladie progressive. Parmi les patients porteurs une maladie résiduelle, 4 ont une biopsie. Celles-ci montrent une maturation tumorale, avec deux ganglioneuromes et deux ganglioneuroblastomes. Deux patients ont une tumeur amplifiant **N-MYC**, l'un deux décède de maladie progressive dix-sept mois après le début de la prise en charge. L'EFS à 5 ans est évalué à 92%, avec un suivi de 34 à 131 mois. Pour les auteurs, ce traitement est un apport dans l'arsenal thérapeutique de ces patients. Cependant, le recul insuffisant et l'existence de complications à court et long terme nous poussent à être prudents.

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a eu un traitement par ^{131}I -MIBG thérapeutique. En vu du devenir de nos patients, et bien que certaines études avec un recul plus court n'aillent pas dans ce sens, nous pensons que ce type de traitement peut être délétère, notamment par la survenue de second cancer, sans que le bénéfice soit démontré.

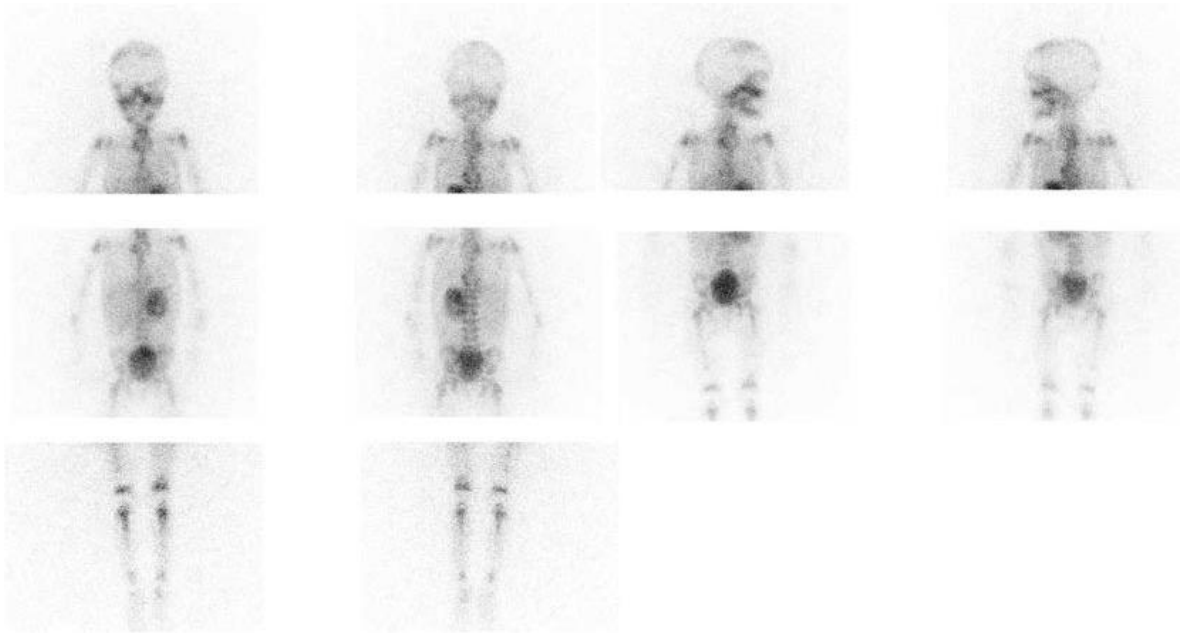


Figure 15. Neuroblastome stade IV Fille, 2 ans Hyperfixations abdominales gauches, se rapportant à la tumeur primitive et ostéomédullaire diffuse à la totalité du squelette.

4. Chimiothérapie

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 [62].

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 [63], améliorant ainsi le pronostic des enfants.

Une chimiothérapie de type alternance de cures CADO et de cures VP-Carbo 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 [64].

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 [115].

D'après les résultats des protocoles NBL 90 rapportés en 1998 par **H. Rubie et al** [64], 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.

Dans notre série, seuls 14 patients (33%) ont une réponse initiale supérieure à 50%. Par définition, compte tenu du mode de sélection de cette population, pour aucun de nos patients, la chimiothérapie ne permet une chirurgie satisfaisante.

94 de nos patients ont reçu au moins deux lignes de chimiothérapie qui n'ont pas été efficaces. La tumeur est non évolutive durant le traitement et les chimiothérapies peuvent entraîner des séquelles.

Dans ce contexte, une chimiothérapie prolongée, qui ne permet pas de réduire la tumeur, ne paraît pas justifiée.

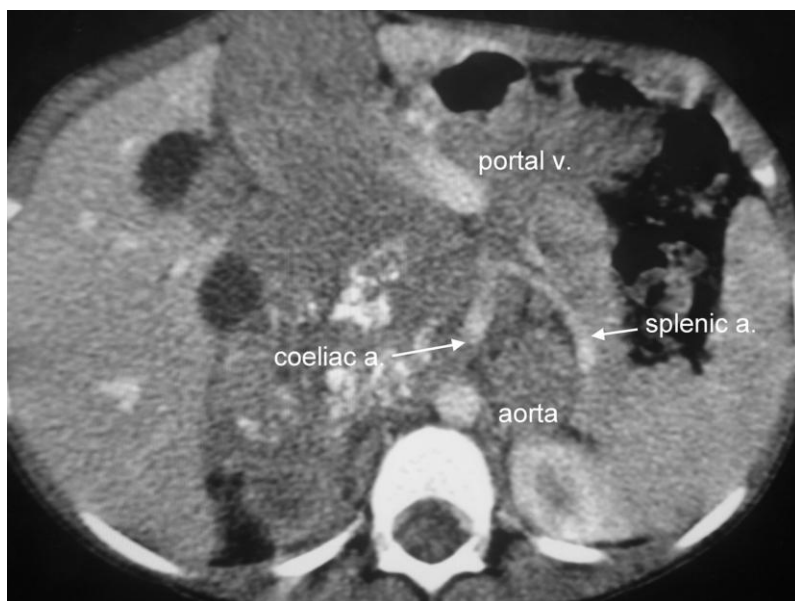


Figure 16 : Prétraitement CT: scanner montrant un neuroblastome abdominal.

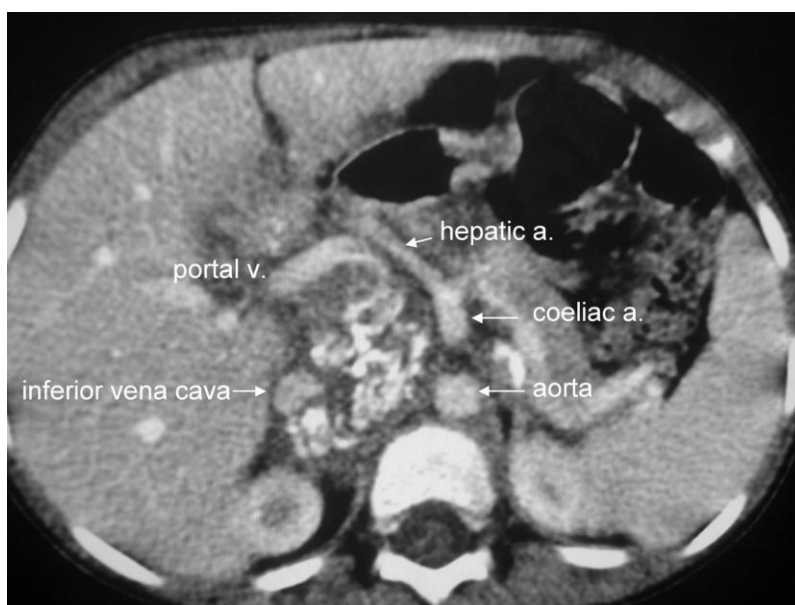


Figure 17 : Post-chimiothérapie CT : scanner montrant le rétrécissement du volume tumoral.

IV. INTÉRÊT DES TRAITEMENTS ANTIANGIOGÉNIQUES DANS LE TRAITEMENT DU NEUROBLASTOME

Le neuroblastome présente un large spectre de virulence clinique reflétant l'hétérogénéité biologique sous-jacente. Le stade tumoral, défini par l'**International NB Staging System (INSS)**, ainsi que l'âge du patient au diagnostic sont des facteurs pronostiques majeurs étroitement corrélés à la survie.

Des anomalies génétiques jouent aussi un rôle déterminant dans le phénotype tumoral et le pronostic. Parmi eux, on peut citer l'amplification de l'oncogène **N-MYC**, la ploïdie cellulaire, la délétion du chromosome **1p**, les marqueurs tumoraux sériques, l'anatomopathologie et le niveau d'expression de l'**ARN** messager du récepteur aux neurotrophines **Trk-B**. Certains de ces facteurs ont permis de développer des schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction du risque faible, intermédiaire ou élevé de rechute tumorale [66].

Alors que la majorité des enfants avec un NB de bas risque peuvent être guéris par chirurgie seule, moins de 30 % des patients ayant un NB de haut risque survivent au-delà de 5 ans et ce malgré une thérapeutique agressive associant chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement avec des agents de différenciation (acide rétinoïque). Il est urgent de mieux comprendre la biologie de cette tumeur complexe afin de pouvoir proposer de nouvelles approches thérapeutiques [65].

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé «**angiogénèse** », joue un rôle capital dans la croissance et la progression tumorale [67]. 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 «**lymphangiogénèse tumorale** », où les cellules tumorales stimulent aussi la formation de vaisseaux lymphatiques [68].

De ce fait, la recherche sur la biologie des vaisseaux sanguins et lymphatiques et les mécanismes de la néoangiogénèse sont d'un intérêt majeur.

L'angiogénèse représente une nouvelle cible intéressante dans la stratégie anti tumorale. Dans ce but, les neovaisseaux tumoraux ont été étudiés dans presque tous les types de tumeurs solides. Si la majorité des travaux de recherche a porté sur des néoplasies chez l'adulte, le NB a été le centre d'intérêt de la recherche sur l'angiogénèse en oncologie pédiatrique [69].

L'hétérogénéité clinique et les mécanismes biologiques sous-jacents au NB sont encore mal compris, mais plusieurs études récentes démontrent que l'angiogénèse joue un rôle majeur dans la croissance de cette tumeur [70, 72]. Dans cette revue, nous présenterons les données actuelles publiées sur l'angiogénèse et les stratégies antiangiogéniques dans le NB.

1. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome

La formation des néovaisseaux 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 [67].

Plusieurs travaux récents ont démontré que l'angiogénèse tumorale était aussi dépendante du recrutement de progénitures endothéliales issus de la moelle osseuse et capables de se différencier in situ en cellules endothéliales matures afin de compléter l'angiogénèse assurée par l'endothélium préexistant (processus appelé vasculogénèse) [73]. La plupart des auteurs s'accordent pour penser que les différents mécanismes impliqués (bourgeonnement, vasculogénèse ou cooption) peuvent non seulement dépendre de la nature de la tumeur, mais peuvent coexister et être étroitement intriqués [67].

Tous les mécanismes d'angiogénèse connus et décrits à ce jour semblent être présents dans la néoangiogénèse du NB (**figure 17**). Le processus le mieux décrit dans le NB est le « **sprouting** » ou bourgeonnement de micro vaisseaux à partir des capillaires préexistants sous l'influence de facteurs proangiogéniques tels que le **vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)**, le **basic fibroblast growth factor (bFGF)**, et l'**angiopoétine (Ang)** [74, 76].

Nous avons récemment rapporté la présence de progéniteurs endothéliaux circulants dans le sang périphérique de patients ayant un NB [77].

Enfin, une étude récente a démontré l'existence de micro vaisseaux dans un NB contenant l'amplification N-MYC, expliquant ainsi l'origine tumorale des cellules endothéliales analysées et apportant la preuve d'un phénomène supplémentaire de « **mimétisme vasculaire** » dans l'angiogénèse du NB [78].

