

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

ANNEE: 2018

THESE N°: 169

EXPRESSION DE L'ONCOGENE NMYC PAR IMMUNOHISTOCHIMIE
DANS LES TUMEURS NEUROBLASTIQUES PERIPHERIQUES :
CORRELATION CLINICO-PATHOLOGIQUE
(EXPERIENCE DU LABORATOIRE D'ANATOMIE
ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'HÔPITAL DES ENFANTS DE RABAT)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Fatiha ASTAOUI

Née le 19 Août 1992 à Ouarzazate

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tumeur neuroblastique – NMYC – MKI – Immunohistochimie –
Pronostic.

JURY

Mr. M. KHATTAB Professeur d'Oncologie Pédiatrique		PRESIDENT
Mme. N. LAMALMI Professeur d'Anatomie Pathologique		RAPPORTEUR
Mme. L. HESSISSEN Professeur d'Oncologie Pédiatrique	}	JUGES
Mr. R. OULAHYANE Professeur de Chirurgie Pédiatrique		
Mme. Z. ALHAMANY Professeur d'Anatomie Pathologique		MEMBRE ASSOCIE



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

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

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed

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



Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

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

Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

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

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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



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

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



Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie Directeur. Hop.d'Enfants
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique



Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*

Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie



Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation

Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar

Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale

Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

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

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



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

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation

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

Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

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

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind

Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques



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

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

Avril 2013

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

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

***Enseignants Militaires**

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

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

Mise à jour le 14/12/2016 par le

Service des Ressources Humaines



باسم الله الرحمن الرحيم

" ❁ قالوا

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنّك أنت العليم الحكيم ❁ "

سورة البقرة الآية : 32

صدق الله العظيم

DEDICACES

A MON CHER PERE : Mr. ASTAOUI OMAR

Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout.

*Aucun mot ne saurait exprimer mon amour et ma considération
pour ta personne, pour les sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation, mon instruction et mon bien être.*

*Ton honnêteté, ta droiture, et tes grandes qualités humaines
sont pour moi un bon exemple. Ce travail est une occasion
pour t'exprimer mon profond amour et ma grande gratitude.*

A MA CHERE MERE : M^{me}. AIT MHAMED ZAHRA

Que serait ma vie sans toi maman ?

Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs.

*Tes prières et tes encouragements ont été pour moi
d'un grand soutien moral tout au long de mes études.*

Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es.

*Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé,
pour que tu puisses me voir accomplir tous tes rêves.*

A MES ADORABLES SŒURS ET MES PETITS NEVEUX

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance,
mon grand attachement et mon grand amour.*

*Veillez percevoir à travers ce travail, l'expression de ma profonde affection.
Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup
de bonheur dans votre vie.*

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

A AMER, MON FIANCE

*Pour ta tendresse, tes encouragements, ta foi en moi
et ton amour en toute circonstance.
Je te dédie ce travail en témoignage de mes sentiments
les plus profonds.*

*A MES CHER(E)S ONCLÉS ET TANTES
COUSINS ET COUSINES*

*Merci pour tous les bons moments que nous avons
partagé ensemble et ceux à venir
Merci d'être toujours chaleureux et accueillants
et de rendre les moments passés ensemble agréables.
En témoignage de l'affection que je vous porte,
je vous dédie ce travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PERES
ET GRANDS-MERES*

*Puissent vos âmes reposent en paix, Que Dieu,
le tout puissant, vous couvre
de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son éternel paradis.*

*Spéciale Dédicace à Mon Professeur
M^{me} Afilal Khadija*

Aucun mot ne peut décrire mon amour inconditionnel pour toi.

A LA MEMOIRE DE M. EL HAYAD MOHAMMED

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai éprouvé
et continue d'éprouver
à votre égard. Les souvenirs qui nous unissent resteront
à jamais gravés dans ma mémoire.
Vous êtes parti trop tôt mais l'image
que vous avez laissée de vous est impérissable.
Je vous dédie ce travail et toute mon affection.
Que votre âme repose en paix.*

A MES CHER(E)S AMI(E)S ET COLLEGUES

*A Mes amies d'enfance AFROUKH SAFAE,
OUBEL NAOUAL, BOUHIA HASNAE,
beaucoup de bonheur et de succès dans votre vie.*

*A Mes amies du collège et lycée ETTBAI GHIZLANE, LAMARFA
SOUKAINA, OUAAMAR SARA, je vous souhaite également le meilleur à
venir. Vous êtes une source de bonheur et d'enthousiasme.*

*A mes collègues et très bonnes amies AMARA MERYEM, AZHANI
SALOUA, AOUSSAR CHAIMAE, AZITOUNE SANAE,
BENABDELMALEK NADA, BAAZIZ ASMAE, BELLAFQUIH
SOUKAINA, EL ARABOUI FIRDAOUS, GHILAL FARAH, ALAOUI
SABRINE, SAHRANE ROUKIA, EL ASSAL OUMAIMA, ...
en souvenir des bons moments
et de notre belle amitié. Je vous souhaite le meilleur.*

*A tous mes collègues de la promotion 2010 de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat, je vous souhaite beaucoup de succès.*

AUX DOCTORANTES :

*ZAIDI HANNA, AIT SI-MOHAMMED OUMAIMA,
BENLHACHEMI SARA*

*Merci infiniment pour votre aide, votre temps précieux, votre soutien.
Je vous exprime ma haute considération et mon profond respect.*

*A TOUS MES ENSEIGNANTS,
PROFESSEURS ET MAITRES DE STAGE*

*Depuis ceux qui m'ont appris à écrire mon nom,
Merci d'éveiller notre curiosité et de susciter de nouvelles vocations.*

*A L'EQUIPE DU SERVICE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE
PATHOLOGIQUE DE L'HÔPITAL D'ENFANTS DE RABAT*

*Pr. ALHAMANY, Pr. LAMALMI, Pr. ROUAS, Dr. MALIHY,
Dr. KASSAB, Mr BOUASRIA, Mlle TOURIA, Mme SANAE, Mme SARA,
Mme FATIMA, Mme MAHJOUBA*

*L'enthousiasme et l'emballement avec lesquels vous avez encadré mon travail
reflètent parfaitement votre engagement aux côtés des jeunes médecins. Ils
reflètent aussi votre souci de perfection dans votre noble mission ; celle de nous
guider vers la réussite et nous former autant que médecins qui aiment et œuvrent
pour le développement de notre cher pays.*

Veillez accepter mes plus respectueuses salutations.

*A L'EQUIPE DU CENTRE D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE
PEDIATRIQUE DE L'HÔPITAL D'ENFANTS DE RABAT*

*Pr. KHETTAB, Pr. HSSISSEN, Pr. KABABRI, Mme TOURABI, Mme
MOUNIA, Mme FATIMA, Mme SIHAM*

*Je vous remercie pour votre accueil bien veillant et la gentillesse
pour laquelle vous avez collaboré dans ce travail.*

*A L'EQUIPE DU DEPARTEMENT DE MEDECINE
SOCIALE, EPIDEMIOLOGIE, ET SANTE PUBLIQUE
ET L'EQUIPE DU DEPARTEMENT DE BIOSTATISTIQUE*

*Pr. ABOUQAL, Pr. RAZINE, Dr. LAHLOU, Mme LATIFA, Mme
KHAOULA.*

*Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré
pour l'analyse de nos données,
Veuillez trouver dans ce travail, le témoignage de mon respect.*

*A l'ensemble du personnel administratif de la Faculté
de Médecine et de Pharmacie de Rabat Votre travail et disponibilité
Nous Sont Indispensables.*

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

A Tous Ceux Qui Me Sont Chers Et Que J'ai Omis De Citer

*A Tous Ceux Qui Ont Contribué De Près
Ou De Loin A L'élaboration De Ce Travail*

REMERCIEMENTS

A

*Notre Maître et Président de thèse
Pr. KHATTAB MOHAMMED
Professeur d'Oncologie Pédiatrique*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez
fait en acceptant de présider notre jury.*

Nous avons apprécié votre accueil bienveillant et la gentillesse

Pour laquelle vous avez collaboré dans ce travail.

*Permettez-nous de vous manifester notre admiration
de vos qualités humaines et professionnelles,
votre dynamisme et sympathie. Veuillez accepter, professeur,
nos sincères remerciements et notre profond respect.*

A

*Notre Maître et Superviseur de thèse
Pr. AL - HAMANY ZAITOUNIA
Professeur d'Anatomie Pathologique*

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant
de me confier ce travail.*

*Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité,
et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse.*

*Votre compétence, dynamisme et rigueur ont suscité en moi une grande
admiration et un profond respect.*

Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.

*Veillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance
et de mon grand respect.*

A

*Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Pr. LAMALMI NAJAT
Professeur d'Anatomie Pathologique*

Je vous remercie, chère maître,

*Pour avoir pris la peine d'accompagner la réalisation
de la présente thèse et ce par vos remarques et conseils
qui m'étaient d'un précieux apport.*

*Votre disponibilité, patience, modestie et gentillesse représentent
un modèle que je serais heureuse de suivre.*

Mais au-delà des mots de remerciements,

je louerai en vous l'amabilité, la courtoisie et la générosité.

Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

A

*Notre Maître et Juge de Thèse
Pr. HESSISSEN LEILA
Professeur d'Oncologie Pédiatrique*

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Je vous remercie de votre disponibilité, et de vos précieux conseils dans la
réalisation de cette thèse.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre grande estime et de
notre sincère reconnaissance.*

A

*Notre Maître et Juge de Thèse
Pr. OULAHYNAË RACHID
Professeur de Chirurgie Pédiatrique*

Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.

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

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



**LISTE DES
ILLUSTRATIONS**

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

TNP	Tumeurs Neuroblastiques Périphériques
MIBG	Methyl-Iodo-Benzylguanidine
HVA	Acide Homovanillique
CSH	cellules souches hématopoïétiques
PBS	Phosphate Buffered Saline
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
AML	Acute Myeloid Leukaemia
ARNm	Acide ribo-nucléosique messenger
ATP	Adénosine triphosphate
BB-2516	Marimastat
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
CD	Classe de Différentiation
COG	Children's Oncology Group
COMBAT	Combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy
COMT	Catéchol-O-MéthylTransferase
CR	Complete Response / Réponse complète au traitement.
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
LOH	Loss of Heterozygosity / perte d'hétérozygotie
DHPG	Di Hydroxy Phenyl Glycine
DNA	Acide désoxyribonucléique.
DOPA	Dihydroxyphenylalanine
DM	Double minute.
DP	Progression
EFS	Survie sans évènement
EGFR	Epidermal Growth Factor

EPO	Erythropiétine
FDA	Food and Drug Administration
FH	Histologie favorable
GD2	Disialoganglioside
GN	Ganglioneuromes
GNB	Ganglioneuroblastomes
GPAP	GTP ase activating Protein
HER	Hôpital d'Enfants de Rabat
HNF	Histologie Non favorable
HPLC	Chromatographie liquide à hautes performances
HR	Haut Risque
HVA	Acide homovanilique
IDRF	Facteurs de risques définis par l'imagerie
IHC	Immunohistochimie
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification.
INRC	International neuroblastoma response criteria
INRGSS	International Neuroblastoma Risk Group Staging System.
INSS	International neuroblastoma staging system
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Ki67	Marqueur de Prolifération
LDH	Lactate déshydrogénase.
MAO	Monoamine oxydase
MIBG	Meta-iodo-benzyl-guanidine
MKI	Index mitose-caryorrhexis
MMP	Métalloprotéinase Matricielle
MR	Mixed Response / Réponse mixte au traitement.
MYCN	v-myc avian myelocytomatosis viral related oncogene neuroblastoma-derived.
NB	Neuroblastome.
NBL	Neuroblastome.

NBPF	Neuroblastoma Break Point family
NR	Non réponse
NSE	Neuron-specific-enolase.
PDGF	Platelet Derived Growth factor
PHOX2B	Paired Like Homebox 2b
PNET	Les Tumeurs Neuro Ectodermique Primitive
PNMT	Phényl Ethanolamine N-méthyl Transférase
PR	Réponse partielle
PS100	Supplément de Phosphatidylsérine 100
SgII	Secretogranin 2
SIOPEN	Society Of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Network
TDM	Tomodensitométrie
PCR	Polymerase Chain Reaction / Réaction en chaîne par polymérase.
TIMP2	Tissue Inhibitor Of Metallo Proteinases 2
TSP-1	Thrombospondine-1
Trk	Tyrosine kinase.
UH	Histologie non favorable
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VGPR	Very Good Partial Response / Très bonne réponse partielle au traitement.
VMA	Vanylmandelic Acid / Acide vanylmandélique.
WT1	Wilms Tumor 1

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge au diagnostic du neuroblastome.	- 13 -
Figure 2 : Répartition des patients atteints de neuroblastome selon le sexe.....	- 14 -
Figure 3 : Répartition des neuroblastomes selon le milieu rural et urbain.	- 14 -
Figure 4 : Répartition des patients selon leur origine géographique.....	- 16 -
Figure 5 : Répartition des patients selon l'accès aux soins.....	- 17 -
Figure 6 : Fréquence de la masse abdominale au moment du diagnostic.....	- 19 -
Figure 7 : Fréquence du Syndrome de Pepper au moment du diagnostic	- 19 -
Figure 8 : Fréquence du Syndrome de Hutchinson au moment du diagnostic.	- 20 -
Figure 9 : Fréquence du Syndrome de compression médullaire.....	- 20 -
Figure 10 : Répartition des résultats des catécholamines urinaires	- 21 -
Figure 11 : Répartition de la localisation radiologique des TNP.....	- 24 -
Figure 12 : Répartition des localisations abdominales des TNP.....	- 25 -
Figure 13 : Répartition de l'extension locorégionale et à distance	- 27 -
Figure 14 : Modalités du diagnostic histologique du Neuroblastome selon le matériel anatomopathologique.....	- 28 -
Figure 15 : Répartition des prélèvements selon les gestes pratiqués.	- 29 -
Figure 16 : Répartition du lieu de prélèvement de la tumeur primitive.	- 30 -
Figure 17 : Répartition de l'expression du NMYC au niveau des biopsies.....	- 32 -
Figure 18 : Répartition des différentes formes histologiques des pièces opératoires.	- 35 -
Figure 19 : Répartition des pièces opératoires selon le type d'exérèse chirurgicale.....	- 36 -
Figure 20 : Répartition de l'analyse des marges chirurgicales	- 37 -
Figure 21 : Extension aux Ganglions lymphatiques régionaux et graisse péritonéale.....	- 38 -
Figure 22 : Répartition des patients selon leur groupe de risque thérapeutique	- 39 -
Figure 23 : Répartition des vivants.....	- 42 -
Figure 24 : Répartition des rechutes.....	- 43 -
Figure 25 : Répartition des décès	- 43 -
Figure 26 : La courbe de survie globale - estimation de survivants en fonction du temps.	- 46 -