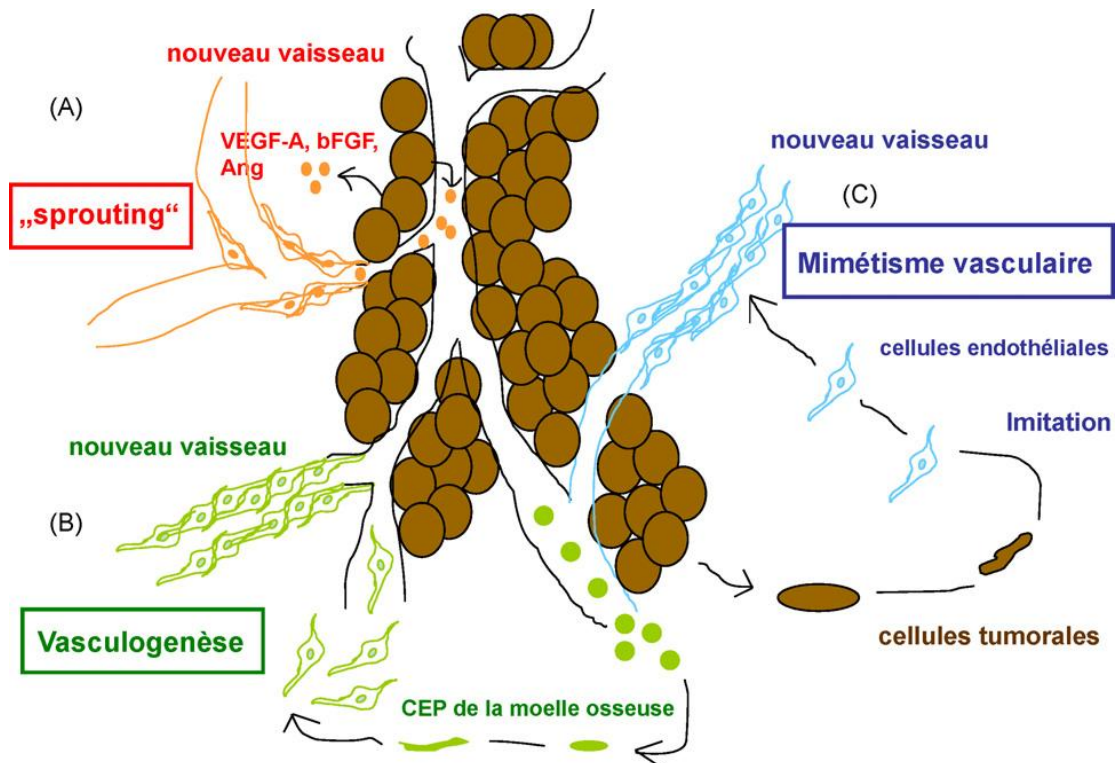


Figure 18 : Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome.

Présentation schématique des différents mécanismes d'angiogénèse décrits dans le NB :

- A. « Sprouting » ou bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants.*
- B. Vasculogénèse par différenciation de progéniteurs endothéliaux circulants issus de la moelle osseuse, entrant dans la circulation et s'incorporant au néoendothélium tumoral.*
- C. Mimétisme vasculaire résultant de la capacité des cellules tumorales de NB à imiter des cellules endothéliales.*

2. Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome

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

2.1. L'oncogène N-MYC

L'oncogène **N-MYC**, fréquemment amplifié dans les NB de haut risque, est associé à un index vasculaire élevé et un pronostic sombre [80]. Ce constat a amené à penser que **N-MYC** pourrait réguler certains aspects de l'angiogénèse dont la surexpression des facteurs proangiogéniques. La majorité des études n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'amplification de **N-MYC** et une augmentation de l'expression des facteurs proangiogéniques tels que **VEGF**, **bFGF** et **MMP**. En revanche, quelques travaux ont suggéré que **N-MYC** pouvait influencer l'angiogénèse du NB en supprimant l'expression de facteurs inhibiteurs. La biologie agressive des NB avec amplification de **N-MYC** semble liée à la répression de 3 facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse [74].

Parmi eux, l'activine A, récemment identifiée, présente un effet négatif direct sur la croissance de cellules NB, inhibe la prolifération de cellules endothéliales, est exprimée à des taux élevés dans les NB différenciés et est corrélée à un pronostic favorable [81].

Des études in vitro ont démontré que **N-MYC** inhibe l'activine A par répression de son promoteur [82].

2.2. Les cellules de Schwann

Contrairement aux tumeurs amplifiant **N-MYC**, les NB de faible risque sont caractérisés par une histologie dite « **favorable** » où il est fréquent d'observer un composant stromal riche en cellules de Schwann quiescentes [65].

Les cellules de Schwann secrètent des facteurs induisant une différenciation et ayant une action antiproliférative au sein des tumeurs.

Des études ont montré que ces cellules produisaient plusieurs inhibiteurs de l'angiogénèse dont l'inhibiteur tissulaire des metalloprotéinases (**TIMP2**), le **pigment epithel-derived growth factor (PEDF)** et une protéine sécrétée acide et riche en cystéine (**secreted protein acidic and rich in cystein [SPARC]**) [83, 84].

La présence des cellules de Schwann semble contribuer à la nature relativement peu vascularisée des NB de faible risque, soulignant encore que les variations d'expression de facteurs de l'angiogénèse pourraient influencer le phénotype du NB.

2.3. L'hypoxie

Des situations de stress cellulaire tel que l'hypoxie conduisent à des mécanismes d'adaptation rapide pour assurer la survie cellulaire. La première de ces réponses est l'activation du facteur de transcription **hypoxia-inducible factor-1 (HIF)** dont un des gènes cibles est le facteur de croissance proangiogénique **VEGF-A** [76].

L'angiogénèse est donc régulée et stimulée par l'hypoxie. Le réseau vasculaire tumoral initial devient rapidement insuffisant par rapport à la rapidité de croissance tumorale, entraînant le développement de régions pauvres en oxygène. Nous avons montré que l'hypoxie entraînait une augmentation de la sécrétion de **VEGF-A** dans des lignées cellulaires de NB et s'accompagnait d'une stimulation de la prolifération des cellules endothéliales [76].

L'érythropoïétine (**EPO**), facteur dont l'expression est régulée par l'hypoxie et HIF, joue un rôle majeur dans l'érythropoïèse en stimulant la prolifération endothéliale. Des études ont montré que l'**EPO** était surexprimée dans les cellules de NB de phénotype neuronal exclusivement [85]. Bien que l'**EPO** ne semble pas modifier la prolifération de cellules de NB in vitro, les tumeurs ayant le taux d'expression de récepteur à l'**EPO** le plus élevé étaient associées de façon significative à une meilleure survie globale [86].

3. Traitements antiangiogéniques dans le neuroblastome

La capacité de cibler le système vasculaire tumoral a ouvert des perspectives très prometteuses dans le traitement du cancer. Aujourd'hui, plus de 70 molécules antiangiogéniques sont décrites et sont, pour la majorité, actuellement évaluées dans des essais cliniques pour des tumeurs de l'adulte [88].

Trois classes d'inhibiteurs de l'angiogénèse peuvent être distinguées : les inhibiteurs directs, indirects et mixtes. Les inhibiteurs directs de l'angiogénèse, tels que l'angiostatine, l'endostatine ou la thrombospondine, ciblent les cellules endothéliales d'origine microvasculaire impliquées dans la prolifération, la migration et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins.

Les inhibiteurs indirects de l'angiogénèse bloquent la production ou l'activité des molécules proangiogéniques produites par la tumeur elle-même comme le **VEGF** ou les récepteurs à tyrosine kinase du **VEGF** ou **PDGF**. Les inhibiteurs dits mixtes, tels que les inhibiteurs de l'**EGFR** ou l'interféron-alpha, agissent à la fois au niveau des cellules endothéliales et tumorales [88].

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

- ✧ Les dégâts engendrés au niveau d'un seul vaisseau sanguin tumoral peuvent avoir un effet sur un grand nombre de cellules tumorales dépendantes de celui-ci pour leur apport sanguin ;
- ✧ Les vaisseaux tumoraux se « normalisent » après administration d'un traitement antiangiogénique, permettant aux agents de chimiothérapie de mieux accéder à la tumeur pour exercer leur effet cytotoxique ;
- ✧ Cibler les cellules endothéliales peut avoir un effet bénéfique de contrôle sur la maladie résiduelle minime inaccessible à la chimiothérapie standard, en supprimant les cellules quiescentes résiduelles et dormantes en phase **G 0/1** ;
- ✧ 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 [88]. 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.

3.1. TNP-470

Le **TNP-470** est le premier inhibiteur sélectif de la prolifération endothéliale identifié capable d'inhiber la **méthionine aminopeptidase-2 (MetAP2)**, enzyme importante pour la prolifération et la migration endothéliale [71].

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 [89].

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 antitumoraux des autres substances.

De nombreuses études précliniques rapportent l'utilisation de **TNP-470** dans des modèles murins de NB [71, 72].

Ces données suggèrent que le **TNP-470** pourrait constituer un traitement adjuvant pour les patients ayant un NB de haut risque administré soit entre les cycles du traitement d'induction, soit à la fin du traitement cytotoxique et plus particulièrement en situation de maladie résiduelle minimale.

3.2. Thalidomide

La thalidomide a été utilisée pour la première fois dans les années 1950 en tant que sédatif non toxique et antiémétique, mais a été rapidement retirée à cause de sa tératogénicité importante. Depuis, des travaux ont suggéré que les anomalies de membres observées après exposition fœtale à la thalidomide pourraient être la conséquence d'une inhibition de la croissance vasculaire [90].

Aujourd'hui, la thalidomide est évaluée en tant qu'inhibiteur de l'angiogénèse et traitement anticancer. Des résultats obtenus dans un modèle murin de xénogreffe de NB suggèrent que la thalidomide pourrait contrôler l'angiogénèse mais serait sans effet significatif sur la croissance tumorale [91].

Les résultats d'une étude de phase II combinant la thalidomide au Cyclophosphamide chez des patients ayant une tumeur pédiatrique récurrente ou réfractaire ont été récemment publiés.

Parmi 21 patients traités et évaluable, seulement 1 patient avait une réponse partielle et un autre patient avait une maladie stable, démontrant une efficacité thérapeutique très modeste [92].

Cependant, il existe un cas étonnant rapporté d'un patient ayant un NB de stade 4 en rechute réfractaire ayant été traité de façon compassionnelle par thalidomide et ayant montré une réponse complète après 6 mois de traitement [93].

3.3. 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 [71].

Son activité antiangiogénique est médiée par un domaine de liaison dépendant du zinc.

L'endostatine a été évaluée en tant que substance antiangiogénique dans le NB. Dans un modèle murin, l'efficacité thérapeutique de l'endostatine était augmentée lors d'une administration en perfusion continue ou en combinaison à une approche immunomodulatrice [94].

Aussi, une stratégie associant l'endostatine à une immunothérapie a montré une certaine efficacité antitumorale avec un effet synergique permettant de prévenir la formation de tumeurs palpables chez 15 des 24 (63 %) souris [95].

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 progéniteurs endothéliaux 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 [71].

3.4. Angiostatine

L'angiostatine est une protéine endogène circulante dont l'activité antiangiogénique est médiée par liaison de l'**ATP** synthétase à la surface des cellules endothéliales humaines.

Cette liaison entraîne l'apoptose des cellules tumorales ainsi que l'inhibition de la migration et de la formation tubulaire des cellules endothéliales [89].

L'évaluation préclinique de l'angiostatine dans le NB a été réalisée grâce à une approche de thérapie génique avec un adénovirus recombinant codant pour l'angiostatine humaine kringle 1-3 fusionné avec le sérum albumine humaine (**AdK3-HSA**) [96].

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

3.5. Thrombospondine

Secrétée dans les matrices extra- et per cellulaire, 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 [97].

Un travail a mis en évidence la répression de la **TSP-1** par méthylation de son promoteur dans un sous-groupe de NB indifférenciés et de stade avancé ainsi que dans des lignées tumorales [98].

Inversement, cet inhibiteur est bien exprimé dans la majorité des NB de stade localisé. Récemment, l'**ABT-510**, un peptide dérivé de la **TSP-1**, a montré la capacité d'inhiber la croissance de xénogreffes de NB établies à partir de 2 lignées amplifiant **N-MYC** [99].

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

3.6. Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (AvastinW)

Une des avancées majeures de ces dernières années dans le traitement des cancers a été l'approbation du bevacizumab (**AvastinW**) par la **FDA** et l'Agence européenne du médicament (**EMA**) dans le traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec une chimiothérapie standard [88].

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal recombinant qui se lie au **VEGF-A** et inhibe l'activation de ses récepteurs.

Kim et al. ont réalisé des études préliminaires dans un modèle murin de NB avec un anticorps monoclonal **anti-VEGF** et le **VEGF-TRAP** (VEGF fusionné avec un segment Fc d'immunoglobuline) [100].

En combinant ces stratégies **anti-VEGF** avec le topotecan, ils ont observé une suppression partielle de la croissance tumorale ainsi qu'une inhibition significative du rebond de croissance habituellement observée à l'arrêt du traitement par chimiothérapie [100].

La première étude préclinique évaluant le bevacizumab dans le NB a montré une réduction significative de la croissance tumorale in vivo sans toxicité par réduction de l'angiogénèse [101].

Récemment, un autre travail a montré que le bevacizumab entraînait des altérations physiologiques des vaisseaux tumoraux qui amélioreraient la distribution et donc l'efficacité des chimiothérapies [102]. Il est possible d'imaginer un effet similaire en clinique où la « **normalisation** » de la vascularisation tumorale et l'amélioration de la perfusion sanguine pourraient favoriser la distribution des chimiothérapies systémiques. Cela souligne que l'inhibition du **VEGF** dans le NB est une stratégie particulièrement intéressante qui doit être explorée puisqu'elle pourrait notablement améliorer l'activité 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 [103]. 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.

3.7. Inhibiteurs des récepteurs au VEGF

Le récepteur **VEGF** peut être inhibé par des anticorps ciblant la région extracellulaire du récepteur ou par de petites molécules interférant avec son domaine à activité tyrosine kinase (**TK**). Plusieurs anticorps dirigés contre le **VEGFR-2 (KDR)** ont été développés. Parmi eux, le **DC-101** a apporté la preuve de principe qu'un anticorps **anti-VEGFR-2** pouvait fortement inhiber la prolifération tumorale. Le **DC-101** est un anticorps monoclonal de rat dirigé contre le **VEGFR-2** de souris. Seul ou en combinaison avec la vinblastine à faible dose, le **DC-101** était capable d'inhiber la croissance de cellules originaires d'un NB de bon pronostic et non **N-MYC** amplifié [104].

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 **Sugen 5416 (SU5416, SemoxinalW)** est un antagoniste spécifique de **VEGFR-1 (Flt- 1)** et **-2 (KDR)**, bloquant la phosphorylation de **Flk-1** médiée par **VEGF** [71, 89].

Évalué au cours d'études cliniques dans le sarcome de Kaposi, le cancer du poumon non à petites cellules (**NSCLC**), le cancer anorectal et le cancer rénal, le **SU5416** a permis une stabilisation de la maladie après 6 mois de traitement.

Dans des modèles in vivo de NB, cette substance a montré une efficacité en réduisant l'angiogénèse tumorale [105]. 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 (**SutentW, SU11248**) est un nouvel **TKI** ciblant de multiples récepteurs qui présente à la fois des effets antiprolifératifs et antiangiogéniques via l'inhibition simultanée de **VEGFR**, **PDGFR-beta** et **c-Kit** [106].

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 [88].

Le sunitinib a été évalué dans des modèles murins de xénogreffes de tumeurs solides pédiatriques [107]. De façon intéressante, le sunitinib a montré une activité inhibitrice significative sur un large panel de tumeurs pédiatriques, cependant un plus faible taux d'inhibition de croissance tumorale était observé pour le modèle de NB.

Le sorafenib (**NexavarW, BAY 43-9006**) est le 3ème **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 [88].

Nous avons réalisé une revue générale des **TKI** avec une attention particulière pour leur potentiel en oncologie pédiatrique [108].

3.8. Inhibiteurs de metalloprotéinases matricielles

Dans les tissus tumoraux, il existe un déséquilibre privilégiant les **MMP**.

De ce fait, l'angiogénèse peut être contrôlée en empêchant la dégradation de la membrane basale et du tissu environnant grâce à un **MMPI**. Le **MarimastatW (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 [89].

Les résultats d'études cliniques de phase I, II et III utilisant le **MarimastatW** 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 colon. De ce fait, le **BAY 12-9566 (TanomastatW)** a été développé comme un inhibiteur sélectif de ces 2 **MMP**, disponible par voie orale.

Des études de phase I ont montré une efficacité chez des patients ne présentant pas de pathologie musculosquelettique [89].

Dans le NB, les **MMP-2** et **MMP-9** semblent jouer un rôle majeur dans l'angiogénèse tumorale et des études évaluant les **MMPI** pourraient se révéler d'un grand intérêt [72].

3.9. Les rétinoïdes

Parmi les stratégies thérapeutiques actuelles du NB, les rétinoïdes sont utilisés dans le traitement de consolidation des NB de stade 4 en situation de maladie résiduelle minimale [109].

Les rétinoïdes exercent leur effet en induisant une différenciation des neuroblastes immatures. De plus, les rétinoïdes et notamment le fenrétinide, un rétinoïde synthétique récemment développé, ont démontré un effet antiangiogénique dans différents modèles expérimentaux. Ces effets comprennent la prévention d'une néoangiogénèse tumorale *in vivo*, l'inhibition du bourgeonnement vasculaire dans le modèle de membrane chorioallantoïde (**CAM**) de poulet, et la transformation *in vitro* d'un phénotype de cellule tumorale angiogénique en phénotype antiangiogénique [110].

L'ensemble de ces effets est médié par l'inhibition de la migration endothéliale et la modification de la sécrétion de facteurs pro- ou antiangiogéniques. Rétrospectivement, l'utilisation des rétinoïdes dans le NB correspond à la première stratégie antiangiogénique dans le traitement des tumeurs embryonnaires.

3.10. Chimiothérapie métronomique

Les chimiothérapies peuvent aussi avoir des effets antiangiogéniques lorsqu'elles sont administrées à faibles doses en continu et en régime combiné, un concept appelé « **chimiothérapie métronomique** ».

Il existe de nombreux protocoles évaluant la chimiothérapie métronomique dans les tumeurs pédiatriques. Dans le travail de **Sterba et al.**, 22 patients ayant une rechute de tumeur solide dont 4 NB ont été traités selon le protocole combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy (**COMBAT**) utilisant le celecoxib, l'acide 13-cis-rétinoïque, avec des cycles de temzolomide métronomique et etoposide à faible dose [111].

Les 4 patients NB ont présente 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 Ciclophosphamide, 32 patients en rechute de tumeurs solides pédiatriques ont pu être traités dont 3 ayant un NB [112].

Quatre patients (13 %) avaient une maladie stable (28 à 78 semaines) même si aucune réponse partielle ou complète n'a été observée. Ces travaux suggèrent que la chimiothérapie métronomique pourrait avoir une place dans le traitement de maintien du NB afin de consolider la rémission et combattre la maladie résiduelle minime.

3.11. Bisphosphonates

Les métastases osseuses sont présentes chez près de la moitié des patients atteints de NB et contribuent à la morbidité et la mortalité [65].

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 (**ZometaW**) est un nouveau dérivé synthétique de bisphosphonate.

Dans un modèle murin de NB avec métastase osseuse, l'acide zoledronique était évalué pour son activité antiostéoclastique et antitumorale en association à une chimiothérapie cytotoxique [113].

L'acide zolédronique avait entraîné une inhibition significative des ostéoclastes, ainsi qu'une activité antitumorale directe par une diminution de la prolifération et une augmentation de l'apoptose tumorale.

De plus, les auteurs ont constaté une amélioration significative de la survie des souris traitées par l'association d'acide zolédronique et chimiothérapie par rapport aux souris traitées par chimiothérapie seule.

Récemment, l'acide zolédronique aurait montré une activité antiangiogénique comparable à celle du **TNP-470** dans un modèle de NB [114].

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.

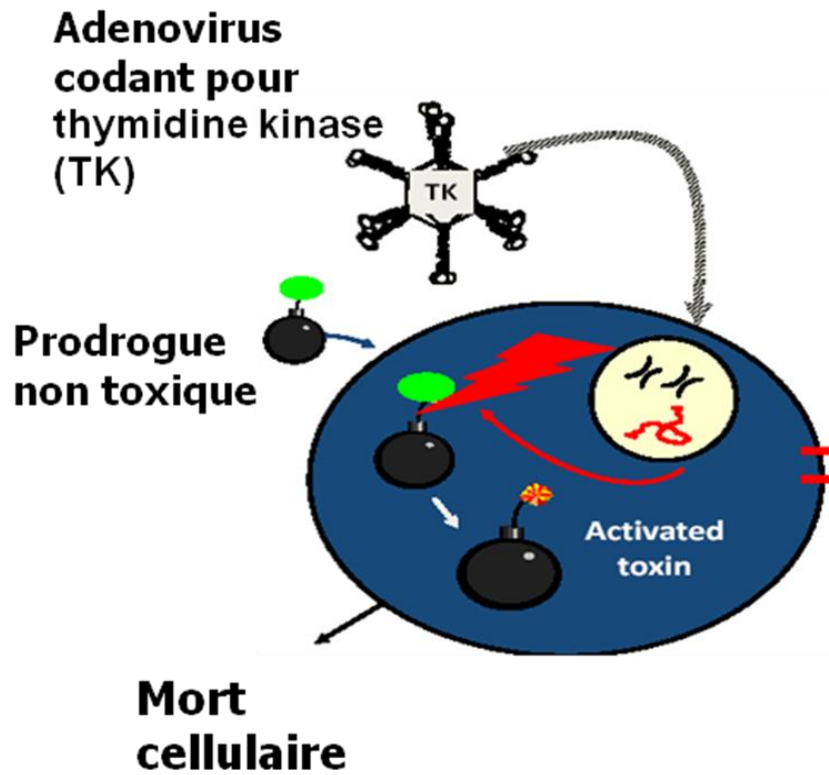


Figure 19 : Prodrogues responsables d'une conversion enzymatique (suicide gene therapy)

V. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES

Vu la diversité histologique et les particularités cliniques et évolutives du neuroblastome, plusieurs classifications ont été proposées afin de permettre une meilleure approche thérapeutique de la maladie.

1. Classification d'EVANS

STADES	DEFINITION
1	Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine.
2	Tumeur s'étendant par continuité au delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions envahis homolatéraux.
3	Tumeur s'étendant par contiguïté au delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions envahis bilatéraux de voisinage.
3	Tumeur avec dissémination à distance, dans le squelette, les parties molles, les organes ou les ganglions à distance.
4	Tumeur disséminée (ganglions, moelle, foie, autres organes).
4S	Tumeur primitive de stades 1 ou 2, avec métastases au niveau d'un ou plusieurs de ces sites : foie, peau, moelle osseuse etc... mais sans atteinte radiologique du squelette.

2. Classification INSS

- **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 mIBG négative au niveau du squelette), sans métastase osseuse radiologique.

3. Classification TNM

La classification TNM est la plus adaptée puisqu'elle comporte, d'une part une classification par stades cliniques (**CS**), qui permet de juger de la situation pré thérapeutique, et d'autre part d'une classification post-chirurgicale (**PS**) par stades pathologiques, qui permet d'adapter les traitements locaux post-opératoires.

Dans cette classification, T définit la tumeur primitive, N les ganglions lymphatiques régionaux et M les métastases.

a. Classification TNM (CS: clinical staging)

Stades	T	N	M
CS1	T1<5 cm	N0	M0
CS2	T2 5<T<10 cm	N0	M0
CS3	T<10 cm T>10 cm (T3)	N1	M0
CS4	Tout T	N1 ou N0	M0
CS4S	Idem classification d'Evans	Tout N	M1
CS5	T multifocale	Tout N	Tout M

b. Classification TNM post-chirurgicale (PS)

Stade	Qualité d'exérèse	Métastases
PS 1	Exérèse complète de la tumeur sans ganglions envahis	P M0
PS 2	Exérèse complète de la tumeur et des ganglions envahis	P M0
PS 3A	Résidu microscopique de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS 3B	Résidu macroscopique de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS 3C	Simple biopsie de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS 4	Tout type d'exérèse	P M1

4. Classification de « pediatric oncology group » POG

Cette classification prend en considération la présence d'ADP régionales métastatiques.