Figure 27 : taux de survie globale des patients en fonction de l'âge	- 48 -
Figure 28 : Taux de survie globale des patients en fonction du MKI	- 49 -
Figure 29 : Taux de survie globale en fonction du NMYC	- 50 -
Figure 30 : taux de survie globale en fonction de l'histopronostic.....	- 51 -
Figure 31 : Taux de survie globale en fonction des groupes de risques.....	- 52 -
Figure 32 : Délai diagnostique dans la prise en charge des cancers.....	- 58 -
Figure 33 : Photo-Enorme processus tumoral du maxillaire supérieur droit.....	- 63 -
Figure 34 : Métabolisme des catécholamines urinaires.....	- 64 -
Figure 35 : Echographie abdominale : Masse surrénalienne droite.	- 68 -
Figure 36 : TDM Thoraco-Abdomino-pelvienne : Processus tumoral.....	- 70 -
Figure 38 : IRM : énorme masse intrathoracique droite.....	- 73 -
Figure 39 : IRM coupe coronale, neuroblastome en sablier	- 74 -
Figure 40 : Images de scintigraphie à la MIBG-iode 131 d'un NBL Surrénalien	- 75 -
Figure 41 : scintigraphie osseuse : localisations osseuses secondaires périorbitaires	- 76 -
Figure 42 : Radiographie du thorax métastases pleurales et épanchement	- 77 -
Figure 43 : Neurulation.....	- 80 -
Figure 44 : Migration des cellules de la crête neurale.....	- 81 -
Figure 45 : Localisations du neuroblastome.	- 82 -
Figure 46 : Classification des Tumeurs Neuroblastiques Périphériques selon l'INPC.....	- 85 -
Figure 47 : Classification histologique des tumeurs neuroblastiques.	- 86 -
Figure 48 : Neuroblastome aspect macroscopique.....	- 87 -
Figure 49 : Pseudo-rosettes de Homer-Wright.....	- 88 -
Figure 50: Neuroblastome Indifférencié.....	- 88 -
Figure 51 : Neuroblastome Peu différencié	- 89 -
Figure 52 : Neuroblastome En voie de différenciation	- 90 -
Figure 53 : Pièce d'exérèse macroscopique d'un Neuroblastome Nodulaire.....	- 90 -
Figure 54 : Ganglioneuroblastome Intermixed	- 91 -
Figure 55 : Ganglioneuroblastome nodulaire	- 92 -
Figure 56 : Ganglioneurome aspect macroscopique	- 93 -
Figure 57 : Ganglioneurome Mature	- 94 -

Figure 58 : Ganglioneurome Murant	- 95 -
Figure 59 : Activité de Mitose et de Caryorrexhie	- 97 -
Figure 60 : Amplification de l'oncogène <i>MYCN</i> dans des noyaux de cellules de	- 101 -
Figure 61 : MYCN Protéine,.....	- 103 -
Figure 62 : Relation between NMYC gene amplification and progression free survival after diagnosis	- 105 -
Figure 63 : Relation between NMYC protein expression and progression free survival after diagnosis	- 106 -
Figure 64 : Image Defined Risk Factors – INRGSS	- 109 -
Figure 65 : Classification des neuroblastomes en histologie favorable ou non favorable selon les différents critères de l'INPC	- 112 -
Figure 66 : Modèle de succession des évènements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome.....	- 116 -
Figure 67 : Mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome.	- 134 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Stade selon l'International Neuroblastoma Staging System.	- 7 -
Tableau 2 : Classification des Tumeurs Neuroblastiques Périphériques selon INPC.....	- 9 -
Tableau 3 : classification INPC dite de SHIMADA	- 9 -
Tableau 4 : Fréquence des patients selon leur année d'admission.....	- 12 -
Tableau 5 : Fréquence du neuroblastome par rapport aux autres cancers pédiatriques	- 12 -
Tableau 6 : signes fonctionnels fréquents dans notre série.....	- 18 -
Tableau 7 : le descriptif du taux de LDH et de Ferritine au moment du diagnostic	- 21 -
Tableau 8 : caractéristiques échographiques des TNP.	- 22 -
Tableau 9 : caractéristiques scannographiques des TNP.....	- 22 -
Tableau 10 : Répartition des différents aspects histologiques des biopsies de la tumeur. ...	- 30 -
Tableau 11 : Répartition du MKI des biopsies de la tumeur	- 31 -
Tableau 12 : Répartition des biopsies selon l'Histopronostic.....	- 31 -
Tableau 13: Données histologiques des patients ayant une chirurgie première	- 34 -
Tableau 14 : Résultats histologiques des pièces opératoire.....	- 35 -
Tableau 15 : Localisation de la radiothérapie dans les TNP.....	- 41 -
Tableau 16 : Risque relatif des différentes variables associées à la survie	- 53 -
Tableau 17 : Comparatif des principaux signes fonctionnels des TNP.....	- 59 -
Tableau 18 : Fréquences des localisations des TNP selon les séries.....	- 61 -
Tableau 19 : Fréquence des sous type histologiques avec la littérature.....	- 96 -
Tableau 20 : Comparaison des données de MKI avec la littérature.....	- 97 -
Tableau 21 : Principaux marqueurs exprimés dans les tumeurs à petites cellules rondes pédiatriques selon leur nature.....	- 100 -
Tableau 22 : Tableau Récapitulatif des Etudes Réalisées sur l'amplification du NMYC. -	102 -
Tableau 23 : Récapitulatif des études réalisées sur l'expression IHC de NMYC	- 106 -
Tableau 24 : Stadification International Neuroblastoma Staging System (INSS).....	- 108 -
Tableau 25 : Stadification International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS).....	- 108 -

Tableau 26 : Classification histopronostique des TNP selon l'INPC	- 111 -
Tableau 27 : Comparaison de l'Histopronostic de notre série avec la littérature.	- 113 -
Tableau 29 : Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les NBL.....	- 115 -
Tableau 29 : Classification pré-thérapeutique du risque selon l'INRG.....	- 119 -
Tableau 30 : prise en charge du neuroblastome en fonction du stade de la maladie	- 129 -
Tableau 31 : Score de Philadelphie	- 131 -
Tableau 32 : La réponse au traitement selon les critères de l'INRC.....	- 132 -

SOMMAIRE

LISTE DES ILLUSTRATIONS	- 1 -
I. INTRODUCTION	- 1 -
II. MATERIELS ET METHODES	- 5 -
1. MATERIELS D'ETUDE	- 5 -
1.1. Patients d'étude	- 5 -
1.2. Prélèvements pour examen anatomopathologique.....	- 5 -
2. METHODES D'ETUDE	- 6 -
2.1. Collecte des données	- 6 -
2.2. Etude statistique	- 10 -
2.3. Ethique.....	- 10 -
III. RESULTATS.....	- 12 -
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	- 12 -
1.1. Fréquence.....	- 12 -
1.2. Âge des patients	- 13 -
1.3. Sexe des patients	- 14 -
1.4. Origine géographique des patients	- 14 -
1.5. Couverture sociale.....	- 17 -
2. DONNEES CLINIQUES	- 18 -
2.1. Durée d'évolution avant le diagnostic.....	- 18 -
2.2. Circonstances de découverte.....	- 18 -
2.3. Données de l'examen physique.....	- 18 -
3. DONNEES PARACLINIQUES.....	- 21 -
3.1. Données biologiques	- 21 -
3.2. Données radiologiques	- 22 -
3.3. Données du bilan d'extension.....	- 26 -
4. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES	- 27 -
4.1. Biopsie de la tumeur.....	- 28 -
4.1.1. Type du prélèvement	- 28 -
4.1.2. Lieu du prélèvement	- 29 -

4.1.3. Etude Microscopique.....	- 30 -
4.1.1. Evaluation du MKI.....	- 31 -
4.1.2. Histopronostic	- 31 -
4.1.3. Etude Immunohistochimique	- 32 -
➤ Expression Immunohistochimique du NMYC	- 32 -
4.2. Pièce opératoire.....	- 33 -
4.2.1. Etude Macroscopique	- 33 -
4.2.2. Etude Microscopique.....	- 34 -
4.2.3. Etude Immunohistochimique	- 36 -
4.2.4. Type de résection.....	- 36 -
4.2.5. Marges chirurgicales	- 37 -
4.2.6. Les remaniements post chimiothérapie	- 37 -
4.2.7. Ganglions lymphatiques et graisse péritonéale.....	- 38 -
4.3. Biopsie Ostéomédullaire.....	- 38 -
4.3.1. Etude microscopique	- 38 -
4.3.2. Etude Immunohistochimique	- 39 -
5. GROUPES DE RISQUE.....	- 39 -
6. TRAITEMENT	- 40 -
6.1. Chimiothérapie d'induction.....	- 40 -
6.2. Evaluation post-chimiothérapie	- 40 -
6.3. Chirurgie.....	- 40 -
6.4. Chimiothérapie de consolidation	- 40 -
6.5. Chimiothérapie Haute Dose et Greffe de CSH.....	- 40 -
6.6. Radiothérapie	- 41 -
6.7. Traitement de la maladie résiduelle par l'Acide Rétinoïque	- 41 -
7. EVOLUTION.....	- 42 -
7.1. Vivants.....	- 42 -
7.2. Rechutes.....	- 42 -
7.3. Décès	- 43 -
7.4. Perdus de vue	- 43 -

8. ETUDE CORRELATIONNELLE	- 44 -
8.1. Répartition de l'histopronostic corrélé aux groupes de risque	- 44 -
8.2. Répartition de l'histopronostic corrélé à l'âge.....	- 44 -
8.3. Répartition du MKI corrélé au NMYC	- 44 -
8.4. Répartition des groupes de risques corrélés au NMYC.....	- 45 -
8.5. Répartition des groupes de risques corrélés au MKI.....	- 45 -
9. ANALYSE DE SURVIE	- 46 -
9.1. Estimation de la survie globale	- 46 -
9.2. Comparaison des courbes de survies.....	- 47 -
9.3. Facteurs associés à la survie (Univariés).....	- 53 -
9.4. Facteurs associés à la survie (Multivariés)	- 53 -
IV. DISCUSSION	- 55 -
1. GENERALITES.....	- 55 -
2. EPIDEMIOLOGIE	- 56 -
2.1. Incidence.....	- 56 -
2.2. Fréquence.....	- 57 -
2.3. Âge	- 57 -
2.4. Sexe	- 58 -
3. ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE.....	- 58 -
3.1. Délai diagnostique.....	- 58 -
3.2. Etude clinique	- 59 -
3.1. Etude biologique	- 64 -
3.2. Etude Radiologique	- 66 -
4. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	- 80 -
4.1. Rappel Embryologique.....	- 80 -
4.2. Prélèvements.....	- 82 -
4.3. Classification des TNP selon l'INPC	- 84 -
4.4. Analyse Anatomopathologique.....	- 85 -
4.5. Index de Mitose et de Caryorrexhie	- 96 -
4.6. Etude Immunohistochimique.....	- 98 -

4.7	Contrainte de l'étude anatomopathologique.....	- 107 -
5.	FACTEURS PRONOSTIQUES	- 107 -
5.1.	L'âge.....	- 107 -
5.2.	Stade d'extension tumorale (INSS).....	- 108 -
5.3.	Marqueurs sériques et urinaires	- 110 -
5.4.	Facteurs Histopronostiques.....	- 110 -
5.5.	Marqueurs Moléculaires et génétiques.....	- 113 -
5.6.	Marqueurs Épигénétiques	- 117 -
5.7.	Notion de groupe de risque.....	- 117 -
6.	ATTITUDES THERAPEUTIQUES	- 120 -
6.1.	Moyens	- 120 -
6.1.1.	La Chirurgie	- 120 -
6.1.2.	La chimiothérapie.....	- 121 -
6.1.3.	Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.....	- 123 -
6.1.4.	La Radiothérapie	- 123 -
6.1.5.	Soins de Support : Antalgie, Nutrition, Soins palliatifs, Accompagnement psychologique.....	- 125 -
6.2.	Stratégie thérapeutique selon les différents groupes.....	- 129 -
6.3.	Réponse au traitement	- 132 -
6.4.	Perspectives thérapeutiques.....	- 133 -
7.	EVOLUTION ET SUIVI POST-THERAPEUTIQUE	- 137 -
V.	CONCLUSION.....	- 139 -
	ANNEXES.....	- 141 -
	RESUMES	- 149 -
	REFERENCES.....	- 152 -

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

Les tumeurs neuroblastiques périphériques (TNP), terme générique, comportent 4 catégories de tumeurs : les neuroblastomes, les ganglioneuroblastomes nodulaires, les ganglioneuroblastomes mélangés, et les ganglioneuromes. [1-3].

Il s'agit de tumeurs embryonnaires développées aux dépens du système nerveux sympathique dérivé des cellules de la crête neurale et se localisant au niveau de la médullaire de la surrénale, des chaînes ganglionnaires sympathiques paravertébrales ou des paraganglions sympathiques intra-abdominaux.

Ces tumeurs représentent **8 à 10%** des cancers de l'enfant. L'incidence annuelle est **10** nouveaux cas par millions d'enfants de moins de 15 ans. [4,5].

Le diagnostic des TNP repose sur la découverte d'une masse, en règle dans l'abdomen, ou souvent d'une altération de l'état général avec douleurs osseuses témoignant de métastases, imposant un dosage des métabolites urinaires (dopamine, HVA, VMA), une imagerie, une scintigraphie à la MIBG et une documentation anatomo-pathologique.

Les TNP ont des modalités évolutives diverses avec des régressions spontanées, sans aucune intervention thérapeutique, qui s'opposent aux évolutions cliniquement extrêmement agressives. Ces différences de comportement clinique sont liées à des caractéristiques morphologiques, biologiques et génétiques propres à chaque tumeur et imposent des prises en charge thérapeutique variées.

L'analyse moléculaire des TNP a permis, d'identifier un grand nombre de remaniements qui sous-tendent leur extrême variabilité évolutive. Parmi ces remaniements, l'amplification de l'oncogène **NMYC**, retrouvée dans environ **20 %** des TNP [6], qui est un facteur pronostique majeur, premier exemple d'un marqueur génique influençant directement le projet thérapeutique en oncologie pédiatrique. Ces tumeurs sont alors les premières tumeurs pour lesquelles la connaissance moléculaire a guidé la prise en charge thérapeutique.

L'identification des facteurs pronostiques cliniques, histologiques, biologiques et moléculaires a permis l'établissement d'une stratification des patients en groupes de risques thérapeutiques. Des protocoles associant la chimiothérapie à la chirurgie, à la radiothérapie voire à l'autogreffe de CSH ont été développés pour le traitement des formes les plus agressives.

Notre Etude est une étude rétrospective, descriptive, et analytique d'observation, menée au sein du Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique (LACP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) en collaboration avec le Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (CHOP), d'une série d'enfants atteints de TNP et pris en charge durant une période de 03 ans allant de janvier 2014 au janvier 2017 : (67 cas).