-**Stade A** : résection complète de la tumeur primitive avec résidu microscopique. ADP régionales homolatérales non adhérentes sont histologiquement indemnes. ADP adhérentes à la surface ou dans la tumeur primitive pouvant être envahies. Si la tumeur primitive est abdominale ou pelvienne, le foie est histologiquement indemne.

-**Stade B** : résection incomplète de la tumeur primitive, les ADP et le foie sont histologiquement indemnes.

-**Stade C** : résection complète ou incomplète de la tumeur primitive. Les ADP non adhérentes à la tumeur primitive sont envahies. Le foie est histologiquement indemne.

-**Stade D** : métastases à distance (ADP, foie, peau, moelle osseuse, os...)

-**Stade Ds** : enfant < 1 an avec stade IVs.

5. Classification INRC

Cette classification définit la réponse au traitement [51].

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

RC : réponse complète

BRP : bonne réponse partielle

RP : réponse partielle

RM : réponse mixte

NR : non réponse

MP : maladie progressive

* un territoire médullaire peut être encore positif pour être en RP si cela représente une diminution du nombre de sites

6. Score de philadelphie

Pour les stades 4s [116].

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

Appareil	Sévérité	Score
Gastro-intestinal		
Vomissements > 10°/° des apports	Léger	1
Vomissements répétés, nécessitant une réhydratation IV	Sévère	2
Respiratoire		
Polypnée > 60 bat/min avec besoin d' O2	Léger/modéré	1
Besoin de CPAP ou de ventilation artificielle	Sévère	2
Retour veineux		
Œdèmes des membres inférieurs	Léger	1
Atteignant le scrotum et/ou le sacrum	Sévère	2
Rénal		
Oligurie, diurèse < 2ml/kg/h	Léger	1
Oligurie avec des signes d'insuffisance rénale	Sévère	2
Hépatique		
Thrombopénie /CIVD plaquettes < 50.109/L	sévère	2

VI. SURVENUE D'ÉVÉNEMENT

1. Maturation en ganglioneurome

Les neuroblastomes possèdent la propriété de mûrir spontanément ou sous traitement avec une évolution considérée par la suite comme favorable. Dix de nos patients ont un diagnostic histologique de ganglioneurome après traitement. Bien que ce diagnostic nous confirme la décision d'abstention thérapeutique, la tumeur étant inopérable, leur devenir est incertain.

80 patients ont eu des métastases au diagnostic, avec une métastase unique ganglionnaire ou une atteinte médullaire focale (stade 4s).

Rapidement, la maladie a été contrôlée sur le plan métastatique et le principal enjeu est resté l'opérabilité de la tumeur. Lors de la surveillance ultérieure, la maladie ne semble plus avoir le potentiel métastatique, correspondant à une probable maturation en ganglioneurome.

F.A Hayes et al [117] rapportent en 1989 plusieurs cas de patients présentant un ganglioneurome. Sur une série de 11 patients, 5 patients ont un neuroblastome qui a mûri après chimiothérapie ou radiothérapie. Quatre de ces patients sont métastatiques au diagnostic, et le traitement initial ne permet pas une régression tumorale mais une stabilisation de la maladie. Des biopsies répétées ont confirmé la maturation tumorale en ganglioneurome, également dans les sites métastatiques. À l'arrêt du traitement, la tumeur est restée stable ou a été lentement évolutive, sans potentiel métastatique. Cependant les auteurs mettent en garde contre le diagnostic difficile d'un ganglioneurome chez un patient traité initialement pour neuroblastome car ces tumeurs sont hétérogènes et une biopsie ne permet pas de confirmer l'absence du contingent immature.

Ils préconisent une surveillance étroite avec une mise en route d'un traitement en cas d'évolutivité tumorale.

Bien que la maturation en ganglioneurome soit un argument pour expliquer la stabilité de la maladie durant de nombreuses années, le devenir de nos patients est plus qu'incertain. L'importance du volume tumoral ainsi que le caractère hétérogène de la tumeur ne nous permettent pas d'éliminer l'existence de contingents cellulaires immatures par une biopsie. La survenue de réévolutions tardives pour 3 d'entre eux conforte d'ailleurs cette hypothèse.

2. Evolution tardive

Dix patients présentent une réévolution du neuroblastome à plus de cinq ans du diagnostic, sous forme locale et métastatique.

Pour les patients atteints de neuroblastomes métastatiques, la plupart des rechutes surviennent dans les deux années qui suivent le diagnostic, cependant plusieurs publications rapportent des cas isolés de rechutes tardives [118, 119, 120, 62]. Celles-ci surviennent après un intervalle libre de 9,5 ans et 19 ans. Il n'y a pas de caractéristique particulière pour ces malades : la tumeur initiale est de stade de I à IV et IVs selon la classification d'Evans, certains patients ont été en rémission complète et d'autres gardent un résidu tumoral avant la rechute. Celle-ci est localisée ou métastatique.

L'étude de **S.J Cotteril et al [121]** rapporte les rechutes tardives dans une cohorte de patients traités entre 1982 et 1990. Quatre cent vingt sept enfants sont suivis au delà de cinq ans. Parmi eux, aucun patient n'a une maladie stable avec un résidu tumoral. Parmi les 406 patients en première rémission, 14 rechutent entre 5,1 et 11,1 ans après le diagnostic.

La survie sans progression au delà de 5ans est de 88°/° chez les patients de plus d'un an au diagnostic avec une maladie de stade 4, contre 98°/° pour les autres patients. La survenue d'une rechute avant cinq ans est également un facteur de risque de rechute tardive en analyse multi variée.

Pour tous nos patients, la rechute s'accompagne d'une réévolution locale importante. Leur pronostic est sombre, puisqu'un est mort et les autres sont perdus de vue ou ont une maladie évolutive sous traitement. Une surveillance prolongée est donc nécessaire afin de prendre en charge de manière adéquate la rechute, même si le pronostic reste sombre.

3. Tumeur secondaire

La survenue de seconde tumeur chez les patients traités dans l'enfance pour un cancer est un risque reconnu. Il devient plus important actuellement avec l'amélioration de la survie [122]. Les principaux facteurs de survenue sont l'exposition à une thérapie spécifique comme la radiothérapie ou certaines chimiothérapies, mais aussi la susceptibilité génétique de chaque patient [123].

Dans le cas du neuroblastome, le **Standardized incidence ratio (SIR)** est de 6,59 (intervalle de confiance à 95%) et l'incidence cumulative à 20 ans est de 1,87% [124], ce résultat est obtenu à partir d'une population traitée entre 1970 et 1986.

C Rubino et al [54] ont étudié la survenue d'une seconde tumeur chez 544 patients traités pour un neuroblastome et dont la survie est supérieure à 5 ans. Le suivi médian est de 15 ans, et 30% des patients ont un suivi supérieur à 20 ans. Le nombre de perdu de vue st de 9%. Parmi ces patients, douze (2%) ont présenté treize secondes tumeurs malignes. L'âge médian au diagnostic est de 11 mois, tandis que l'âge médian de survenue de second cancer est de 21 ans.

L'intervalle médian entre le diagnostic de neuroblastome et la survenue de seconde tumeur est de 19,5 ans. Les types de seconde tumeur sont carcinome thyroïdien, carcinome du sein, tumeur phyllode du sein, glioblastome, ostéosarcome, sarcomes des tissus mous à localisation abdominale, leucémie aigue myéloïde, leucémie aigue lymphoïde. L'incidence cumulative est de 2,2% à 20 ans et 8,9% à 30 ans, le **SIR** est de 10,4. L'évaluation temporelle du risque montre une diminution du **SIR** et du **Absolute Excess Risk (AER)** si la période du traitement est plus récente, après stratification avec le recul depuis le diagnostic et l'âge atteint. Le risque relatif est de 4,3 si le patient est traité par radiothérapie, alors qu'il n'est pas augmenté en cas de chimiothérapie seule.

Au total, cette étude dégage aux facteurs de risque : un traitement antérieur à 1970 et la radiothérapie. Une association indépendante est retrouvée entre neuroblastome et tumeur thyroïdienne, ce qui a déjà rapporté antérieurement et qui évoque la possibilité d'un mécanisme commun entre la survenue des deux types de tumeurs.

La radiothérapie interne vectorisée à la MIBG marquée à l'iode 131 est développée depuis la fin des années 80 et a permis une nouvelle approche pour les patients présentant une maladie de stade avancé (3 ou 4).

Cependant l'étude de **Garaventa et al [125]** décrit la survenue de seconde tumeur chez ces patients.

Entre 1984 et 2001, 119 enfants ont été traités par ^{131}I -MIBG et chimiothérapie. Parmi eux, les auteurs rapportent cinq cas de secondes tumeurs malignes dont deux leucémies, un schwannome malin, un rhabdomyosarcome et un histiocytome malin qui n'est probablement pas lié au traitement car il est survenu à distance du site de la zone de fixation de la ^{131}I -MIBG. Le risque cumulatif de développer un second cancer est de 20% (intervalle de confiance à 95% : 0,09-0,41) à 15 ans, ce qui est supérieur aux études antérieures [54, 124].

Une étude de **B. Kushner et al [126]** a montré que les traitements actuels comportant des doses importantes d'agents alkylants et d'inhibiteur de la topoisomérase. Ils entraînent un risque augmenté de survenue de myélodysplasie/leucémie, alors que le neuroblastome n'est pas intrinsèquement associé à cette maladie.

VII.LES CAS PARTICULIERS CHEZ LES PATIENTS AGES MOINS D'UN AN

1. Evolution de ces patients

Bien qu'il soit reconnu que les patients âgés de moins d'un an au diagnostic aient un pronostic meilleur, 44% des patients de cette série appartiennent à cette catégorie d'âges, alors que dans l'ensemble des neuroblastomes, environ 30% des patients sont âgés moins d'un an au diagnostic [127]. Le bon pronostic global des nourrissons est en partie expliqué par le phénomène de régression tumorale spontanée qui ne rend pas l'exérèse complète indispensable à la rémission complète du patient [128].

Dans la série de 145 patients ayant une tumeur localisée inopérable rapportée par **A. Garaventa et al** [59] décrite précédemment, la survie sans progression à 5 ans est statistiquement meilleure chez les patients âgés de moins d'un an : 72% contre 39% chez les enfants âgés de 1 an et 15 ans.

Entre 1995 et 1999, la **SFOP** [129] a traité les nourrissons de moins d'un an, dont la tumeur est inopérable, localisée et sans amplification de **N-MYC** par des cures de chimiothérapie de type Ciclophosphamide-Vincristine à faible dose, dont le but était de diminuer les risques de séquelle.

En cas de réponse insuffisante, une deuxième ligne de traitement était réalisée avec des cures de VP-Carbo et de Cado. Vingt-neuf patients ont été traités selon ce protocole. Les résultats sont excellents avec un seul patient en rémission partielle à la fin du traitement. La survie globale est de 100%, l'EFS est de 90+/-5% avec un suivi médian de 55 mois. Quatre patients ont présenté une récurrence locale et le traitement de rattrapage a permis une deuxième rémission complète pour 3 et une rémission partielle pour un avec un suivi médian de 24 mois après la rechute.

2. Tumeur néonatale

Le neuroblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes qui surviennent en période néonatale [130]. La localisation est surrénalienne dans plus de 70% des cas et rétro péritonéale (hors surrénale) dans 10% des cas [131].

Il s'agit également du principal diagnostic à évoquer en cas de diagnostic anténatal ou périnatal de tumeur supra rénale.

Dans une série de 53 patients rapportée par **F. Sauvat et al [132]**, le diagnostic présumé sur les caractéristiques radiologiques et biologiques est: neuroblastome dans 22 cas, hématome de la surrénale dans 12 cas, dysplasie rénale dans 2 cas, séquestration pulmonaire dans un cas. Pour treize cas, le diagnostic n'a pas pu être posé initialement. A l'échographie, il s'agit d'une tumeur pouvant se présenter sous forme d'une masse solide isoechogène, d'une masse kystique hypoéchogène ou d'une tumeur mixte.

Le principal traitement des formes localisées est chirurgical. Cependant, la fragilité des nouveau-nés et l'excellent pronostic justifient les indications opératoires prudentes.

M.B Mishalowski et al [133] ont rapporté une série de 52 neuroblastomes localisés du nouveau-né traités entre 1990-1999.

Trente-sept enfants ont été opérés d'emblée, avec un résidu macroscopique pour deux d'entre eux. Deux patients sont décédés de complications hémorragiques post-opératoires, tous les deux ayant une tumeur abdominale médiane. Quatorze patients ont été considérés comme inopérables, et ont reçu une chimiothérapie première selon les protocoles français NBL 90 et NBL 94, avec une non réponse dans deux cas. L'exérèse chirurgicale a été complète pour tous les patients opérés. Un patient est décédé lors de l'investigation initiale suite aux complications de la biopsie à l'aiguille.

Aucun des patients n'est décédé de progression tumorale, avec une survie globale de 92% (suivi médian de 46 mois, extrêmes de 0 à 113 mois).

Trois patients ont présenté une localisation secondaire métastatique et sont guéris après chimiothérapie, un patient a présenté une récurrence locale 13 mois après la chirurgie et est en rémission complète après une deuxième ligne de traitement.

Dans une étude rétrospective concernant 271 de neuroblastomes fœtaux ou néonataux, **H. Isaacs [131]** rapporte en 2007 une proportion de 6,2% de tumeurs de stade 3 selon l'INSS, plus de 50% des patients étant de stade 1 ou 2. La survie est de 94% dans ce groupe où tous les patients ont été traités par la chirurgie seule ou par la chirurgie et la chimiothérapie.

L'excellent pronostic de ce groupe de patients est associé à des caractéristiques favorables. Le caractère kystique de la tumeur est un facteur de bon pronostic [131, 134]. D'ailleurs les neuroblastomes kystiques ont une histologie proche de ceux in situ qui possèdent la propriété de régresser spontanément [135]. La majorité des tumeurs ont des caractéristiques biologiques correspondant au type 1 selon la classification proposée par G.M Brodeur et décrite antérieurement [136, 137, 138].

Parmi les cas rapportés dans les différentes études [131, 134, 137], les patients présentant une tumeur inopérable sont en rémission complète ou sont décédés de complications aiguës. A notre connaissance, il n'y a pas dans la littérature de cas de neuroblastome néonatal stable avec une tumeur en place.

3. Le diagnostic échographique anténatal

La première observation de diagnostic prénatal de neuroblastome a été rapportée en 1983 [140]. La localisation la plus fréquente de neuroblastomes de ce type était la surrénale. Des localisations thoraciques, rétropéritonéales ou cervicales ont été exceptionnellement décrites [141, 144].

F. Auber et al rapportent entre 1979 et 2003, sur 388 neuroblastomes opérés à l'hôpital d'enfants Armand-Trousseau, cinq cas (1,3%) ont été diagnostiqués avant la naissance.

Le diagnostic a été porté au troisième trimestre, et l'échographie objectivait une masse de structure kystique, solide ou mixte. La présence de végétations, de cloisons au sein du kyste ou d'une paroi épaisse est suspecte de neuroblastome.

Devant une image hétérogène ou kystique, le diagnostic différentiel le plus fréquent est l'hémorragie intra-surrénalienne (HIS). Un contexte de souffrance foetale, d'hypoxie périnatale ou de travail difficile, est évocateur d'une HIS mais des formes précoces ont été décrites [145]. D'autres diagnostics sont possibles : cavités dilatées du pôle supérieur d'un système urétéro-pyélo-caliciel double, kyste surrénalien ou kyste du pôle supérieur du rein, duplication gastrique, lymphangiome kystique, kyste neurentérique.

En cas de masse homogène d'allure solide le diagnostic différentiel est la séquestration pulmonaire extralobaire.

En général le diagnostic de séquestration est porté au deuxième trimestre de la grossesse et la masse peut être hyperéchogène [146]. Parfois l'artère nourricière est visible en Doppler couleur.

Les autres diagnostics possibles sont une HIS au stade précoce ou une tumeur au pôle supérieur du rein.

Un diagnostic de certitude est donc difficile à obtenir avant la naissance. Des gestes de ponction ou de biopsie in utero ont été rapportés par certains auteurs **[147,148]**, mais le risque fœtal lié à une biopsie de la tumeur paraît disproportionné dans les cas habituels de lésion surrénalienne isolée. Par ailleurs aucun cas d'aneuploïdie n'a été rapporté et l'analyse du caryotype ne doit pas être systématique. La décision d'une amniocentèse doit prendre en compte le caractère isolé et typique de la lésion, ainsi que les autres éléments du calcul de risque d'aneuploïdie.

Une surveillance échographique est proposée, ainsi qu'une consultation d'information prénatale auprès d'un chirurgien pédiatre.

Chez ces patients, la lésion surrénalienne était isolée, mais, dans de rares cas rapportés dans la littérature, des signes associés ont été notés : hydramnios, anasarque fœtale, métastases hépatiques, troubles du rythme fœtal, oligoamnios, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale aiguë **[142, 147, 149, 150]**.

Il s'agissait le plus souvent de formes métastatiques. En pratique courante, le diagnostic prénatal d'un neuroblastome métastatique est exceptionnel.

Dans la grande majorité des cas il est donc possible d'être très rassurant auprès des parents concernant l'évolution de la grossesse, si la lésion est isolée et sans signe de retentissement fœtal.

En cas de diagnostic prénatal d'une lésion tumorale hépatique, le diagnostic de métastase d'un neuroblastome doit être évoqué. L'analyse histologique du placenta est importante car elle peut révéler la présence de métastases [143, 149, 150, 151]. Aucune métastase maternelle n'a été observée.

À la naissance, cette masse n'entraînait aucun signe fonctionnel.

Il faut rechercher des signes de déficit neurologique secondaires à un neuroblastome en sablier. Dans ces rares cas, la paraplégie peut être définitive [152, 153].

Une échographie néonatale précoce permet de confirmer la persistance de la lésion et de réaliser le bilan d'extension.

Quatre de ces patients ont eu une scintigraphie à la MIBG.

Celle-ci s'est avérée négative, tandis que les catécholamines urinaires étaient normales. Ce bilan ne permet donc pas toujours d'obtenir un diagnostic formel.

Les formes métastatiques sont rares : aucun de ces patients et 20 % des patients publiés dans la littérature. Ces chiffres contrastent avec les proportions retrouvées chez les enfants plus âgés, dont 50 à 60 % des neuroblastomes sont métastatiques [154]. L'oncogène N-MYC n'a jamais été retrouvé amplifié chez les patients étudiés.

La prise en charge postnatale est controversée et plusieurs attitudes ont été proposées : exérèse chirurgicale d'emblée, ponction ou surveillance. Certains auteurs ont décrit la disparition progressive complète de masses surrénaliennes de diagnostic anténatal [155,156]; toutefois, en l'absence d'analyse histologique, il est possible que ces lésions correspondent à des HIS.

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

Le traitement chirurgical des neuroblastomes anténatals de stade localisé a permis d'obtenir la guérison chez tous nos patients et nous n'avons observé aucune complication.

La survie globale des neuroblastomes de diagnostic anténatal publiés dans la littérature est de 92 %.

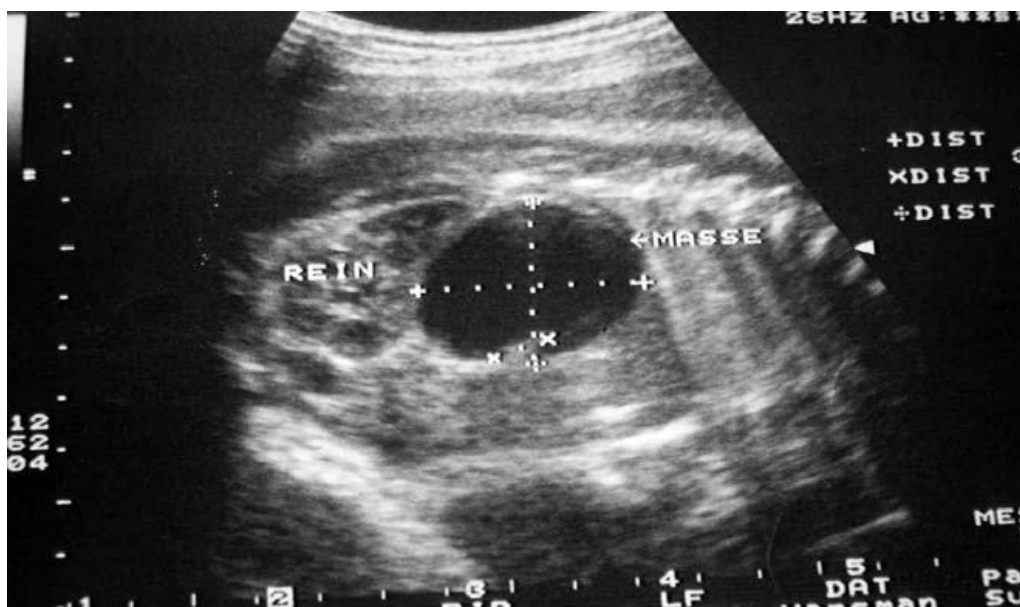


Fig. 20. Échographie fœtale à 35 SA mettant en évidence une lésion kystique sus-rénale gauche avec présence d'une végétation.



Fig. 21. Échographie chez un nouveau-né âgé de 5 jours, montrant une lésion kystique de la surrenale gauche, comportant une végétation tissulaire et un sédiment décliné.

VIII. APPORT DE LA GÉNÉTIQUE

Actuellement, des stratégies thérapeutiques se développent à partir de l'identification de patients à risque selon les caractéristiques moléculaires de la maladie. Ces stratégies devraient permettre un traitement plus adapté à chaque patient, notamment afin d'éviter le surtraitement [157].

La majorité de nos patients ont été pris en charge à une époque où les examens génétiques n'étaient pas réalisés systématiquement. Nous ne connaissons donc pas le profil moléculaire des tumeurs étudiées. Ces tumeurs présentent la caractéristique d'être chimiorésistantes initialement ou très rapidement et d'avoir un potentiel de croissance moindre par rapport à d'autres formes de neuroblastome, avec une capacité de maturation. Elles ne présentent pas au diagnostic de particularités cliniques ou anatomopathologiques.

Il est probable que nous pourrions mieux comprendre ce qui se passe grâce aux connaissances de mécanismes à l'origine de la tumorigenèse.

L'identification de ces patients dès le diagnostic permettrait une adaptation du traitement et éviterait un excès thérapeutique inefficace.

En 2006, **T. Simon et al [158]** ont revu les données concernant les patients ayant une tumeur localisée ne présentant pas d'amplification de **N-MYC** et n'ayant pas pu être réséquée entièrement durant le traitement, dans le but d'identifier les patients à risque. Parmi les 280 enfants concernés des essais du **Cooperative German Neuroblastoma Group**, deux patients sont en vie avec une tumeur en place sans que nous ayons plus de précision. Le suivi médian est de 4,3 ans.

L'analyse multivariée montre que les aberrations du chromosome 1p sont un facteur pronostique péjoratif important pour l'**EFS**, mais pas pour l'**OS**. La délétion du chromosome 11q est un facteur de mauvais pronostic pour l'**OS**.

Un essai prospectif (**GPOH-NB2004**) est actuellement conduit en tenant compte des anomalies 1p dans la stratification du risque chez les patients présentant une tumeur inopérable.

Certains mécanismes de chimiorésistance ont été caractérisés [139]. Celui qui est le mieux connu est l'expression augmentée du gène **MDR1**, localisé en **7q21.1** et codant pour une pompe d'efflux. Cependant, son rôle dans le cas particulier du neuroblastome reste controversé [159]. Pour nos patients, la non-réponse au traitement est plus probablement liée à la maturation de la tumeur.

La différenciation des cellules neuroblastiques passe par la voie des récepteurs aux neurotrophines (**Trk**). Les tumeurs capables de se différencier possèdent un haut niveau d'expression de **Trk A**. en présence de **Nerve Growth Factor (NGF)**, le récepteur est activé, il entraîne une cascade de signalisation qui aboutit à la différenciation cellulaire. La cellule devient de type ganglionnaire [157, 160].

Sur le plan cytogénétique, ces tumeurs ont un contenu en ADN triploïde et ne présentent pas de délétion **1p** [161]. Il s'agit de tumeurs de type 1 selon la classification de Brodeur.