Elle a porté sur l'analyse des caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques avec la recherche de l'expression de l'oncogène **NMYC** par Immunohistochimie.

Les données sur l'évolution et la survie des patients sont enregistrées jusqu'à une date de point fixé en Mars 2018.

Notre travail vise comme objectifs :

Objectif Général :

Réunir les facteurs prédictifs de bonne réponse et les facteurs péjoratifs de mauvaise évolution et observer comment l'expression de l'oncogène **NMYC** à influencer l'évolution et l'attitude thérapeutique et ainsi évaluer son degré de corrélation au Pronostic.

Objectifs Spécifiques :

- Etudier le profil épidémioclinique, radiologique, thérapeutique et évolutif des tumeurs neuroblastiques périphériques.
- Etudier le profil anatomopathologique.
- Mesurer la survie globale et analyser les résultats pour déterminer les facteurs pronostiques du neuroblastome.

MATERIELS ET METHODES

II. MATERIELS ET METHODES

1. MATERIELS D'ETUDE

1.1. Patients d'étude

Notre population d'étude est représentée par tous les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans ; présentant une Tumeur Neuroblastique Périphérique confirmé par une investigation anatomopathologique, et pris en charge au Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (CHOP) durant la période allant du 1^{er} Janvier 2014 au 1^{er} Janvier 2017 (03 ans).

Critères d'inclusion :

- Âge au moment du diagnostic inférieur ou égal à 15 ans.
- Diagnostic posé entre le 1er Janvier 2014 et le 1er Janvier 2017.
- Prise en charge au CHOP.
- Confirmation histologique du diagnostic d'une TNP.

Critères de non inclusion :

Ils sont exclus de cette étude les :

- Enfants dépassant 15 ans.
- Enfants dont le diagnostic est évoqué cliniquement mais non confirmé par une étude anatomopathologique.

Un total de 67 patients atteints de TNP a été recruté durant notre période d'étude.

1.2. Prélèvements pour examen anatomopathologique

Les prélèvements représentaient soit des biopsies, des biopsies-exérèses, des cytoponctions ou des pièces opératoires.

Chaque prélèvement était accompagné d'un formulaire de demande d'examen histologique comprenant les données suivantes :

- Identité, âge et numéro d'entrée du patient ;
- Médecin et service prescripteurs ;
- Siège du prélèvement, Type du geste, Nature de la pièce, et le traitement reçu.

2. Méthodes d'étude

2.1. Collecte des données

Recueil des données au fur et à mesure à partir :

- Des comptes-rendus anatomopathologiques des biopsies diagnostiques ainsi que ceux des pièces opératoires.
- Des cahiers de suivi des patients.
- Des fiches de prescriptions médicales et fiches de traitement
- Des fiches de bilans et examens complémentaires.
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.

Pour chaque cas, deux fiches d'exploitation ont été utilisées :

2.1.1. Fiche d'exploitation standardisée pour les données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et du suivi (ANNEXE I)

Comprenait :

2.1.1.1. Données cliniques

Age, sexe, origine géographique, date de naissance, date de prise en charge, l'origine et type de couverture médicale, circonstances de découverte, siège de la tumeur et l'examen physique.

2.1.1.2. Données paracliniques

2.1.1.2.1. Radiologie

Radiographie standard, échographie, tomodensitométrie (TDM), imagerie par résonance magnétique (IRM), scintigraphie osseuse, scintigraphie à la MIBG.

2.1.1.2.2. Biologie

Numération Formule Sanguine (NFS), Ionogramme sanguin, Bilan d'hémostase, Bilan hépatique et rénal, catécholamines urinaires, Lactate déshydrogénase (LDH), Ferritine,

2.1.1.3. Groupes du risque

La notion de groupe de risque se base sur de nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques qui sont : l'âge, le stade **INSS**, l'amplification du MYCN, la ploïdie et l'histopronostic définissant trois groupes :

Stade 1	Tumeur localisée avec exérèse macroscopiquement complète avec ou sans résidu microscopique. Adénopathies ipsilatérales négatives ou complètement réséquées.
Stade 2 A	Tumeur localisé avec exérèse macroscopiquement incomplète. Adénopathies ipsilatérales négatives.
Stade 2 B	Tumeur localisée avec exérèse macroscopiquement complète ou incomplète. Adénopathies ipsilatérales non adhérentes positives.
Stade 3	Tumeur non résécable dépassant la ligne médiane avec ou sans envahissement ganglionnaire régional. Tumeur unilatérale avec adénopathies controlatérales positives ou tumeur médiane avec infiltration bilatérales ou ganglionnaire.
Stade 4	Métastases à distance : Os, moelle, foie, peau ou ganglionnaire à distance.
Stade 4s	Tumeur localisée stade I ou IIA avec dissémination localisée à la peau, foie, et/ou moelle osseuse chez un nourrisson de moins de 1 an.

Tableau 1 : Stade selon l'International Neuroblastoma Staging System. [227]

Faible Risque :

- Stade 1
- Stade 2A/2B sans amplification de NMYC et exérèse de plus de 50%.
- Stade 4S

Risque intermédiaire :

- Stade 2A/2B sans amplification de NMYC et exérèse de moins de 50%.

- Stade 3 sans amplification NMYC
- Stade 4 sans amplification NMYC, histologie défavorable et index DNA > 1

Haut risque :

- Stade 3, patients de plus de 18 mois, histologie défavorable.
- Stade 4, patients de plus de 18 mois.
- Stade 4, patients entre 12 mois et 18 mois avec histologie défavorable ou élévation de la ferritinémie ou élévation LDH, tout stade NMYC amplifié.

2.1.1.4. Données thérapeutiques

Le type du traitement instauré : Chimiothérapie : le moment de sa réalisation, et le protocole utilisé. Chirurgie : le recours ou non à une chirurgie, moment de sa réalisation, étendue de l'exérèse ; résection complète ou partielle. La greffe de cellules souches hématopoïétiques. Traitement d'entretien. Radiothérapie : la dose utilisé ; la zone irradiée.

2.1.1.5. Evolution

Précision du nombre de cas en rémission complète, rémission partielle, rechutes locale et générale, décès par la toxicité au traitement, décès par la maladie progressive, et des perdus de vue.

2.1.2. Fiche d'exploitation pour les données anatomopathologiques (ANNEXE II)

Sur laquelle nous nous sommes essentiellement intéressés :

- Identité du patient (Âge ; Sexe...)
- Caractéristiques du prélèvement (Numéro ; type du prélèvement ; lieu du prélèvement ...)
- Etude Anatomopathologique :
 - Etude morphologique (**ANNEXE III**) :
Macroscopie, microscopie (type histologique, degré de différenciation, Index de mitose-cariorrhexie, marges tumorales), ganglions lymphatiques régionaux
Présence de nécrose ou de calcifications...

- Etude Immunohistochimique (**ANNEXE IV**) :

Statut de l'oncogène NMYC, diagnostic différentiel probable et le panel Immunohistochimique utilisé...

Au terme de l'étude anatomopathologique chaque tumeur a été classée selon la classification INPC.

Catégories	Stroma	Sous-type
Neuroblastome	Pauvre	Indifférencié Peu différencié Différenciant
Ganglioneuroblastome	Composite, riche et pauvre	Mélangé Nodulaire
Ganglioneurome	Dominant	Murant Mature

Tableau 2 : Classification des Tumeurs Neuroblastiques Périphériques selon INPC [1]

- Histoire thérapeutique : Chimiothérapie préalable.
- Histopronostic : élaboré selon la classification INPC dite de Shimada

Âge	Histopronostic défavorable	Histopronostic favorable
≤ 18 mois	NBL indifférencié NBL peu différencié et MKI haut NBL différenciant et MKI haut	NBL peu différencié et MKI bas/intermédiaire NBL différenciant et MKI bas/intermédiaire Ganglioneuroblastome mélangé Ganglioneurome
18 mois– 5 ans	NBL indifférencié NBL peu différencié NBL différenciant et MKI intermédiaire/haut	NBL différenciant et MKI bas Ganglioneuroblastome mélangé Ganglioneurome
≥ 5 ans	NBL indifférencié NBL peu différencié NBL différenciant	Ganglioneuroblastome mélangé Ganglioneurome

Tableau 3 : classification INPC dite de SHIMADA [2]

2.2. Etude statistique

Les données recueillies ont été consignées sur les fiches d'exploitations ci-dessus et ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique en utilisant le logiciel Microsoft office Excel 2007, ainsi que le logiciel SPSS version 13.0.0.

Les corrélations entre les différents facteurs sont appréciées par le test exact de Fisher ou Khi-deux.

La survie globale a été calculée par la méthode de Kaplan et Meier. Le délai considéré était celui entre la date de prise en charge et la date de survenue d'un décès, les rémissions et les perdus de vue ont été censurés à la date des dernières nouvelles. La comparaison des courbes de survies a été réalisée par le Test de Log Rank ou Test de comparaison de l'égalité des distributions de survie. L'étude des facteurs influençant la survie a été réalisée par la régression logistique de cox.

2.3. Ethique

La confidentialité des données était respectée tout au long de notre étude.

RESULTATS

III. RESULTATS

1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1.1. Fréquence

Durant la période d'étude, le Centre d'hémo-oncologie pédiatrique de Rabat a admis 67 nouveaux cas d'enfants atteints d'une TNP, et sont répartis en :

Année	Nombre de cas TNP	Pourcentages
2014	18	26,86 %
2015	26	38,81 %
2016	23	34,33 %
Total (3 ans)	67	100,00 %

Tableau 4 : Fréquence des patients selon leur année d'admission.

Durant notre période d'étude, le Centre d'oncologie pédiatrique a admis 829 nouveaux cas de cancers. Ainsi, la fréquence des TNP par rapport au nombre total des cancers est estimée à **8,08 %**. Cette fréquence est répartie chaque année en :

Année	Nombre de cas TNP	Nombre de nouveaux cas de cancers	Pourcentage
2014	18	275	6,54 %
2015	26	276	9,42 %
2016	23	278	8,27 %
Total (3 ans)	67	829	8,08 %

Tableau 5 : Fréquence du neuroblastome par rapport aux autres cancers pédiatriques selon les années.

1.2. Âge des patients

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 21 jours et 10 ans, avec une médiane de 26 [14-57] mois.

La majorité des patients (44,8 %) a été diagnostiquée entre 18 mois et 5 ans :

- 24 patients ont un âge ≤ 18 mois, soit 35,8% des cas.
- 30 patients ont un âge entre 18 mois et 5 ans, soit 44,8% des cas.
- 13 patients ont un âge ≥ 5 ans, soit 19,4% des cas.

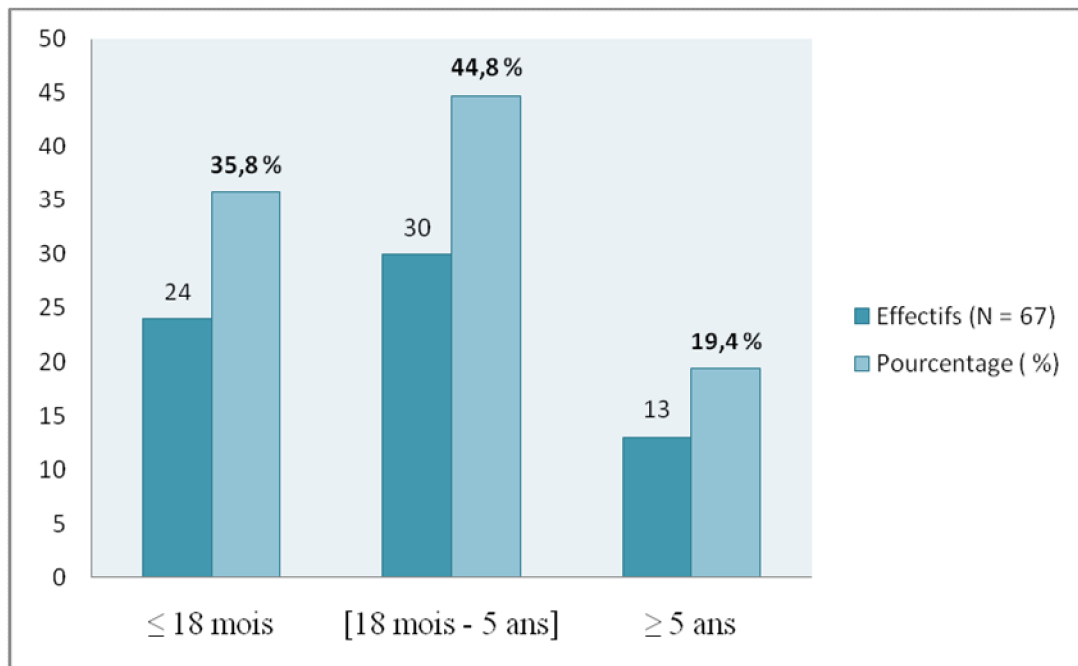


Figure 1 : Répartition des patients selon l'âge au diagnostic du neuroblastome.

1.3. Sexe des patients

Les patients de notre série sont répartis en 32 filles, soit 47,8 % des cas, et 35 garçons, soit 52,2 % des cas. Le sexe ratio (G/F) est de 1,09.

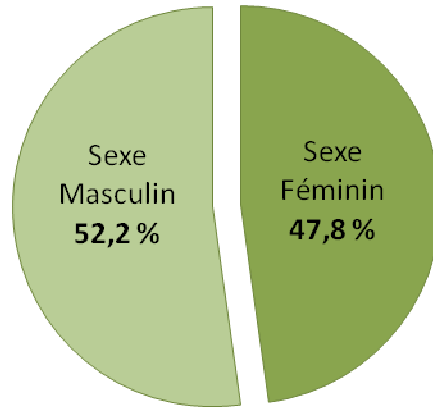


Figure 2 : Répartition des patients atteints de neuroblastome selon le sexe.

1.4. Origine géographique des patients

Dans notre série, 55 enfants sont issus du milieu urbain, soit 82,1% des cas, et 12 enfants sont issus du milieu rural, soit 17,9 % des cas.

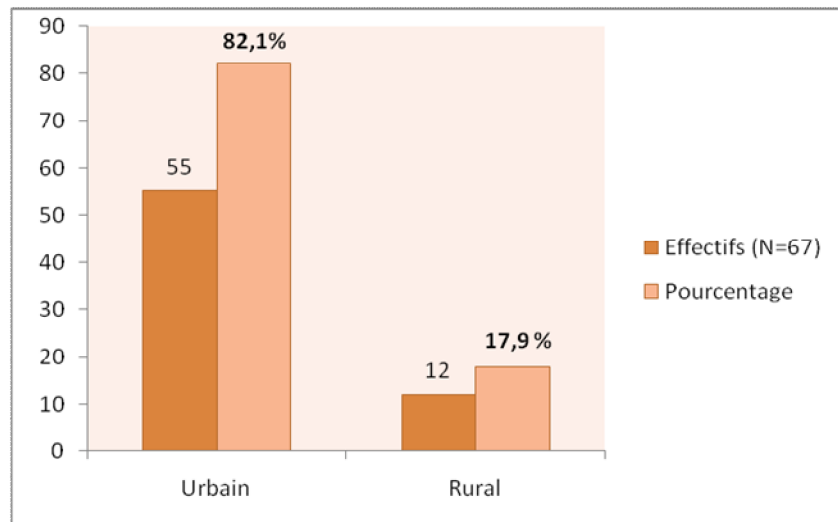


Figure 3 : Répartition des neuroblastomes selon le milieu rural et urbain.

L'origine des patients est variable, dominé essentiellement par la région de Rabat et du Nord-est, répartie comme suit :

- Neuf patients sont originaires de Salé, soit 13,43% des cas.
- Sept patients sont originaires de Tanger, soit 10,45% des cas.
- Six patients sont originaires de Tétouan, soit 8,96% des cas.
- Quatre patients sont originaires de Sidi Kacem, soit 5,97% des cas.
- Trois patients sont originaires de Kénitra, également de Nador et d'Oujda soit 4,48% des cas.
- Deux patients sont originaires d'Agadir également de Ben Slimane, Bouznika, Fès, Jerada, Larache, et de Meknès, soit 2,99% des cas.
- Un patient est originaire d'Al Hoceima, également de Bejaâd, Chaoun, Dakhla, Er-Rachidia, Khemissat, Ksar Iakbir, Marrakech, Mauritanie, Mdiq, Moulay Bouselham, Rabat, Séfrou, Sidi Slimane, Tamesna et de Taza soit 1,49% des cas.

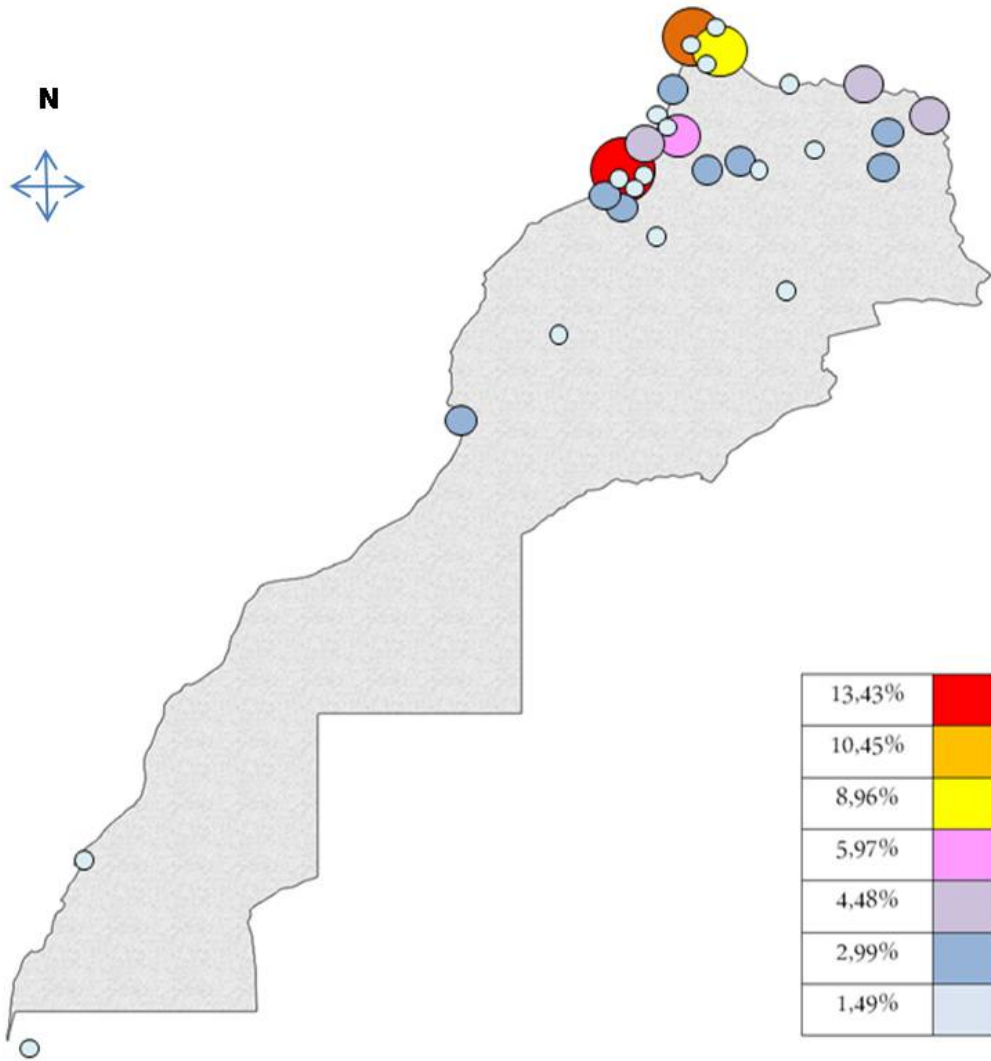


Figure 4 : Répartition des patients selon leur origine géographique.

1.5. Couverture sociale

Dans notre série,

- 4 patients sont non mutualistes, soit 56,71% des cas :
 - 3 patients, soit 4,48 % sont indigents ;
 - 1 patient, soit 1,49 % est payant
- 34 patients, soit 50,75% des cas, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED » ;
- 29 patients sont Mutualistes, soit 43,28% des cas :
 - 13 patients, soit 19,40 % des cas, sont couverts par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS) ;
 - 9 patients, soit 13,43% des cas, sont couverts par la Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) ;
 - 5 patients, soit 7,46 % des cas, sont couverts par une assurance privée (AXA assurance) ;
 - 2 patients, soit 2,99 % des cas, sont couverts par la mutuelle des forces armées royales (FAR) ;

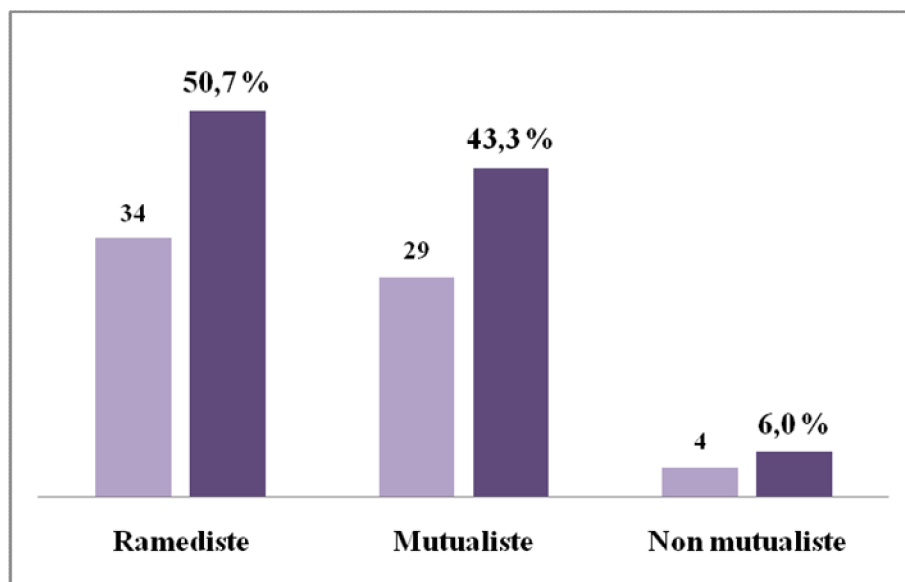


Figure 5 : Répartition des patients selon l'accès aux soins.

2. DONNEES CLINIQUES

2.1. Durée d'évolution avant le diagnostic

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec le neuroblastome et l'admission a varié entre 1 jour et 1 an, avec une médiane de 30 [20-60] jours.

2.2. Circonstances de découverte

Dans notre expérience, les circonstances de découverte du neuroblastome ont varié de la simple découverte fortuite à des tableaux et syndromes plus graves, Ces circonstances de découverte sont dominées par l'installation d'une **distension abdominale (48 %)**.

Symptômes	Effectifs	Pourcentage %
Distension abdominale	32	47,76 %
douleur	15	22,39 %
Fièvre	20	29,85%
Pâleur	21	23,88%
Perte de poids	16	31,34%

Tableau 6 : signes fonctionnels fréquents dans notre série.

2.3. Données de l'examen physique

Les données de l'examen physique objectivent fréquemment la masse abdominale (**50.7%**) et permettent d'attacher un groupement syndromique aux différents signes cliniques :

- **Masse Abdominale**

34 patients ont présenté une masse abdominale au moment du diagnostic, soit 50,7 % et dont le siège est variable, dominé par l'hypochondre gauche 40%.

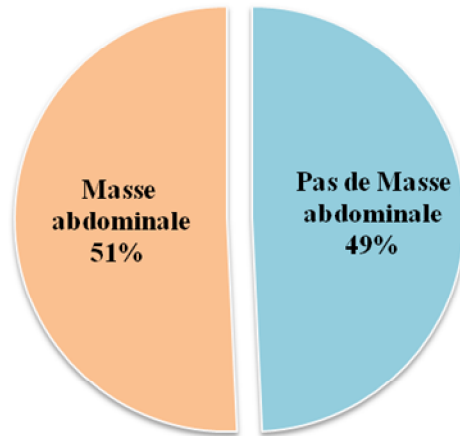


Figure 6 : Fréquence de la masse abdominale au moment du diagnostic

- **Syndrome de Pepper**

2 patients ont présenté un Syndrome de Pepper au moment du diagnostic, soit 3% des cas.



Figure 7 : Fréquence du Syndrome de Pepper au moment du diagnostic

- **Syndrome de Hutchinson**

9 patients ont présenté un Syndrome de Hutchinson au moment du diagnostic, soit 13,4 % des cas.

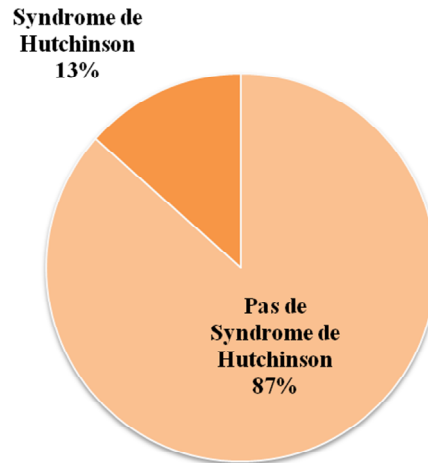


Figure 8 : Fréquence du Syndrome de Hutchinson au moment du diagnostic.

- **Syndrome de compression médullaire**

7 patients ont présenté un Syndrome de compression médullaire au moment du diagnostic, soit 10% des cas.

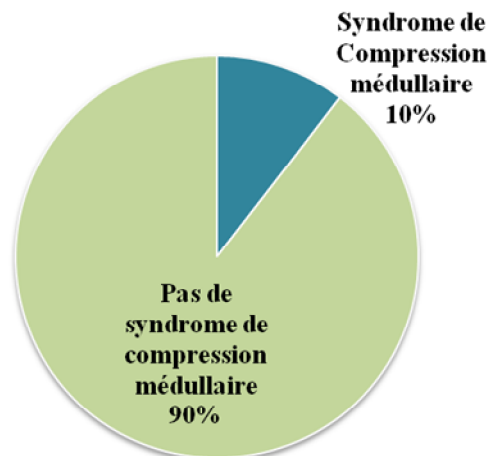


Figure 9 : Fréquence du Syndrome de compression médullaire au moment du diagnostic.

3. DONNEES PARACLINIQUES

3.1. Données biologiques

3.1.1. Catécholamines urinaires

Le dosage des catécholamines urinaires a été réalisé chez 22 patients, soit 32,8 % des patients ; il est positif dans 13 cas, soit 19,4 % des patients ; et négatif dans 9 cas, soit 13,4 % des patients.

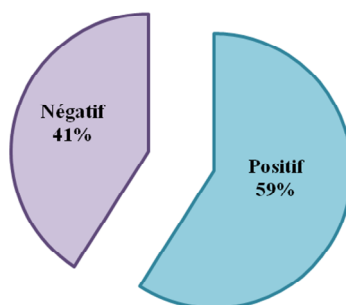


Figure 10 : Répartition des résultats des catécholamines urinaires au moment du diagnostic du neuroblastome.

3.1.2. Lactate déshydrogénase et Ferritine

L'analyse de LDH réalisé chez 62 patients, soit 92,53 %. Revenus positives chez 61 cas, soit 91 %. Son taux au moment du diagnostic a varié entre 89 UI/l et 6 296 UI/l avec une médiane de 751 [416,25 ; 1 759,25] UI/l.

Ainsi que l'analyse de la ferritine a été appréciée chez 60 patients soit, 89,55 %, avec un résultat positif chez 41 patients, soit 61,19 %. Son taux au moment du diagnostic a varié entre 20 ng/ml et 6 119 ng/ml avec une médiane de 246,15 [93,52 ; 646,00] ng/ml.

Variable	Médiane [Q25-Q75]
LDH (UI/l)	751 [416,25-1 759,25]
Ferritine (ng/ml)	246,15 [93,52-646,00]

Tableau 7 : le descriptif du taux de LDH et de Ferritine au moment du diagnostic

3.2. Données radiologiques

3.2.1. Imagerie des TNP

Selon la localisation initiale de la tumeur et les signes d'appels cliniques, les examens radiologiques suivant ont été réalisés :

3.2.1.1. Echographie

56 cas ont bénéficiés d'une échographie, soit **90.3 %**, les principales caractéristiques échographiques sont réparties comme suit :

Echostructure	Echogène	5	8.9%
	Hétérogène	37	66.1 %
Englobement vasculaire	Présent	32	57.1 %
Calcifications	Présent	15	26.7 %
Limites	Régulières	26	46.4 %
	Irrégulières	20	35.7 %

Tableau 8 : caractéristiques échographiques des TNP.

3.2.1.2. TDM

61 cas ont bénéficiés d'une TDM, soit **98.3 %**, les principales caractéristiques scannographiques sont réparties comme suit :

Densité tissulaire	55	90.1 %
Rehaussement hétérogène après Inj de PDC	52	85.2 %
Calcifications	35	57.3 %
Nécrose tissulaire	28	45.9 %

Tableau 9 : caractéristiques scannographiques des TNP.

3.2.1.3. Scintigraphie à la MIBG

44 cas ont bénéficié d'une scintigraphie à la MIBG, soit **70.9 %**, permettant de détecter des anomalies chez **30** cas, soit **68.1 %**.

3.2.1.4. Scintigraphie osseuse au Tc 99

25 cas ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse au tc 99, **soit 40.3 %**, objectivant des anomalies chez **18** cas, soit **72 %**.