Il serait également intéressant d'analyser ces tumeurs sur le plan moléculaire lors de la réévolution. Ces tumeurs qui, après avoir été à peu près quiescentes pendant de nombreuses années, elles reprennent un potentiel de croissance, avec notamment un caractère métastatique qui n'existait pas auparavant. La question qui se pose, est l'identification du facteur déclenchant ce nouveau comportement après parfois plus de 20 ans de stabilité.

Tableau : Classification en fonction de critères cliniques et biologiques [157].

	Type 1	Type 2A	Type 2B
Ploïdie	Hyper ploïdie ou triploïdie	Diploïdie ou tétraploïdie	Diploïdie ou tétraploïdie
N-MYC	Non amplifié	Non amplifié	Amplifié
Trisomie 17q	Rare	Fréquent	Fréquent
Délétion 11q, 14q	Rare	Fréquent	Rare
Délétion 1p	< 5°/°	°/°25-50)	80-90°/°
Expression de Trk A	Elevée	Basse	Basse ou absente
Expression Trk B	Tronquée	Basse ou absente	Elevée
Expression Trk C	Elevée	Basse ou absente	Basse ou absente
Age	< un an	>un an	1-5 ans
Stades cliniques INSS	1, 2 ou 4S	3 ou 4	3,4
Survie à 5 ans	95°/°	40-50°/°	25°/°

IX. QUEL SUIVI POUR CES PATIENTS

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 [162, 163].

Dans le cas particuliers de nos patients, ce suivi est d'autant indispensable que le risque de survenue d'événements tardifs tels que réévolution ou seconde tumeur n'est pas négligeable, même si nous ne pouvons pas le quantifier.

Dans notre série, ces événements sont très graves car ils aboutissent au décès du patient. Ce suivi ne doit pas être nécessairement très rapproché, car il ne semble pas utile de faire un diagnostic précoce de réévolution ou seconde tumeur 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 [164], sans oublier que les moyens ne sont souvent pas suffisants pour assurer le suivi d'une cohorte grandissant avec les années.

En 1998, **K.C Oeffinger et al [165]** 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.

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 **[166]**. Quel que soit le modèle 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.



Les données de la littérature montrent sans ambiguïté que l'objectif de la chirurgie du neuroblastome doit être une exérèse complète. Néanmoins une bonne connaissance des enjeux apparaît indispensable pour appréhender cet objectif. Certaines anciennes études [167, 168, 169] montrent que des enfants pouvaient être guéris par chirurgie seule et indépendamment de la qualité de l'exérèse, il s'agissait avant tout de la reconnaissance de l'impact majeur de l'âge et du stade clinique sur le pronostic. Il apparaît aujourd'hui que c'est indirectement le poids des facteurs biologiques favorables qui explique que l'étendu de la chirurgie n'a pas d'impact pronostique dans certains cas.

Cette notion d'une exérèse incomplète était acceptable, et que des patients pouvaient être guéris par une résection partielle, a contribué à parasiter le message sur le rôle de la chirurgie.

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

- 1- Une exérèse incomplète est éventuellement préférable à une résection complète avec des complications.
- 2- Une chirurgie d'emblée expose à la survenue des complications qui peuvent être évités par une chimiothérapie néo-adjuvante.
- 3- Une chimiothérapie première permet d'améliorer l'opérabilité de certaines tumeurs présentant des facteurs de risque chirurgicaux.

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

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

Il apparaît que l'acceptabilité de la chirurgie incomplète est indissociable des facteurs pronostiques, et en particulier de la biologie tumorale. Notre travail sur les neuroblastomes pelviens localisés montre qu'une exérèse incomplète dans deux tiers des cas permet d'obtenir une survie excellente tout en limitant le risque de complications [170]. C'est surtout la reconnaissance que la localisation pelvienne est une localisation intrinsèquement favorable, avec une faible prévalence des facteurs biologiques défavorables.

La balance entre résection complète et risque minimal de complications doit donc prendre compte l'ensemble de facteurs pronostics.

La chirurgie conserve donc une place centrale dans le traitement du neuroblastome. Une exérèse complète reste un objectif clé dans la majorité des situations, mais le « coût » de la résection doit être adapté aux facteurs de risques.

C'est avant tout que la qualité de la décision chirurgicale, plus que la qualité de la chirurgie, qui est primordiale dans l'évaluation de l'opérabilité du neuroblastome, dans la définition des objectifs de la chirurgie, ou dans la sélection des indications de certaines techniques innovantes. Elle demande une expérience chirurgicale soutenue par un volume d'activité satisfaisant, mais surtout une bonne connaissance des enjeux oncologiques.



RESUME

Thèse n° 68 : La prise en charge du neuroblastome abdominal chez l'enfant (à propos de 145 cas)

Auteur : Riim MOUJAHID

Mots clés : Neuroblastome abdominal, métastases, classifications pronostiques, traitement chirurgical, traitements antiangiogéniques

Le neuroblastome est une tumeur maligne de l'enfant qui est caractérisée par une très grande hétérogénéité clinique, d'une maladie presque bénigne à une maladie presque incurable. Les facteurs pronostiques qui expliquent cette variabilité sont dominés par l'âge, le stade, et un ensemble de caractéristiques biologiques, qui permettent le regroupement des neuroblastomes en groupes de risque similaire, qui conditionnent des stratégies thérapeutiques différentes. La chirurgie du neuroblastome doit prendre en compte ces variables.

Dans ce travail, nous réalisons la balance entre le bénéfice oncologique d'une exérèse complète et le risque de complications dans une localisation particulière du neuroblastome où le risque de séquelles fonctionnelles est important, et nous étudions l'intérêt de la chirurgie mini-invasive dans les tumeurs solides de l'enfant, avec une évaluation de l'efficacité de la laparoscopie dans les neuroblastomes abdominaux.

Les stratégies antiangiogéniques les plus prometteuses dans le NB inclueront très certainement des agents capables de bloquer de façon large les différentes voies de l'angiogénèse, ainsi que les différents mécanismes impliqués dans l'angiogénèse. Seule une approche transrationnelle, évaluant des agents antiangiogéniques et des stratégies d'association aux traitements standard dans des modèles précliniques, permettra de définir et mettre en place des protocoles de traitements antiangiogéniques dans le NB.

Le NB 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.

ABSTRACT

Thesis n° 68: Abdominal Neuroblastoma in child about 145 cases.

Author: Riim MOUJAHID

Keywords: Abdominal Neuroblastoma, metastasis, prognostic classifications, surgery treatment, antiangiogenics treatments

Neuroblastoma (NB) is a malignant children tumor, characterized by an important clinical heterogeneity, from a disease almost benign to a disease almost incurable. Prognostic factors that explain this variability are dominated by age, stage, and a set of biological characteristics that which allow the grouping of neuroblastoma into groups of similar risk, which affect different therapeutic strategies. Surgery for neuroblastoma should take into account these variables.

In this work, we realize a comparison between oncological benefit of a complete resection and the risk of complications in a particular location of neuroblastoma where the risk of functional squeals is significant, and we study the interest of mini- invasive surgery in children solid tumors with an assessment of the effectiveness of laparoscopy in abdominal neuroblastoma.

The most promising antiangiogenic strategies in NB certainly will include agents able to blocking broadly the different ways of angiogenesis and the various mechanisms involved in angiogenesis.

Only a transrational approach, evaluating antiangiogenic agents and strategies of association with standard therapies in preclinical models, will identify and develop antiangiogenic treatment protocols in the NB.

The NB is a disease that requires a multidisciplinary approach in specialized centers so that patients can benefit from adequate care, regular and rigorous monitoring.

ملخص

أطروحة رقم 68: معالجة ورم العصبية البطنية عند الطفل بصدد 145 حالة.

من طرف : ريم مجاهد

الكلمات الأساسية: ورم العصبية البطنية - تغير مركز الورم - التصنيفات التوقعية - المعالجة بالجراحة - المعالجة

بمضادات تكوين الأوعية الدموية.

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 مماثلة التي تحدد استراتيجيات علاجية مختلفة . فالجراحة الخاصة بورم العصبية يجب أن تأخذ في الحسبان هذه المتغيرات .

من خلال هذه الدراسة نحاول إيجاد توازن بين الفائدة الأنكولوجية للاستئصال الكامل ومخاطر المضاعفات في حصر ورم العصبية أو مخاطر لآثار المرض، كما ندرس أهمية الجراحة في حدها الأدنى للأورام المتجدرة للطفل مع تقييم فعالية الجراحة التنظيرية لورم العصبية الباطني .

إن استراتيجيات مضادات تكوين الأوعية الدموية الواعدة في مجال ورم العصبية تشتمل بصفة مؤكدة على عوامل قادرة على إيقاف وكبح مختلف مسالك تكوين الأوعية الدموية وكذلك مختلف الآليات المسؤولة عن هذا التكوين .

إن مقارنة جد معقنة هي وحدها الكفيلة بتحديد ووضع الطرق الملائمة للعلاج بالمضادات لتكوين الأوعية الدموية بالنسبة لورم العصبية ، فهذه المقاربة تساعد على تقويم عوامل المضادات لتكوين الأوعية الدموية وبلورة إستراتيجية مرتبطة بالعلاج المثالي بالنسبة لنماذج ما قبل المرحلة السريرية .

إن ورم العصبية مرض يتطلب مقاربة شمولية للعلاج في مراكز متخصصة حتى يتمكن المرضى من الاستفادة من العلاج الملائم والتتبع الدائم بجودة عالية .



Références bibliographiques

- [1] **Meyer JS, Harty MP, Khademian Z.** Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10:275–302.
- [2] **Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL.** Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22: 911–34.
- [3] **Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al.** Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology* 2002; 223:168–75.
- [4] **Stark DD, Moss AA, Brasch RC et al.** Neuroblastoma: diagnostic imaging and staging. *Radiology* 1983;148: 101-5.
- [5] **Berdon WE, Ruzal-Shapiro C, Abramson SJ, Garvin J.** The diagnosis of abdominal neuroblastoma: relative roles of ultrasonography, CT, and MRI. *Urol Radiol* 1992;14: 252-62.
- [6] **Haliloglu M, Hoffer F, Gronemeyer S, Rao B.** Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 1999;29: 863-8.
- [7] **Cohen MD, Weetman R, Provisor A et al.** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. *AJR* 1984; 143: 1241-8.
- [8] **Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL et al.** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 193-8.

- [9] **Beierwaltes WH.** Adrenal scanning. In: Textbook of Nuclear Medecine: Clinical applications. Rocha AFG Arbet JC édit Philadelphia 1979.
- [10] **Beierwaltes WH.** Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. Med Pediatr Oncol 1987; 15: 163-9.
- [11] **Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O et al.** Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. Prog Clin Biol Res 1988;271: 689-705.
- [12] **Martelli H, Ricard M, Larroquet M et al.** Intraoperative localization of neuroblastoma in children with 123I- or 125I-radiolabeled metaiodobenzylguanidine. Surgery 1998; 123: 51-7.
- [13] **Ng YY, Kingston JE.** The role of radiology in the staging of neuroblastoma. Clinical Radiology 1993; 47:226–35.
- [14] **Slovic TL, Meza MP, Cushing B, et al.** Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease? Pediatr Radiol 1997;27: 273–5.
- [15] **Hervé Brisse*, Jean Michon*, Dominique Couanet**, Sylvia Neuenschwander*** *Institut Curie, Paris **Institut Gustave Roussy, Villejuif
- [16] ***Brodeur, GM.** Neuroblastoma : Biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 2003;3: 203-16.
- [17] **Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al.** The international neuroblastoma pathology classification. Cancer 1999; 86:364-72.

- [18] **Shimada H, Stram DO, Chatten J, et al.** Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. *J Nat Cancer Inst* 1995; 87:1470-6.
- [19] **Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al.** Association of multiple copies of the N- myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985;313: 1111-6.
- [20] **Gansler T, Chatten J, Varello M, et al.** Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma. Correlation with histology and clinical outcome. *Cancer* 1986; 58:2453-8.
- [21] **Caron H, van Sluis P, de Kraker J, et al.** Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996; 334:225-30.
- [22] **Maris JM, Weiss MJ, Guo C, et al.** Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: A Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18:1888-99.
- [23] *** Brown N, Cotterill S, Lastowska M, et al.** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999;340:1954-61.
- [24] **Vandesompele J, Baudis M, De Preter K, et al.** Unequivocal delineation of clinicogenetic subgroups and development of a new model for improved outcome prediction in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:2280-99.