3.2.1.5. Radiographies standards

52 Radiographie du thorax, soit **83.8 %** ; anormale chez 8 cas soit 15%.

30 Radiographie du squelette, soit **48.3 %** ; anormale chez 21 cas soit 70 %.

3.2.1.6. IRM

2 cas ont bénéficié d'une **IRM** au moment du diagnostic, **soit 3.2 %**

3.2.2. Localisation

La localisation de la tumeur primitive au moment du diagnostic est dominée par la localisation Abdominale, et répartie comme suit :

- 5 Cervical, soit 7,46 %
- 3 Cervico-thoracique, soit 4,48 %
- 4 Thoracique, soit 5,97 %
- 1 Thoraco-abdominal, soit 1,49 %
- 51 Abdominal, soit 76,12 %
- 3 Pelvien, soit 4,48 %

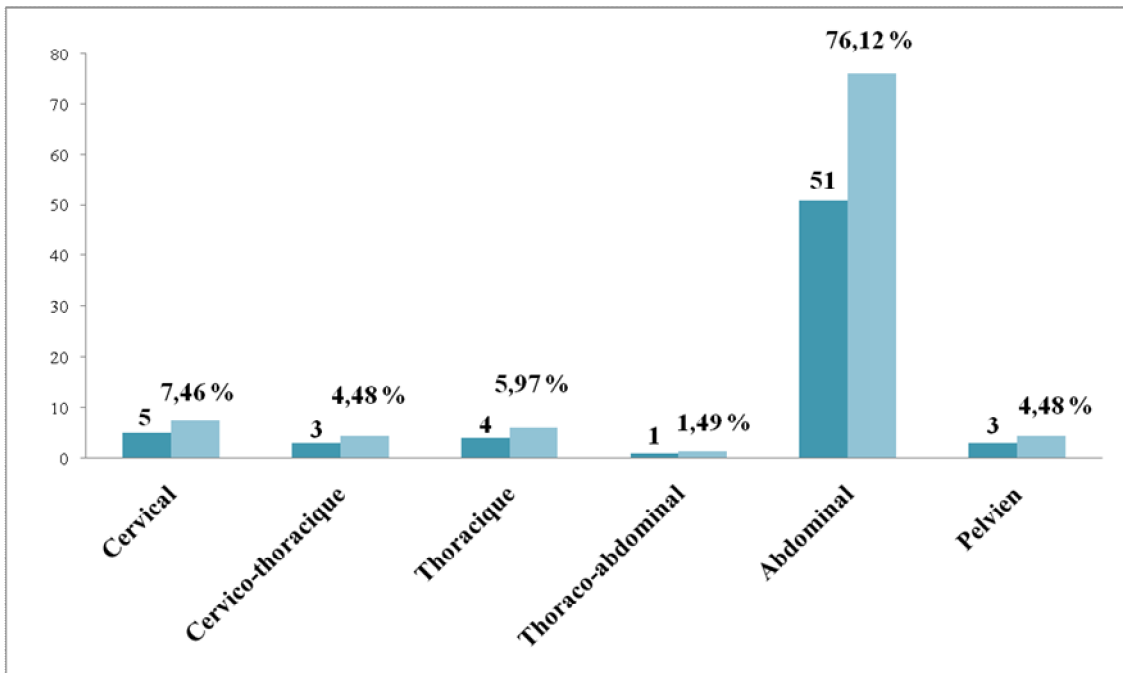


Figure 11 : Répartition de la localisation radiologique des TNP.

Dans les localisations abdominales on retrouve :

- 20 Surrénalien Gauche, soit 39,22 %
- 13 Surrénalien Droit, soit 25,49 %
- 2 Surrénalien Bilatéral, soit 3,92 %
- 2 Latéro-vertébral Gauche, soit 3,92 %
- 2 Latéro-vertébral Droit, soit 3,92 %
- 12 Prévertébral médian, soit 23,53 %

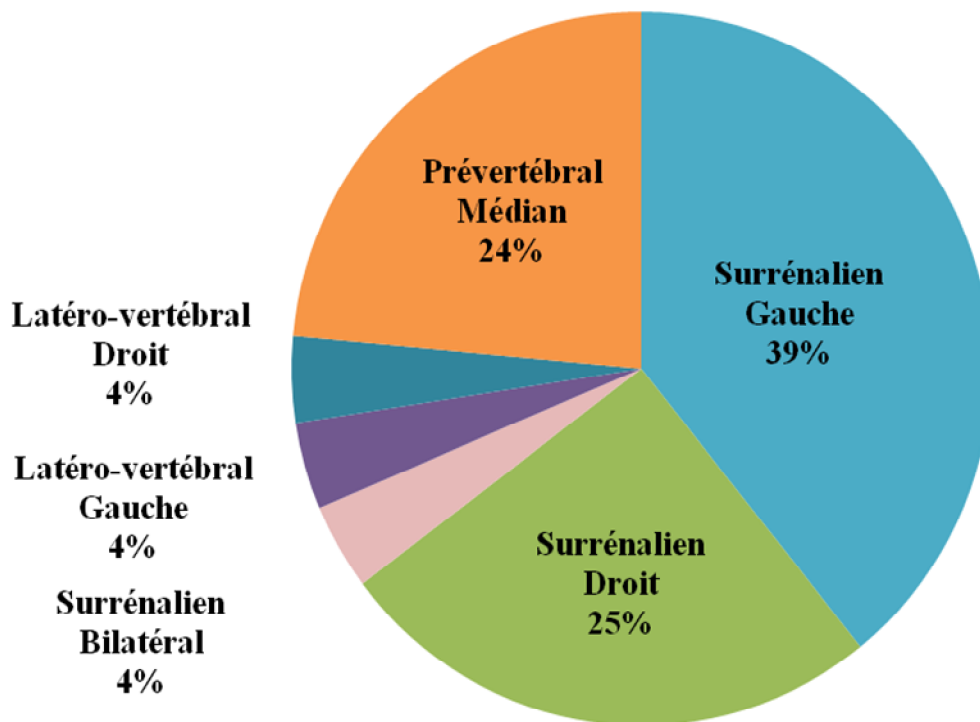


Figure 12 : Répartition des localisations abdominales des TNP.

4 cas ont présenté une extension endocanalaire ou tumeur neuroblastique dite « en sablier », soit **5,97 %** et cela au niveau de tous les étages :

- 1 Au niveau Abdominal
- 1 Au niveau Cervico-thoracique
- 1 Au niveau Thoracique
- 1 Au niveau Pelvien

3.2.3. Mensurations

Le volume tumoral initial est estimé à l'aide du scanner ou de l'échographie les trois axes de la tumeur sont mesurés et un Volume en est élaboré.

Dans notre série ce Volume a connu des variations allant de 9 mm^3 à $7,02 \times 10^6 \text{ mm}^3$ avec une médiane de $0,44 \times 10^6$ [$0,09 \times 10^6$ - $1,31 \times 10^6$] mm^3 .

3.3. Données du bilan d'extension

Au terme du bilan d'extension diagnostique qui comporte :

- Radiographie pulmonaire face et profil
- Echographie abdominale
- Médullogramme * 2
- BOM * 2
- Radiographie du squelette
- Scintigraphie au MIBG
- Scintigraphie osseuse au Tc99 si scintigraphie au MIBG non significative.

Une Evaluation de l'extension tumorale est réalisée chez 65 patients, 2 patients ont décédé avant bilan d'extension. Le Neuroblastome au moment du diagnostic est :

Métastatique à distance chez 38 patients, soit **58,4 %** des cas, Les métastases ont été réparties comme suit :

- **MO** : 31 cas soit 47,7%
- **OS** : 31 cas soit 47,7%
- **Foie** : 5 cas soit 7,7%
- **Poumon** : 5 cas soit 7,7 %
- **Orbite** : 2 cas soit 3,1 %
- **Cerveau** : 1 cas soit 1,5%
- **Parties molles** : 1 cas soit 1,5%

Extension locorégionale chez 8 patients soit **12,3 %** des cas ;

- **Ganglions lymphatiques régionaux** : 8 cas soit 12,3%
- **Rein homolatéral** : 4 cas soit 6,2%

Non métastatique chez 19 patients soit **29,2 %** des cas ;

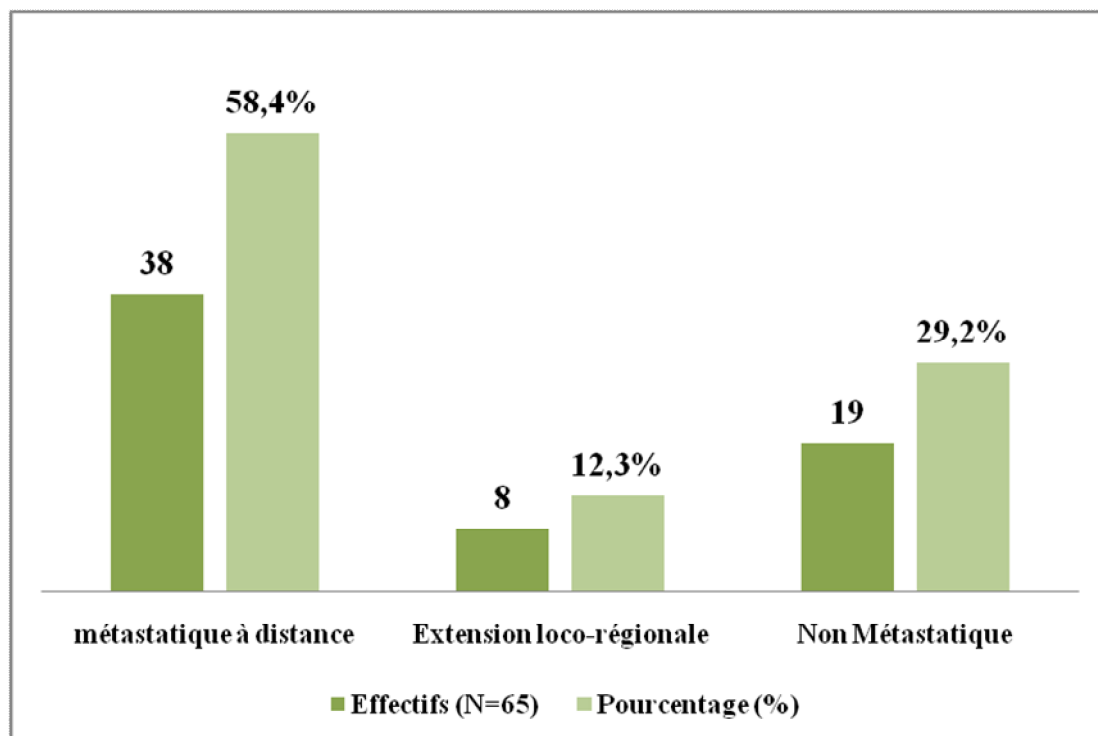


Figure 13 : Répartition de l'extension locorégionale et à distance du neuroblastome au moment du diagnostic

4. DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES

Le diagnostic de certitude du Neuroblastome repose sur l'examen histologique du matériel anatomopathologique, notre matériel est composé de 58 biopsies, 50 pièces opératoires dont 4 pièces examinées avant traitement et 5 Biopsies ostéo-médullaire.

- **58** cas ont bénéficiés d'un diagnostic sur biopsie tumorale, soit 86,56 %.
- **5** cas ont bénéficiés d'un diagnostic sur BOM, soit 7,46 %.
- **4** cas ont bénéficiés d'un diagnostic sur pièce d'exérèse chirurgicale avant traitement, attitude « Chirurgie première », soit 5,97 %.

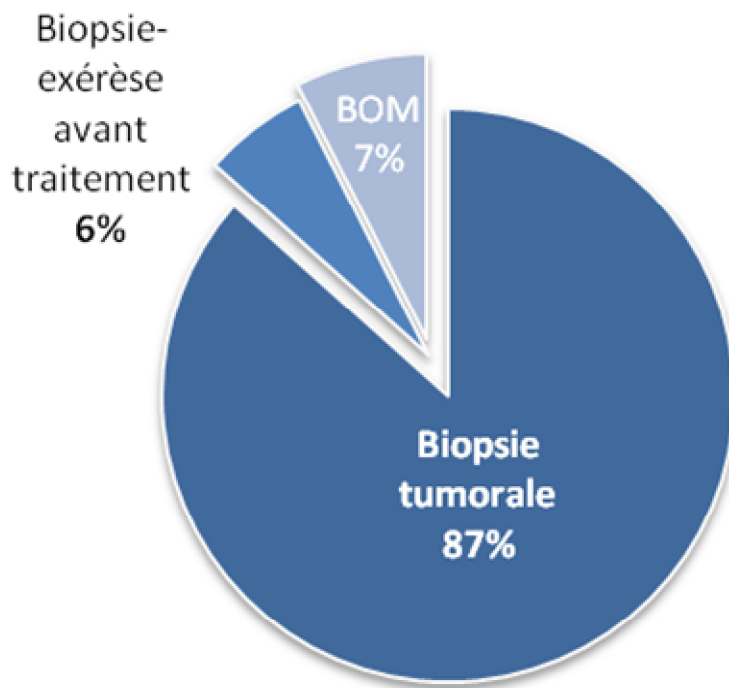


Figure 14 : Modalités du diagnostic histologique du Neuroblastome selon le matériel anatomopathologique.

4.1. Biopsie de la tumeur

4.1.1. Type du prélèvement

58 patients ont bénéficié d'un diagnostic sur biopsie de la tumeur, soit **86.56 %** répartie comme suit :

- 32 Scannoguidées, soit 55.17 % ;
- 18 Echoguidées, soit 31.03 % ;
- 5 Cytoponctions, soit 8.62 % ;
- 3 Biopsie chirurgicale, soit 5.17 % ;

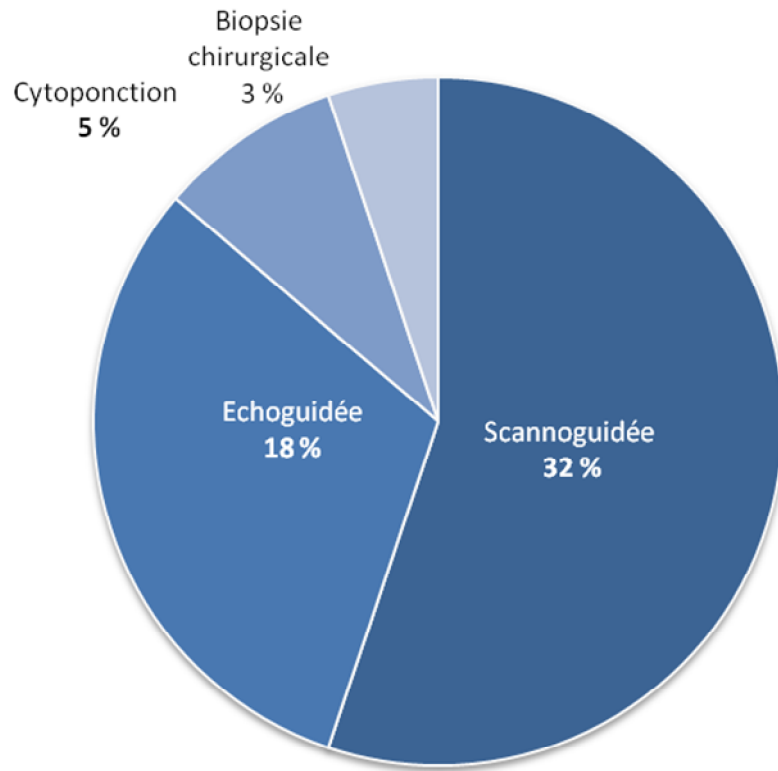


Figure 15 : Répartition des prélèvements selon les gestes pratiqués.

4.1.2. Lieu du prélèvement

La localisation des prélèvements de la tumeur primitive au moment du diagnostic du neuroblastome est majoritairement surrenalienne/tissu surrenalien, soit **54,7 %** des cas, suivie par la localisation paravertébrale, soit **15,6 %**, puis par la localisation rétro-péritonéale/non surrenalienne, soit **12,5%**, puis par la localisation cervicale, soit **9,4 %** et enfin par la localisation thoracique, soit **7,8 %**.

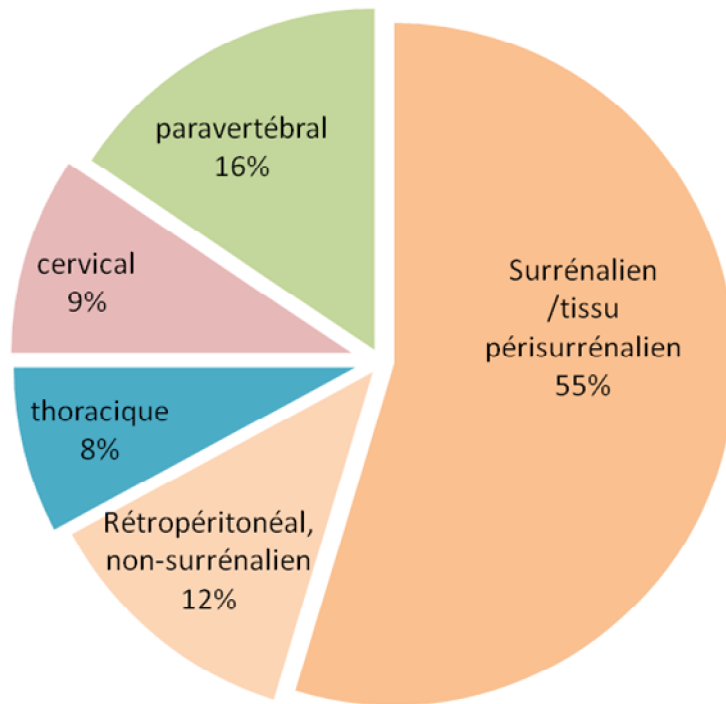


Figure 16 : Répartition du lieu de prélèvement de la tumeur primitive.

4.1.3. Etude Microscopique

Le type histologique retrouvé chez nos patients : était réparti comme suit :

Type histologique	degré de différenciation	Cas (%)
Neuroblastome 55 (94.8 %)	Peu différencié	35 (60.34 %)
	Indifférencié	12 (20.68 %)
	En voie de différenciation	8 (8.62 %)
Ganglioneuroblastome		2 (3.44 %)
Ganglioneurome		1 (1.72 %)

Tableau 10 : Répartition des différents aspects histologiques des biopsies de la tumeur.

4.1.3.1. Evaluation du MKI

L'évaluation du MKI (l'Index de Mitose et de Cariorrhexie) a été étudié sur 52 lames, soit 89.65 %, les résultats, dominés par un MKI bas 58 %, sont répartis comme suit :

MKI	Nombre de lames (%)
Bas	34 (58 %)
Intermédiaire	7 (12 %)
Haut	11 (18 %)

Tableau 11 : Répartition du MKI des biopsies de la tumeur

Dans 7 cas, soit 12 % l'appréciation du MKI n'a pas été effectuée vu l'exigüité du prélèvement.

4.1.3.2. Histopronostic

En analysant le type histologique, degré de différenciation, MKI et selon l'âge de l'enfant, Un Histopronostic est élaboré selon INPC.

Histopronostic	Effectifs (%)
Défavorable	45 (77,58 %)
Favorable	13 (22,41 %)

Tableau 12 : Répartition des biopsies selon l'Histopronostic

4.1.4. Etude Immunohistochimique

L'Immunohistochimie a été réalisé sur **28** cas, soit **48,27 %** pour une meilleure confirmation du diagnostic du neuroblastome et dans tous les cas, soit **100 %**, l'Immunohistochimie était en faveur du neuroblastome.

➤ Expression Immunohistochimique du NMYC

Pour une meilleure stratification du grade Histopronostic un complémentaire NMYC a été effectué avec succès sur 40 lames soit, soit **68,96 %**, dont :

- 25 Négatif, soit 62,5 %
- 15 Positif, soit 37,5%

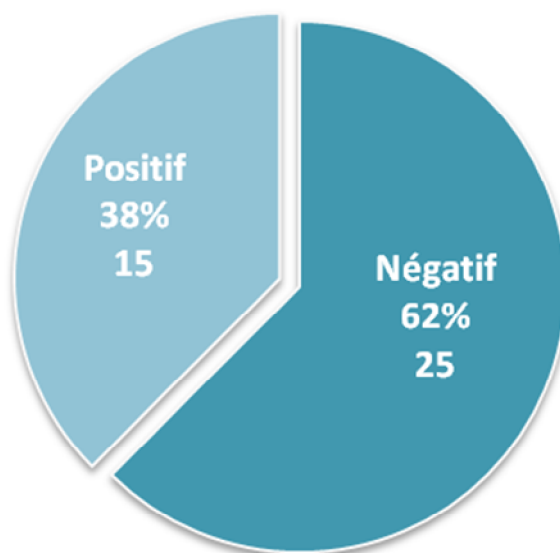


Figure 17 : Répartition de l'expression du NMYC au niveau des biopsies.

Et sur 18 lames, soit 31,03 % la recherche de l'expression du NMYC n'a pas pu être réalisée vu l'exigüité du prélèvement.

4.2. Pièce opératoire

50 patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale, donc 50 pièces opératoires ont été étudiées.

4.2.1. Etude Macroscopique

- Taille et poids

La taille a connu des variations allant de 0,8x0,4 cm à 14x10x9 cm. avec une moyenne de 6,8 cm de grand axe et le poids a varié de 3 g à 580 g et une moyenne de 107,7 grammes.

- Aspect macroscopique

· Pour les Pièces d'exérèse reçues avant chimiothérapie

Aspect d'une tumeur rouge violacé, sphérique, ayant une surface multi nodulaire, et des remaniements nécrotico-hémorragiques, bien limitée ou enrobant les gros vaisseaux. A la coupe 3 masses avaient un aspect blanchâtre lobulé avec remaniements hémorragiques. 1 masse d'allure kystique parvenue fermée, et à son ouverture issue d'un liquide brunâtre hémorragique avec aspect nécrotique.

· Pour les Pièces d'exérèse reçues après chimiothérapie

Plusieurs aspects macroscopiques ont pu être décrit la tumeur est souvent réduite à une masse fibreuse +/- calcifiée dans la plupart des cas il s'agit d'une tumeur friable hémorragique ayant à la coupe un Aspect blanc grisâtre (15 cas), Aspect blanc jaunâtre : (10 cas), Aspect hétérogène avec alternance de zone jaunâtre, grisâtre et blanchâtre : (3 cas), Aspect blanc grisâtre avec en périphérie une zone blanchâtre : (8 cas), Aspect nécrosé, calcifié, fibrosé : (12 cas)....

4.2.2. Etude Microscopique

En pratique on distingue les résections avant traitement (chimiothérapie) à visée diagnostic et Histopronostic, et les résections après traitement afin d'évaluer la réponse au traitement.

- 4 patients ont bénéficié d'un diagnostic sur biopsie-exérèse avant traitement, attitude « Chirurgie première », soit 5,97 %.

Âge	Type histo.	Degré de diff.	MKI	Histopronostic	NMYC
18 mois	NBL	En voie de différenciation	bas	Favorable	-
4 ans	NBL	Peu différencié	bas	Défavorable	Négatif
14 mois	NBL	Peu différencié	bas	Favorable	Négatif
9 mois	NBL	Peu différencié	bas	Favorable	Négatif

Tableau 13: Données histologiques des patients ayant une chirurgie première

- **46 pièces opératoires après chimiothérapie** ont été réséquées, soit **68,65 %** des patients ont eu une résection après chimiothérapie.

La tumeur apparaît sous différents aspects histologiques marqué par le Neuroblastome représentant **67.39 %**.

Type Histologique	Degré de différenciation	N = 46 (%)
Neuroblastome 31 (67.39 %)	Indifférencié	5 (10.86 %)
	Peu différencié	10 (21.73 %)
	En voie de différenciation	16 (34.77 %)
Ganglioneuroblastome Nodulaire classique ; La Composante neuroblastique correspond à un Neuroblastome :	Indifférencié (1 cas)	4 (8.69 %)
	Peu différencié (2 cas)	
	En voie de différenciation (1 cas)	
Ganglioneuroblastome Intermixed		7 (15.21 %)
Ganglioneurome Mature		2 (4.34 %)
Fibrose nécrose et remaniements post-chimiothérapie sans tumeurs vivaces		2 (4.34 %)

Tableau 14 : Résultats histologiques des pièces opératoire

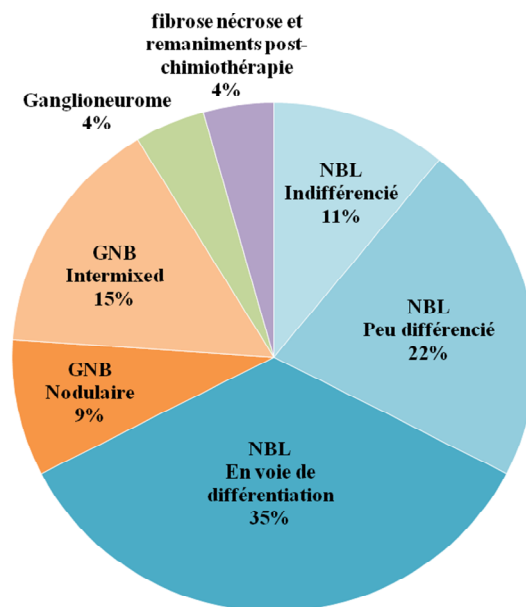


Figure 18 : Répartition des différentes formes histologiques des pièces opératoires.

4.2.3. Etude Immunohistochimique

L'étude Immunohistochimique a été réalisée pour les cas indifférenciés (6 cas). Et était en faveur du neuroblastome dans tous les cas.

4.2.4. Type de résection

Dans notre série la résection chirurgicale était dans :

- 44 pièces dites complètes (RC), soit 88 %.
- 4 pièces dites partielles (RP), soit 8 %.
- sur 2 pièces ; soit 4%, il s'agissait d'une simple biopsie du reliquat post-chimiothérapie.

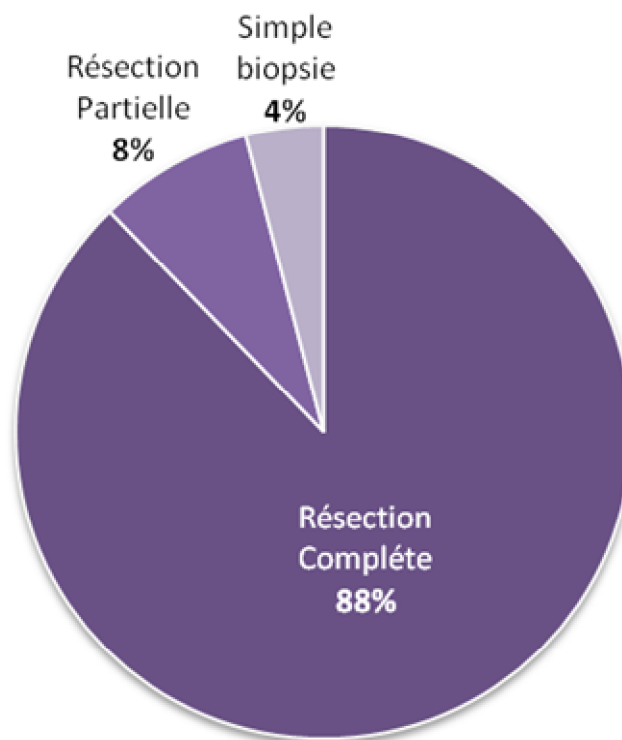


Figure 19 : Répartition des pièces opératoires selon le type d'exérèse chirurgicale.

4.2.5. Marges chirurgicales

L'analyse des marges chirurgicales a pu être étudiée sur 38 pièces opératoires (pièce parvenue non fragmentée), soit 76% du total des pièces reçues, les marges chirurgicales tumorales sont les plus dominantes avec un taux de **42,1%**.

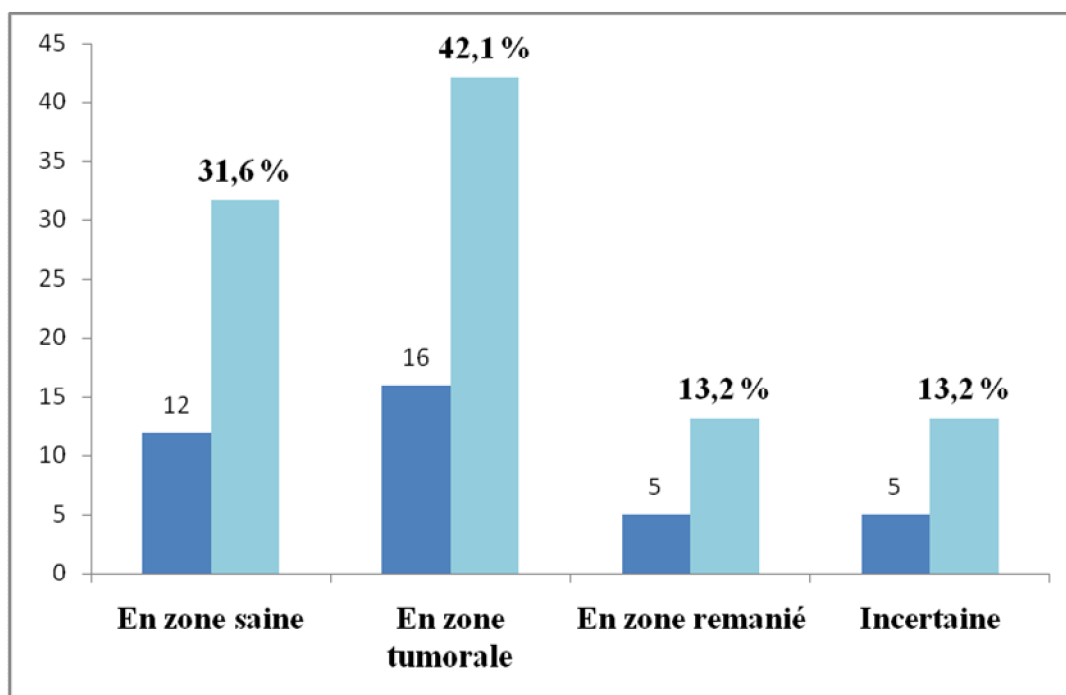


Figure 20 : Répartition de l'analyse des marges chirurgicales

4.2.6. Les remaniements post chimiothérapie

4.2.6.1. La Nécrose Tumorale

Le pourcentage de la nécrose tumorale a connu des variations allant de 10% à 99% avec une moyenne de 59.33 % et un écart type de 35.47%.