- [25] **Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al.** Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumours. *J Clin Oncol* 2001; 19:3080-90.
- [26] **Le Douarin NM.** The avian embryo as a model to study the development of the neural crest: A long and still ongoing story. *Mech Dev* 2004; 121:1089-102.
- [27] **Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, et al.** Association between the high levels of the TRK Gene and favourable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 847-54.
- [28] **Nakagawara A, Ohira M.** Comprehensive genomics linking between neural development and cancer: Neuroblastoma as a model. *Cancer Letters* 2004; 204:213-24.
- [29] **Lastowska M, Cullinane C, Variend S, Cotterill S, Bown N, O'Neill S, et al.** Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3080–90.
- [30] **Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B.** Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999; 86:349–63.
- [31] **Crucetti A, Kiely EM, Spitz L, et al:** Pelvic neuroblastoma: low mortality and high morbidity. *J Pediatr surgery* 2000; 35: 724-728
- [32] **Ghazali S:** Pelvic neuroblastoma: a better prognosis. *Ann surg* 1974; 179: 115-118

- [33] **Haase GM, Hatkinson JB, stram D, et al.** Surgical managmen and outcome of locoregional neuroblastoma: a comparison of children's cancer group and the international staging systems. J pediater surg 1995; 30: 289-294
- [34] **Yamata A, Fujiwara T, Tsuchioka T, et al :** Pelvic neuroblastoma safety excised using a combination of the abdominal and posterior sagittal routes. J pediater surg 1996; 31: 223-224
- [35] **Pena A, Devries PA:** Posterior sagittal anorectoplasty: important technical considerations and new applications. J Pediatr surg 1982; 17: 796-811
- [36] **Rubie H, Hartmann O, Michon J, et al:** N-Myc gene amplificationis a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL90 study. J Clin Oncol 1997; 15: 1171- 1181
- [37] **Caraventa A, de Bernardi B, Pianca C, et al:** localized an unresectable neuroblestoma: treatment and outcome of 145 cases . J Clin Oncol 1993; 11: 1770-1779
- [38] **Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al :** improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Br J cancer 1998; 77: 2310-2317
- [39] **Evans AO, d'Angio GJ, Koop CE:** the role of multimodal therapy in patients with local and regional neuroblastoma. J Pediatr surg 1984; 19: 77-80

- [40] **Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al:** excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7:236-44
- [41] **Haase GM, O'Leary MC, Ramsay NK, et al.** Aggressive surgery combined and intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr surg* 1991; 26: 1119-1123
- [42] **Garaventa A, de Bernardi B, Pinaca C, et al :** Localized but unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1770-779
- [43] **Coze C, Hartmann O, Michon J, et al:** NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French society of pediatric oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3433-40
- [44] **Cotterill SJ, Pearson AD, Pitchard J, et al:** clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma; results of the european neuroblastoma study group survey 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000; 36: 901-908
- [45] **Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al :** Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A perspective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1260-1268
- [46] **Bertani-Dziedzic L, Dziedzic SW, Gitlow SE:** catecholamine metabolism In neuroblastoma in Pochedly C(ed): neuroblastoma: tumor biology and therapy. Boca Raton, FL, CRC, 1990, pp 69-90

- [47] **Berthold F, trechow R, ustch S, et al.** prognostic factors in metastatic neuroblastoma: a multivariate analysis of 182 cases. *Amm J, Pediatr hematol oncol* 1992; 14: 207-15
- [48] **Bowman LC, castelberry RP, Cantor A, et al.** Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: A Pediatric oncology group study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 373-80
- [49] **Bown N, Cotteril S, Lastowska M, et al.** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Eng J Med* 1999; 340: 1954-61
- [50] **Briccoli A, Rocca M, Salome M, et al.** Resection of reccurent pulmonary **metastases** in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104:1721-1725
- [51] **Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al:** Revisions of the international criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to treatment. *J clin oncol* 1993; 11: 1466-1477
- [52] **Brodeur GM, Seeger Rc, Barrett A, et al.** International criteria for diagnosis staging response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 6: 1874-81
- [53] **Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al.** Amplification of N-Myc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced diseas stage. *Science* 1984; 224: 1121-4

- [54] **Rubino C, Adjadj E, Guerin S, Guibout C, Shamsaldin A, Dondon MG, et al.** Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer* 2003; 107(5):791-6
- [55] **Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG, et al.** Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after tumours during childhood. *Int J Cancer* 2004;110(&):87-93
- [56] **Castelberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE, Nitschke R, et al.** Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991;9(5):789-95
- [57] **Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, Kretshmar C, Lavery R, Sallan SE.** Neuroblastoma: the joint center for radiation therapy/Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital experience. *J Clin Oncol* 1984;2(7):719-32
- [58] **Mathay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al.** successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1256-64

- [59] **Garaventa A, De Bernardi B, Pianca C, Donfrancesco A, Cordero de Montezemolo L, DI tulli MT, et al.** Localized but unresectable neuroblastoma: treatment and outcome of 145 cases. Italian cooperative Group for Neuroblastoma, J Clin Oncol 1993;11(9):1770-9
- [60] **Lumbroso J, Hartmann O, Schlumberger M** therapeutic Use of [131I] métaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. “Societe Française d’oncologie Pédiatrique” and Nuclear Medicine Co-investigators. J Nucl Biol Med 1991;35(4):220-3
- [61] **Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheng SC, et al.** Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. J Clin Oncol 2007;25(9):1054-60
- [62] **Richards MJ, Joo P, Gilbert EF.** The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. Cancer 1976; 38(4):1847-52
- [63] **Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE.** Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? J Pediatr Surg 1991 ; 26 (9) : 1113-7 ; discussion 1117-8
- [64] **Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al.** Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatin and topotecan. Neuroblastoma Study Group of the Societe française d’Oncologie Pédiatrique (SFOP). Br J Cancer 1998;77(12):2310-7

- [65] **Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al.** Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369:2106–20.
- [66] **Maris JM.** The biologic basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:7–13.
- [67] **Dome B, Hendrix MJ, Paku S, et al.** Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol* 2007; 170:1–15.
- [68] **Stacker SA, Achen MG, Jussila L, et al.** Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:573–83.
- [69] **Rossler J, Lagodny J.** Blood and lymph vessels in embryonic tumors. *Hematol Oncol* 2005; 23:94–101.
- [70] **Chlenski A, Liu S, Cohn SL.** The regulation of angiogenesis in neuroblastoma. *Cancer Lett* 2003;197:47–52.
- [71] **Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al.** Angiogenesis and antiangiogenesis in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2002;38:750–7.
- [72] **Shusterman S, Maris JM.** Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer Lett* 2005;228:171–9.
- [73] **Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al.** Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999;85:221–8.

- [74] **Fotsis T, Breit S, Lutz W, et al.** Down-regulation of endothelial cell growth inhibitors by enhanced MYCN oncogene expression in human neuroblastoma cells. *Eur J Biochem* 1999; 263:757–64.
- [75] **Eggert A, Ikegaki N, Kwiatkowski J, et al.** High-level expression of angiogenic factors is associated with advanced tumor stage in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1900–8.
- [76] **Rossler J, Breit S, Havers W, et al.** Vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma: Up-regulation by hypoxia. *Int J Cancer* 1999; 81:113–7.
- [77] **Taylor M, Rossler J, Geoerger B et al.** High levels of VEGFR-2+ bone-marrow derived progenitor cells correlate with metastatic disease in pediatric solid malignancies. Abstract: 40^e congrès de la Société internationale d'oncologie pédiatrique. Berlin 2008.
- [78] **Pezzolo A, Parodi F, Corrias MV, et al.** Tumor origin of endothelial cells in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25:376–83.
- [79] **Ribatti D, Alessandri G, Vacca A, et al.** Human neuroblastoma cells produce extracellular matrix-degrading enzymes, induce endothelial cell proliferation and are angiogenic in vivo. *Int J Cancer* 1998; 77:449–54.
- [80] **Meitar D, Crawford SE, Rademaker AW, et al.** Tumor angiogenesis correlates with metastatic disease, N-myc amplification, and poor outcome in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1996; 14:405–14.

- [81] **Schramm A, von Schuetz V, Christiansen H, et al.** High activin A expression in human neuroblastoma: Suppression of malignant potential and correlation with favourable clinical outcome. *Oncogene* 2005; 24:680–7.
- [82] **Breit S, Rossler J, Fotsis T, et al.** N-myc down-regulates activin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274:405–9.
- [83] **Chlenski A, Liu S, Crawford SE, et al.** SPARC is a key Schwannian-derived inhibitor controlling neuroblastoma tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2002; 62:7357–63.
- [84] **Crawford SE, Stellmach V, Ranalli M, et al.** Pigment epithelium-derived factor (PEDF) in neuroblastoma: A multifunctional mediator of Schwann cell antitumor activity. *J Cell Sci* 2001; 114: 4421–8.
- [85] **Rossler J, Stolze I, Frede S, et al.** Hypoxia-induced erythropoietin expression in human neuroblastoma requires a methylation free HIF-1 binding site. *J Cell Biochem* 2004; 93:153–61.
- [86] **Sartelet H, Fabre M, Castaing M, et al.** Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas. *Cancer* 2007; 110: 1096–106.
- [87] **Canete A, Navarro S, Bermudez J, et al.** Angiogenesis in neuroblastoma: Relationship to survival and other prognostic factors in a cohort of neuroblastoma patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:27–34.

- [88] **Jain RK.** Antiangiogenic therapy for cancer: Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:7–16.
- [89] **Brem S.** Angiogenesis and Cancer control: From concept to therapeutic trial. *Cancer Control* 1999; 6:436–58.
- [90] **D’Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al.** Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91: 4082–5.
- [91] **Kaicker S, McCrudden KW, Beck L, et al.** Thalidomide is antiangiogenic in a xenograft model of neuroblastoma. *Int J Oncol* 2003; 23:1651–5.
- [92] **Gilheeney SW, Lyden DC, Sgouros S, et al.** A phase II trial of thalidomide and cyclophosphamide in patients with recurrent or refractory pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:261–5.
- [93] **Gesundheit B, Moser A, Or R, et al.** Successful antiangiogenic therapy for neuroblastoma with thalidomide. *J Clin Oncol* 2007;25: 5321–4.
- [94] **Kuroiwa M, Takeuchi T, Lee JH, et al.** Continuous versus intermittent administration of human endostatin in xenografted human neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1499–505.
- [95] **Davidoff AM, Leary MA, Ng CY, et al.** Autocrine expression of both endostatin and green fluorescent protein provides a synergistic antitumor effect in a murine neuroblastoma model. *Cancer Gene Ther* 2001; 8:537–45.

- [96] **Joseph JM, Bouquet C, Opolon P, et al.** High level of stabilized angiostatin mediated by adenovirus delivery does not impair the growth of human neuroblastoma xenografts. *Cancer Gene Ther* 2003; 10:859–66.
- [97] **Sund M, Hamano Y, Sugimoto H, et al.** Function of endogenous inhibitors of angiogenesis as endothelium-specific tumor suppressors. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2005; 102:2934–9.
- [98] **Yang QW, Liu S, Tian Y, et al.** Methylation-associated silencing of the thrombospondin-1 gene in human neuroblastoma. *Cancer Res* 2003;63:6299–310.
- [99] **Yang Q, Tian Y, Liu S, et al.** Thrombospondin-1 peptide ABT-510 combined with valproic acid is an effective antiangiogenesis strategy in neuroblastoma. *Cancer Res* 2007; 67:1716–24.
- [100] **Kim ES, Soffer SZ, Huang J, et al.** Distinct response of experimental neuroblastoma to combination antiangiogenic strategies. *J Pediatr Surg* 2002; 37:518–22.
- [101] **Segerstrom L, Fuchs D, Backman U, et al.** The anti-VEGF antibody bevacizumab potently reduces the growth rate of highrisk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res* 2006; 60:576–81.
- [102] **Dickson PV, Hamner JB, Sims TL, et al.** Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13:3942–50.