4.2.6.2. Maturation en ganlioneurome

Dans notre série, la maturation après chimiothérapie a intéressée 11 cas, soit **23.91 %**.

4.2.6.3. Réaction Inflammatoire histiocytaire spumeuse

Dans notre série, la réaction inflammatoire histiocytaire spumeuse est souvent associée aux remaniements fibro-nécrotiques et retrouvée dans 42 cas, soit 84 % des cas.

4.2.7. Ganglions lymphatiques et graisse péritonéale

Analyse de l'extension locorégionale a été appréciée sur 28 pièces soit 56%,

21 objectivant un envahissement locorégionale, soit 75% et 7 indemne, soit 25%.

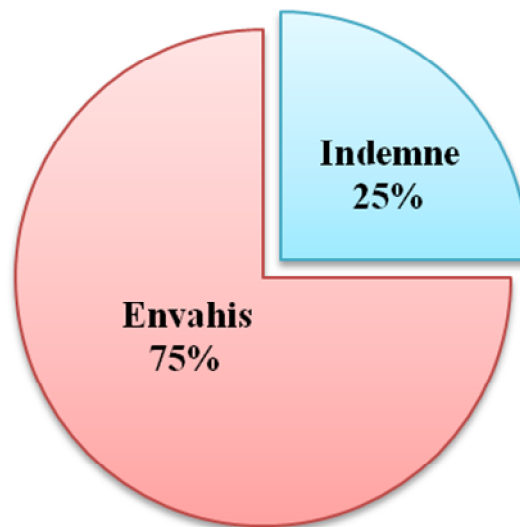


Figure 21 : Extension aux Ganglions lymphatiques régionaux et graisse péritonéale

4.3. Biopsie Ostéomédullaire

4.3.1. Etude microscopique

Dans le cadre d'une découverte fortuite, 5 patients ont bénéficié d'un diagnostic à travers un Médullogramme complété par une BOM, soit **7,46 %**.

- Les types histologiques retrouvés sont comme suit ;
- 4/5 Neuroblastome Indifférencié
- 1/5 Neuroblastome peu différencié

4.3.2. Etude Immunohistochimique

Un marquage Immunohistochimique a été effectué pour confirmation histologique et été en faveur du neuroblastome avec un marquage diffus et positif à la Synaptophysine et la Chromogranine.

5. GROUPES DE RISQUE

- 47 patients sont traités comme Haut risque, soit 74.6 %
- 15 patients sont traités comme Risque Intermédiaire, soit 23.8 %
- 1 patient est traité comme Faible risque, soit 1.6 %
-

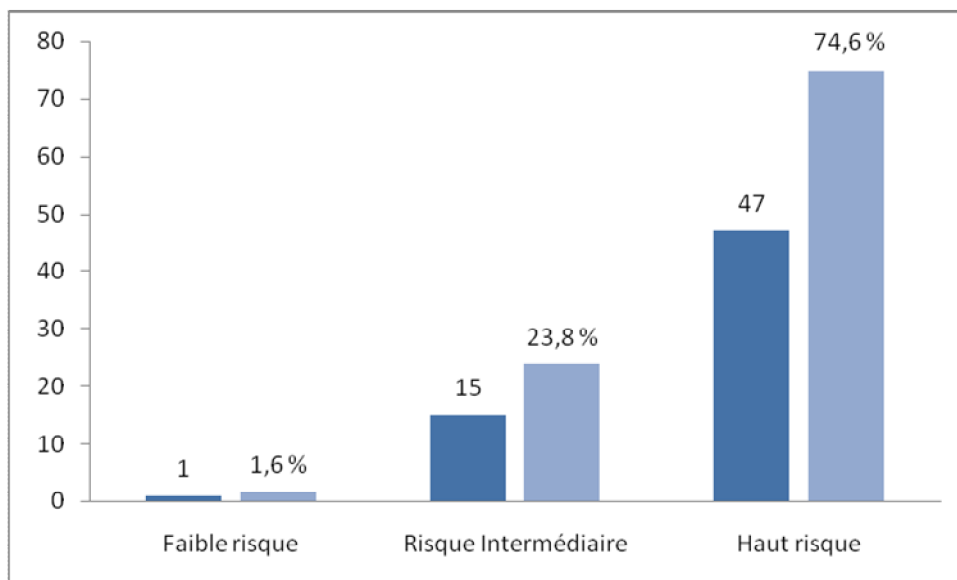


Figure 22 : Répartition des patients selon leur groupe de risque thérapeutique

6. TRAITEMENT

6.1. Chimiothérapie d'induction

52 patients ont reçu une chimiothérapie d'induction selon leur groupe de risque, soit **77.61%**. 43 ont reçu une chimiothérapie comme Haut risque, soit 93,47 % et 9 ont reçu une chimiothérapie comme Risque intermédiaire, soit 19,56 %.

6.2. Evaluation post-chimiothérapie

En post-chimiothérapie la régression du volume tumorale a connu des variations allant de 0% à 100% avec une moyenne de 54.38 % et un Ecart Type de 31.78 %.

Dans 3 cas, soit 7%, il y a eu une progression du volume tumorale.

6.3. Chirurgie

Dans notre série, 50 patients ont eu recours à la chirurgie soit 74,62 %, dans 4 cas avant toute chimiothérapie et dans 46 cas après chimiothérapie d'induction.

- 2 patients décédés avant bilan.
- 3 patients décédés au cours de la chimiothérapie d'induction
- 4 patients ont eu une régression totale de la masse tumorale après chimiothérapie d'induction et par conséquent la chirurgie n'est pas indiquée.
- 8 patients ont été récusés de la chirurgie à cause de la localisation tumorale qui est inopérable : 7 cas, ou du mauvais état général du patient : 1 cas.

Dans 3 cas, il y a eu recours à une chirurgie deuxième comme traitement de rattrapage après rechute locale.

6.4. Chimiothérapie de consolidation

46 patients ont reçu une chimiothérapie de consolidation, soit 68.65 %.

6.5. Chimiothérapie Haute Dose et Greffe de CSH

19 patients ont nécessité une Chimiothérapie Haute Dose avec Greffe de CSH, soit 28.35 %.

6.6. Radiothérapie

14 patients ont nécessité un complément thérapeutique par radiothérapie externe, soit 20.89 % ; 1 patient été refusé à cause du mauvais état général.

La dose administrée variait entre 14,4 et 36 Gy. La dose moyenne était de 26,3 Gy.

Territoire irradié	Nombre de cas
Loge rénale	5
Rachis	4
Thorax	3
Crâne	1

Tableau 15 : Localisation de la radiothérapie dans les TNP.

6.7. Traitement de la maladie résiduelle par l'Acide Rétinoïque

14 patients étaient sous traitement par l'Acide Rétinoïque dans le cadre du contrôle de la maladie résiduelle, soit 20.89 %.

7. EVOLUTION

7.1. Vivants

36 patients étaient vivants à la fin de notre étude, soit **53.73 %**

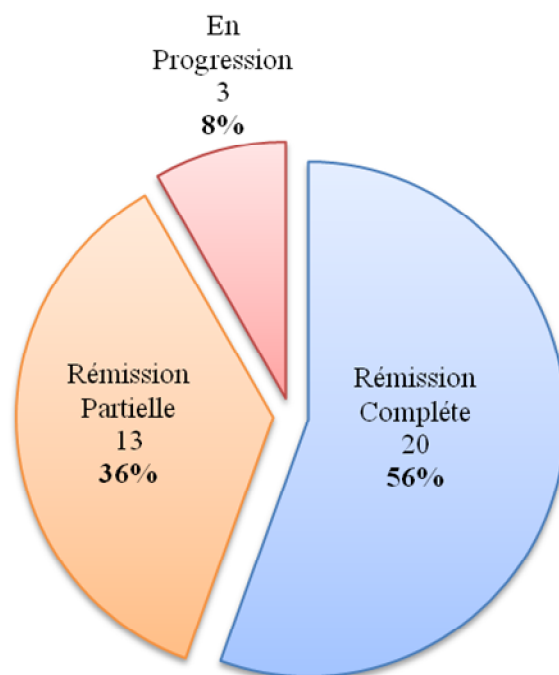


Figure 23 : Répartition des vivants

7.2. Rechutes

20 Rechutes sont enregistrées durant l'évolution des patients, soit **29.85%**

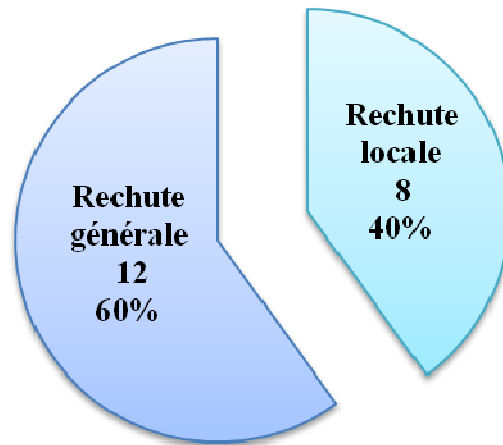


Figure 24 : Répartition des rechutes

7.3. Décès

- 29 décès survenus, soit 43.28 %

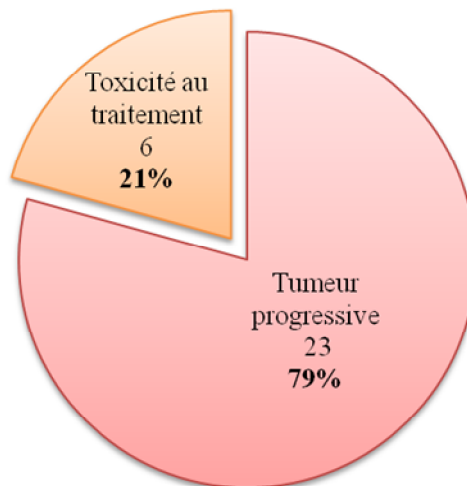


Figure 25 : Répartition des décès

7.4. Perdus de vue

2 patients perdus de vue, soit **2,98 %** ; dans 1 cas après chirurgie et dans un cas après fin du traitement de consolidation.

8. ETUDE CORRELATIONNELLE

8.1. Répartition de l'histopronostic corrélé aux groupes de risque

HISTO-PRONOSTIC	Groupe de risque			Total
	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque	
Favorable	1 (5,9 %)	12 (70,6 %)	4 (23,5 %)	17
Défavorable	0 (0 %)	3 (6,5 %)	43 (93,5 %)	46
Total	1	15	47	63

$p = 0.0000001$

8.2. Répartition de l'histopronostic corrélé à l'âge

HISTOPRONOSTIC	Âge			Total
	≤ 18 mois	18 mois -5 ans	≥ 5 ans	
Favorable	14 (82,4%)	2 (11,8 %)	1 (5,9 %)	17
Défavorable	10 (20,0 %)	28 (56,0 %)	12 (24,0 %)	50
Total	24	30	13	67

$p = 0.000021$

8.3. Répartition du MKI corrélé au NMYC

NMYC	MKI			Total
	Bas	Intermédiaire	Haut	
Négatif	20 (87,0 %)	2 (8,7 %)	1 (4,3 %)	23
Positif	6 (40,0 %)	4 (26,7 %)	5 (33,3 %)	15
Total	26	6	6	38

$p = 0.007$

8.4. Répartition des groupes de risques corrélés au NMYC

NMYC	Groupe de risque			Total
	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque	
Négatif	-	10 (41,7 %)	14 (58,3 %)	24
Positif	-	1 (7,7 %)	12 (92,3 %)	13
Total	-	11	26	37

p = 0.057

8.5. Répartition des groupes de risques corrélés au MKI

MKI	Groupes de risque			Total
	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque	
Bas	-	12 (37,5 %)	20 (62,5 %)	32
Intermédiaire	-	0 (0 %)	5 (100 %)	5
Haut	-	0 (0 %)	11 (100%)	11
Total	-	12	36	48

p = 0.018

9. ANALYSE DE SURVIE

9.1. Estimation de la survie globale

Estimation de la fonction de survie par la méthode de Kaplan Meier

La médiane de survie est de 18 mois avec un intervalle de confiance à 95% de [15,545-20,455] mois.

La survie globale à 12 mois (1 an) était de 64,5%.

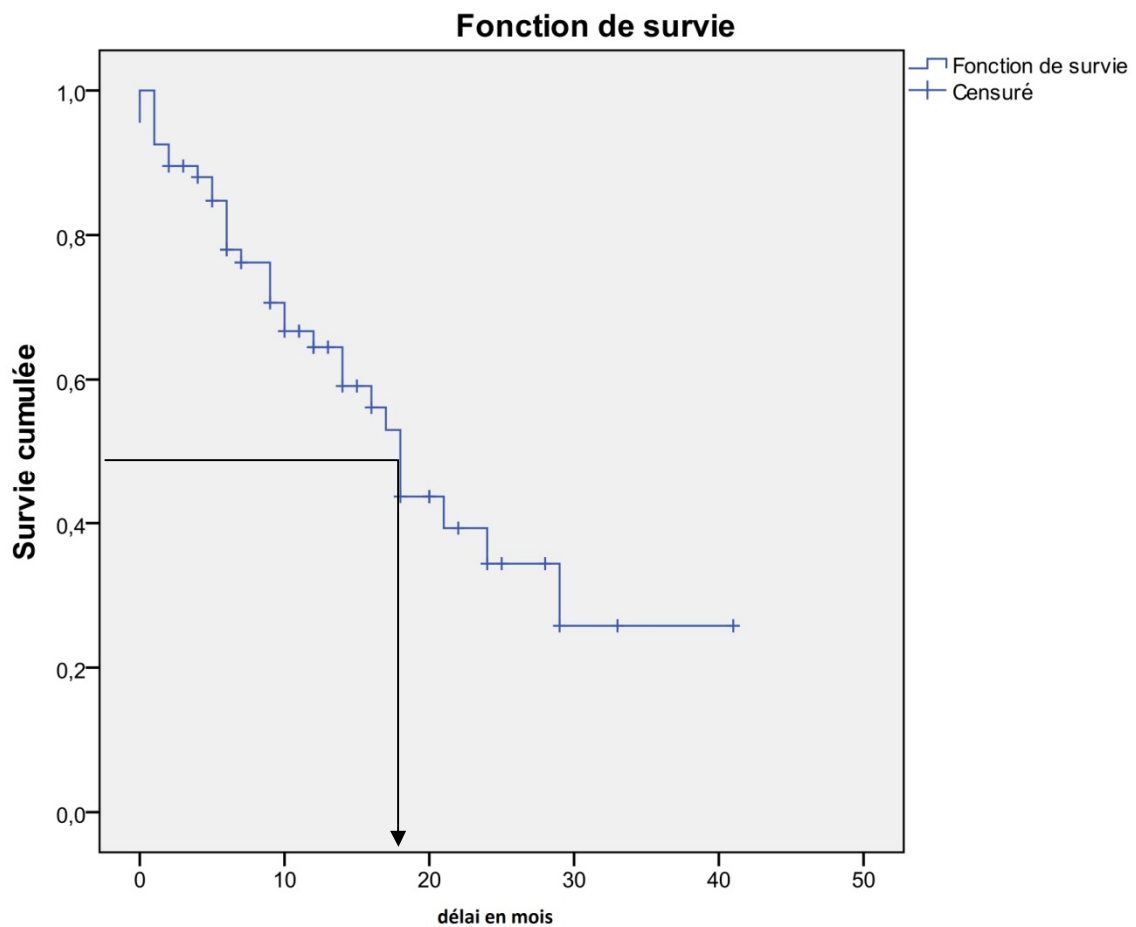


Figure 26 : La courbe de survie globale - estimation de survivants en fonction du temps.