- [103] **Benesch M, Windelberg M, Sauseng W, et al.** Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors. *Ann Oncol* 2008; 19:807–13.
- [104] **Klement G, Baruchel S, Rak J, et al.** Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; 105:R15–24.
- [105] **Backman U, Svensson A, Christofferson R.** Importance of vascular endothelial growth factor A in the progression of experimental neuroblastoma. *Angiogenesis* 2002; 5:267–74.
- [106] **O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al.** SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101:3597–605.
- [107] **Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, et al.** Initial testing (stage 1) of sunitinib by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:42–8.
- [108] **Rossler J, Georger B, Taylor M, et al.** Small molecule tyrosine kinase inhibitors: potential role in pediatric malignant solid tumors. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8:76–85.
- [109] **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al.** Treatment of highrisk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341:1165–73.

- [110] **Ribatti D, Alessandri G, Baronio M, et al.** Inhibition of neuroblastoma- induced angiogenesis by fenretinide. *Int J Cancer* 2001; 94:314–21.
- [111] **Sterba J, Valik D, Mudry P, et al.** Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: Single-center pilot study. *Onkologie* 2006; 29:308–13.
- [112] **Stempak D, Gammon J, Halton J, et al.** A pilot pharmacokinetic and antiangiogenic biomarker study of celecoxib and low-dose metronomic vinblastine or cyclophosphamide in pediatric recurrent solid tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28: 720–8.
- [113] **Peng H, Sohara Y, Moats RA, et al.** The activity of zoledronic Acid on neuroblastoma bone metastasis involves inhibition of osteoclasts and tumor cell survival and proliferation. *Cancer Res* 2007;67:9346–55.
- [114] **Backman U, Svensson A, Christofferson RH, et al.** The bisphosphonate, zoledronic acid reduces experimental neuroblastoma growth by interfering with tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 2008; 28:1551–7.
- [115] **Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, et al.** High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification *Cancer* 2004;101(5):1081-9

- [116] **Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ.** Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s : criteria for treatment of vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 521-8
- [117] **Hayes FA, Green AA, Rao BN.** Clinical manifestations of ganglioneurome. *Cancer* 1989;63(6):1211-4.
- [118] **Keller SM, Papazoglou S, McKeever P, Baker A, Roth JA.** Late occurrence of malignancy in a ganglioneurome 19 years following radiation therapy to a neuroblastoma. *J Surg Oncol* 1984;25(4):227-31.
- [119] **Cervera A, Kingston JE, Malpas JS.** Late recurrence of neuroblastoma : a report of five cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 1990;7(4):311-22.
- [120] **Kato K, Ishikawa K, Toyoda Y, Kigasawa H, Aida N, Nishi T, et al.** late recurrence of neuroblastoma stage 4S with unusual clinicopathologic findings. *J Pediatr Surg* 2001; 36(6):953-5.
- [121] **Cotterim SJ, Pearson AD, Pritchard J, Kohler JA, Foot AB.** Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: a report from the European Neuroblastoma Study Group "survey". *Med Pediatr Oncol* 2001; 36(1):235-8.
- [122] **Green DM.** Late effects of treatment for cancer during childhood and adolescence. *Curr Probl Cancer* 2003;27(3):127-42.

- [123] **Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look AT, Friend SH, Gebhart MC, et al.** Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992; 326(20):1309-15.
- [124] **Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens Ac, Hammond S, Stovall M, et al.** Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Nalt Cancer inst* 2001;3(8):618-29.
- [125] **Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, Di Cataldo A, Bertolazzi L, Pizzitola MR, et al.** Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaidobenzylguanidine. *Cancer* 2003;97(5):1332-8.
- [126] **Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Heller G, Jhanwar SC.** Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3880-9.
- [127] **Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G, Brisson L, Robinson L, Shuster J, et al.** A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. *J Clin Oncol* 1992;10(2): 323-9.
- [128] **Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, Ohkawa H.** complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg* 1998;33(11):1690-4.

- [129] **Rubie H, Coze C, Plantaz D, Munzer C, defachelles AS**, Bergeron C, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants : excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. Br J Cancer 2003;89(9):1605-9.
- [130] de **Bouyn-Icher C**, Minard-Colin V, Isapof A, Khuong Quang DA, Redon I, Hartmann O. Tumeurs solides malignes neonatales: a propos de 71 cas. Arch Pediatr 2006 ;13(12) :1486-94.
- [131] **Isaacs H, Jr.** Fetal and neonatal neuroblastoma: retrospective review of 271 cases. Fetal Pediatr Pathol 2007; 26(4):177-84.
- [132] **Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Algrain Y, et al.** Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. Cancer 2002;94(9):2474-80.
- [133] **Michalowski MB, Rubie H, Michon J, Montamat S, Bergeron C, Coze C, et al.** Neuroblastomes localises du nouveau-ne : 52 cas traites de 1990 a 1999. Arch Pediatr 2004 ; 11(7) :782-8.
- [134] **Ho PT, Estroff JA, Kozakewich H, Shamberger RC, Lillehei CW, Grier HE, et al.** Prenatal detection of neuroblastoma: a ten-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital. Pediatrics 1993;92(3):358-64.
- [135] **Turkel SB, Itabashi HH.** The natural history of neuroblastics cells in the fetal adrenal gland. AM J Pathol 1974; 76(2):225-44.

- [136] **Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS.** Biology and genetics of human neuroblastomes. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19(2):93-101.
- [137] **Granata C, Fagnani AM, Gambini C, Boglino C, Bagnulo S, Cecchetto G, et al.** Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. *J Pediatr Surg* 2000;35(1):88-91.
- [138] **Nuchtern JG.** Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2006;15(1):10-6.
- [139] **Maris JM, Matthay KK.** Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2264-79
- [140] **Fénart D, Deville A, Donzeau M, Bruneton JN.** Neuroblastome rétropéritonéal diagnostiqué in utero. *J Radiol* 1983;64:359–61.
- [141] **Ho PTC, Estroff JA, Kozakewich H, Shamberger RC, Lillehei CW, Grier HE, et al.** Prenatal detection of neuroblastoma: a ten-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993; 92:358–64.
- [142] **Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, et al.** Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer* 1997;80:304–10.
- [143] **Rivasi F, Gasser B, Collina G, Massolo F, Philippe E.** Neuroblastome congénital foetal. *Ann Pathol* 2001; 21:76–80.

- [144] **Gorincour G, Dugougeat-Pilleul F, Bouvier R, Lorthois-Ninou S, Devonec S, Gaucherand P, et al.** Prenatal presentation of cervical congenital neuroblastoma. *Prenat Diagn* 2003; 23:690–3.
- [145] **Schwäzler P, Bernard J-P, Senat M-V, Ville Y.** Prenatal diagnosis of fetal adrenal masses: differentiation between hemorrhage and solid tumor by color doppler sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:351–5.
- [146] **Curtis MR, Mooney DP, Vaccaro TJ, Williams JC, Cendron M, Shorter NA, et al.** Prenatal ultrasound characterisation of the suprarenal mass: distinction between neuroblastoma and subdiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration. *J Ultrasound Med* 1997;16:75– 83.
- [147] **Tomà P, Lucigrai G, Marzoli A, Lituania M.** Prenatal diagnosis of metastatic adrenal neuroblastoma with sonography and MR imaging. *AJR* 1994; 162:1183–4.
- [148] **Suresh S, Indrani S, Vijayalakshmi S, Nirmala J, Meera G.** Prenatal diagnosis of cerebral neuroblastoma by fetal brain biopsy. *J Ultrasound Med* 1993; 5:303–6.
- [149] **Newton ER, Louis F, Dalton ME, Feingold M.** Fetal neuroblastoma and catecholamine-induced maternal hypertension. *Obstet Gynecol* 1985;65:49S–52S.
- [150] **Hainaut F, Bouton JM, Plot C, Denhez M.** Anasarque foeto-placentaire secondaire à un neuroblastome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987;16:367–72.

- [151] **Le Bouar G, Lassel L, Loeuillet-Olivo L, d'Hervé D, Poulain P.** Le neuroblastome métastatique anténatal : critères pronostiques – À propos d'un cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003;32: 740–4.
- [152] **Baunin C, Rubie H, Robert A, Lenoir S, Guitard J, Sarramon MF, et al.** Diagnostic anténatal d'un neuroblastome. *Pédiatrie* 1991;46: 601–6.
- [153] **Nagasako H, Ijichi O, Shinkoda Y, Ikarimoto N, Kaji T, Nakame K, et al.** Fetal ultrasonography to prevent irreversible sequelae of neonatal neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21:157–60.
- [154] **Hartmann O, Pein F, Caillaud JM, Bayle C, Couanet D, Gauthier F, et al.** Neuroblastomes. In: Lemerle J, editor. *Cancers de l'enfant*. Paris: Flammarion; 1989. p. 387–427.
- [155] **Holgersen LO, Subramanian S, Kirpekar M, Mootabar H, Marcus JR.** Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. *J Ped Surg* 1996; 31:153–5.
- [156] **De Luca JL, Rousseau T, Durand C, Sagot P, Sapin E.** Diagnostic and therapeutic dilemma with large prenatally detected cystic adrenal masses. *Fetal Diagn Ther* 2000; 17:11–6.
- [157] **Brodeur GM.** Neuroblastoma : biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(3): 203-16
- [158] **Simon T, Spitz R, Hero B, Berthold F, Faldum A.** Risk estimation in localized unresectable single copy MYCN neuroblastoma by the status of chromosomes 1p and 11q. *Cancer Lett* 2006; 237(2): 215-22

- [159] **De Cremoux P, Jourdan-Da-Silva N, Courtier J, Tran-Perennou C, Schleiermacher G, Fehlbaum P, et al.** Role of chemotherapy resistance genes in outcome of neuroblastoma . *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(3): 311-7
- [160] **Lavenius E, Gestblom C, Johansson I, Nanberg E, Panhlman S.** Transfection of TRK-A into human neuroblastoma cells restores their ability to differentiate in response to nerve growth factor. *Cell Growth Differ* 1995; 6(6): 727-36
- [161] **Ambros IM, Zellner A, Roald B, Amann G, Ladenstein R, Printz D, et al.** Role of ploidy, chromosome 1p, and Schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996; 334(23):1505-11
- [162] **blaauwbroek R, Groenier KH, Kamps WA, Meyboom-de-jong B, Postma A.** Late effects in adult survivors of childhood cancer: the need for life-long follow-up. *Ann Oncol* 2007;18(11):1898-902.
- [163] **Mertens AC.** Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7):723-6.
- [164] **Freyer DR, Brugieres L.** Adolescent and young adult oncology: transition of care. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(5 suppl):232-8.
- [165] **Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR.** Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2864-7.

- [166] **Blaauwbroek R, Tuinier W, Meyboom-de-jong B, kamps WA, Postma A.** Shared care by pediatric oncologists and family doctors for long-term follow-up of adult childhood cancer survivors: a pilot study: Lancet Oncol 2008;9(3):232-8.
- [167] **Evans AE, d'Angio GJ, Koop CE :** The role of multimodal therapy in patients with local and regionl neuroblastoma. J Pediatr Surg 1984; 19: 77-80
- [168] **Evans AE, Silber JH, Shipilsky A et al.** Successful management of low stage neuroblastoma with adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1981 through 1992 in a single institution. J Clin Oncol 1996; 14: 2504-2510
- [169] **Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al.** Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. J Clin Oncol 1989; 7: 236-44
- [170] **Leclair MD, Hartmann O, H  loury Y, et al.** Localized pelvic neuroblastoma : excellent survival and low morbidity with tailored therapy. The 10-year experience of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). J Clin Oncol 2004; 22(9): 1689-95

Serment

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 ابقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفى الأول.
- وأن لا أفشى 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 مرضاى بدون أى اعتبار دينسى أو وطنسى أو عرقسى أو سياسى أو اجتماعى.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفى.

والله على ما أقول شهيد.

معالجة ورم العصبية البطني عند الطفل
(بمعدل 145 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة : ريم مجاهد
الترادة في: 14 يونيو 1985 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم العصبية البطني - تغير مركز العرض - التصنيفات التوقعية - العلاج بالجراحة
- العلاجات بمضادات تكوين الأوعية الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: محمد نجيب بنحماموش
	أستاذ في جراحة الأطفال
مشرف	السيد: مغير كسرى
	أستاذ مبرز في جراحة الأطفال
	السيد: محمد خطاب
	أستاذ في طب الأطفال
أعضاء	السيدة: لطيفة الشاط
	أستاذة مبرزة في علم الأشعة
	السيد: حسن كسرى
	أستاذ مبرز في علم الأمراض النفسية