9.2. Comparaison des courbes de survies

Le test de Log Rank / Test de comparaison de l'égalité des distributions de survie.

Le tableau suivant récapitule les données de l'analyse des courbes de survie.

Variable	Médiane (mois)	IC à 95%	P value
Âge	18.00	[15,545-20,455]	0,198
≤ 18 mois	14.00	-	
[18 mois - 5 ans]	16.00	[8,610-23,390]	
≥ 5 ans	29.00	-	
MKI	18.00	[15,266-20,734]	0,030
Bas		-	
Intermédiaire	12.00	[5,740-18,260]	
Haut	14.00	[2,613-25,387]	
NMYC	18,00	[15,621-20,379]	0,182
Négatif	18,00	-	
Positif	14,00	[7,017-20,983]	
Histopronostic	18,00	[15,585-20,415]	0,112
Favorable		-	
Défavorable	17,00	[13,767-20,233]	
Groupes de Risque			0,010
Faible	-		
Intermédiaire	-		
Haut	16,00		

9.2.1. L'âge

La survie à **12 mois** (1 an) était de **56.8 %** chez les enfants de groupe d'âge ≤ 18 mois (n=11), alors qu'elle est de **61.3 %** dans la tranche d'âge [18 mois-5 ans] (n= 16), et elle est de **82.1 %** chez les enfants de groupe d'âge ≥ 5 ans (n=4).

Il n'y avait pas de différence de survie de façon statistiquement significative entre les trois groupes d'âge (P = 0.198).

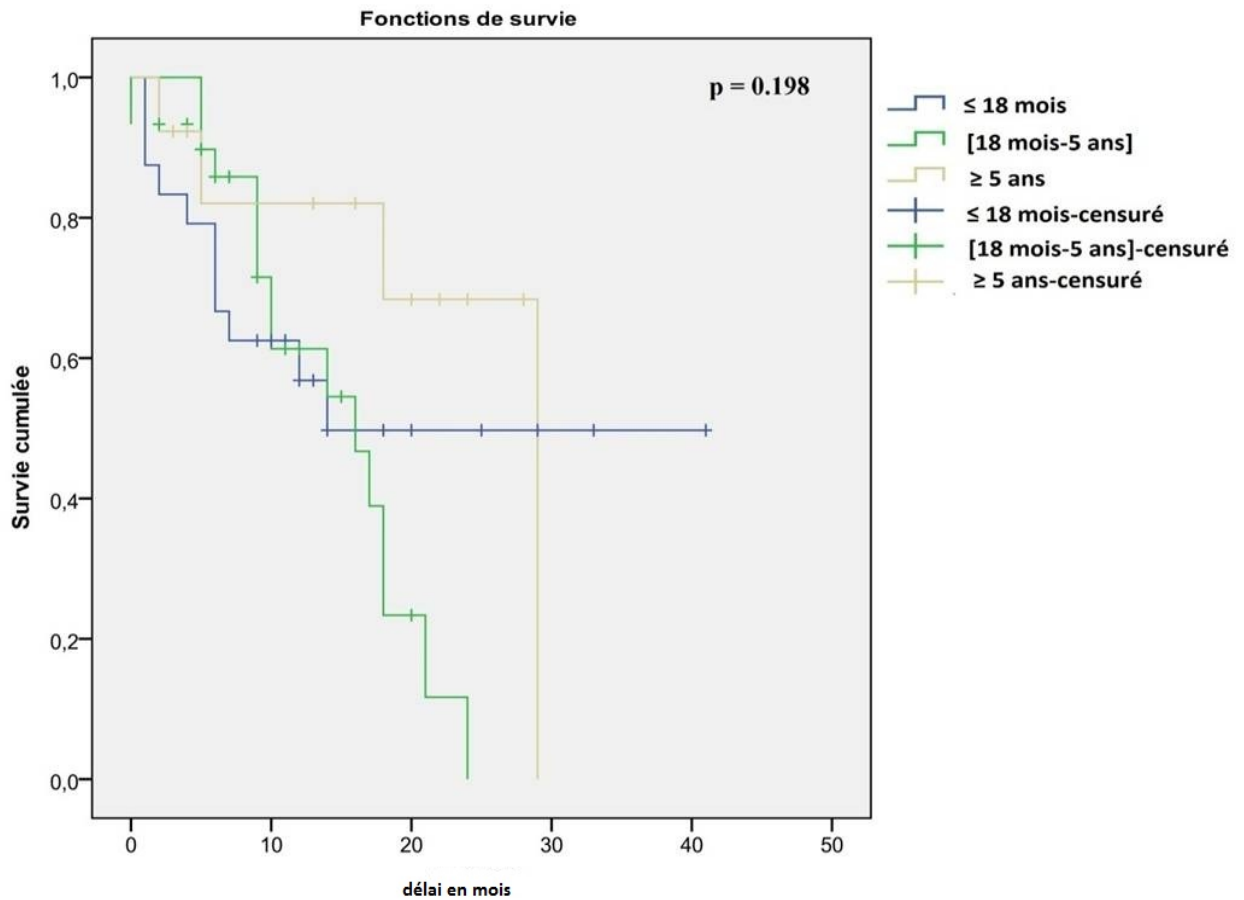


Figure 27 : taux de survie globale des patients en fonction de l'âge

9.2.2. MKI- Index de Mitose et de Cariorrhexie.

La survie à 12 mois (1 an) était de 78.8 % chez les patients dont le MKI est bas (n=34), et elle est de 41.7 % chez les patients avec un MKI intermédiaire (n=7), et elle est de 60% chez les patients avec un MKI haut (n=11).

Il y avait une différence de survie de façon statistiquement significative entre les trois groupes (P = 0.030).

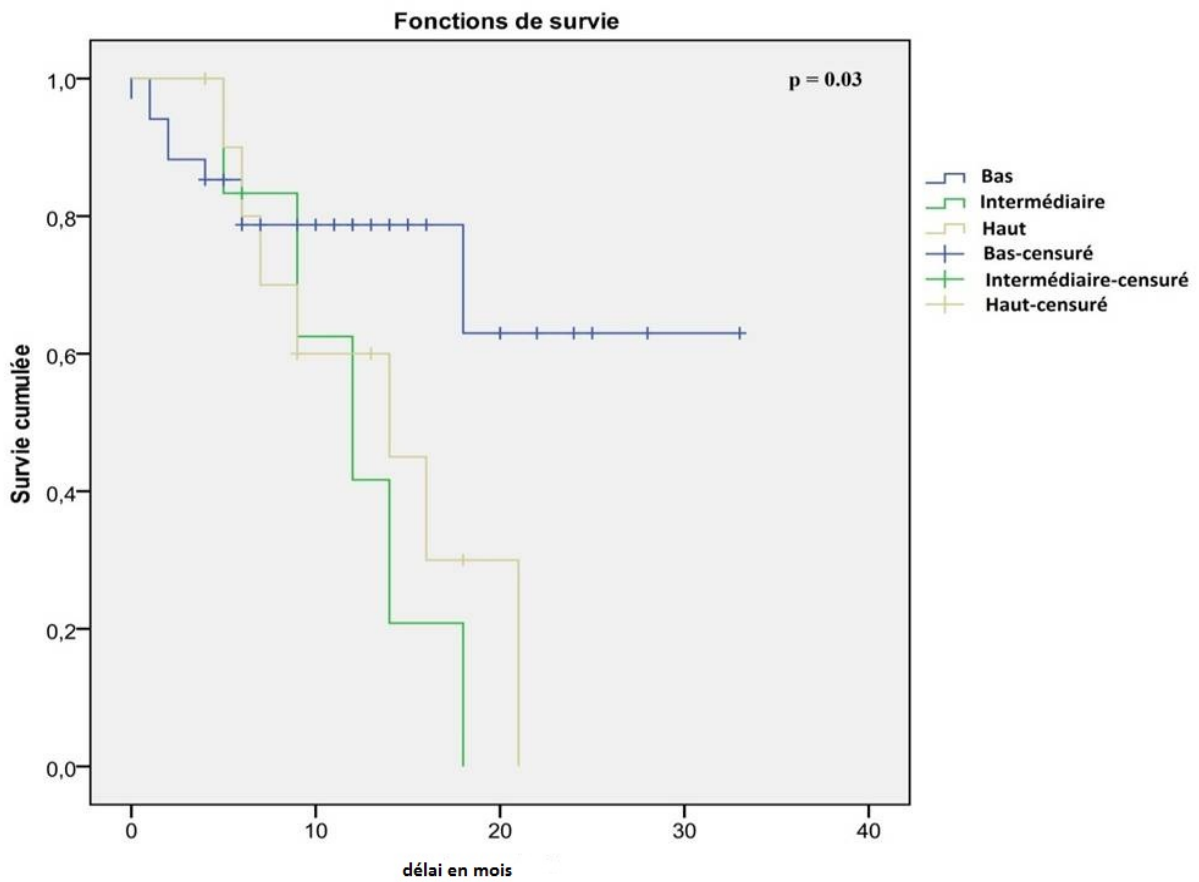


Figure 28 : Taux de survie globale des patients en fonction du MKI

9.2.3. NMYC

La survie à 12 mois (1 an), était de 81.6 % chez les patients avec un NMYC négatif (n=25), et elle est de 53.1 % chez les patients avec NMYC positif (n=15).

Il n'y avait pas de différence de survie de façon statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.182).

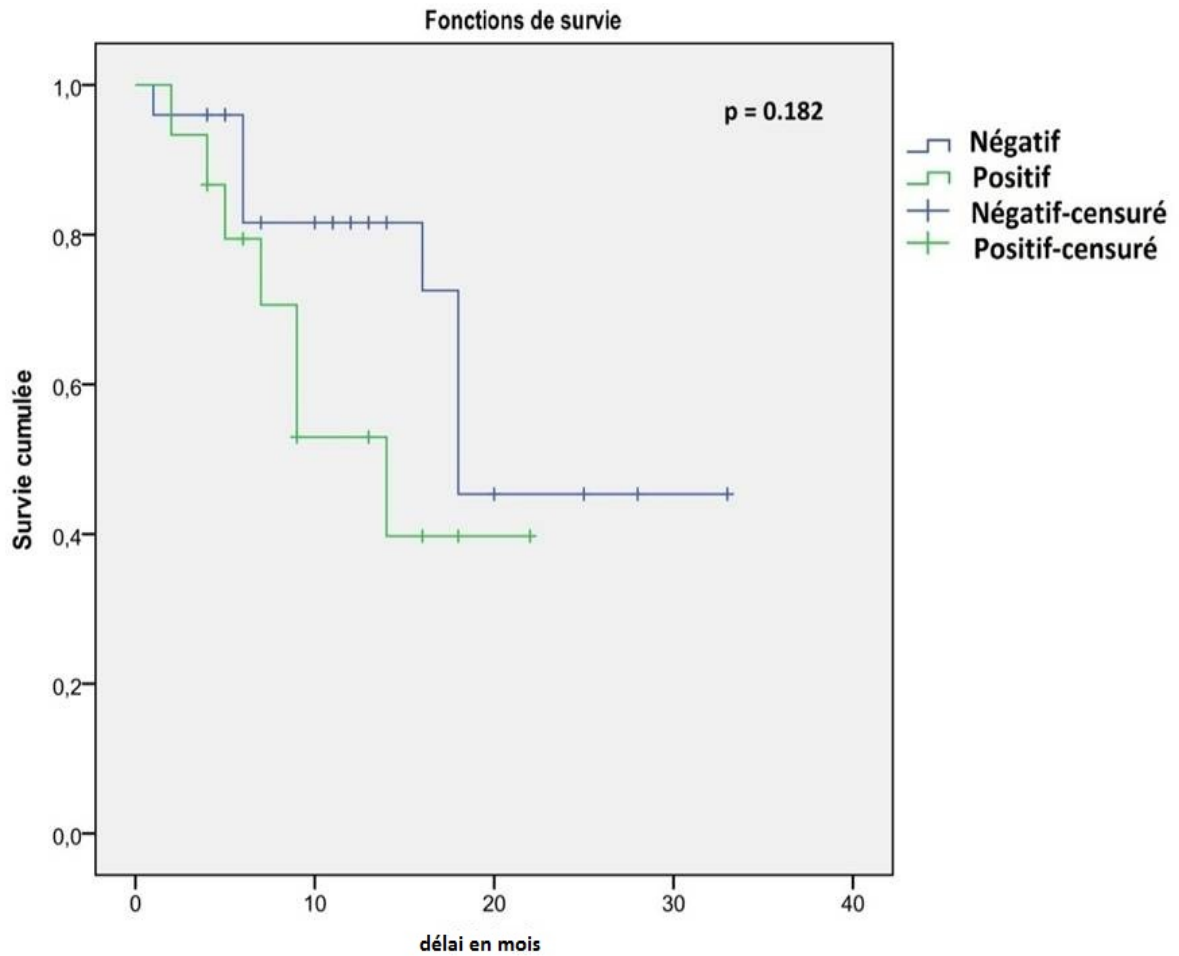


Figure 29 : Taux de survie globale en fonction du NMYC

9.2.4. Histopronostic

La survie à 12 mois (1 an), était de 69.5 % chez les patients ayant un histopronostic favorable (n=50), et elle était de 63.1 % chez les patients avec un histopronostic défavorable (n=17).

Il n'y avait pas de différence de survie statistiquement significative entre les deux groupes (p=0.112).

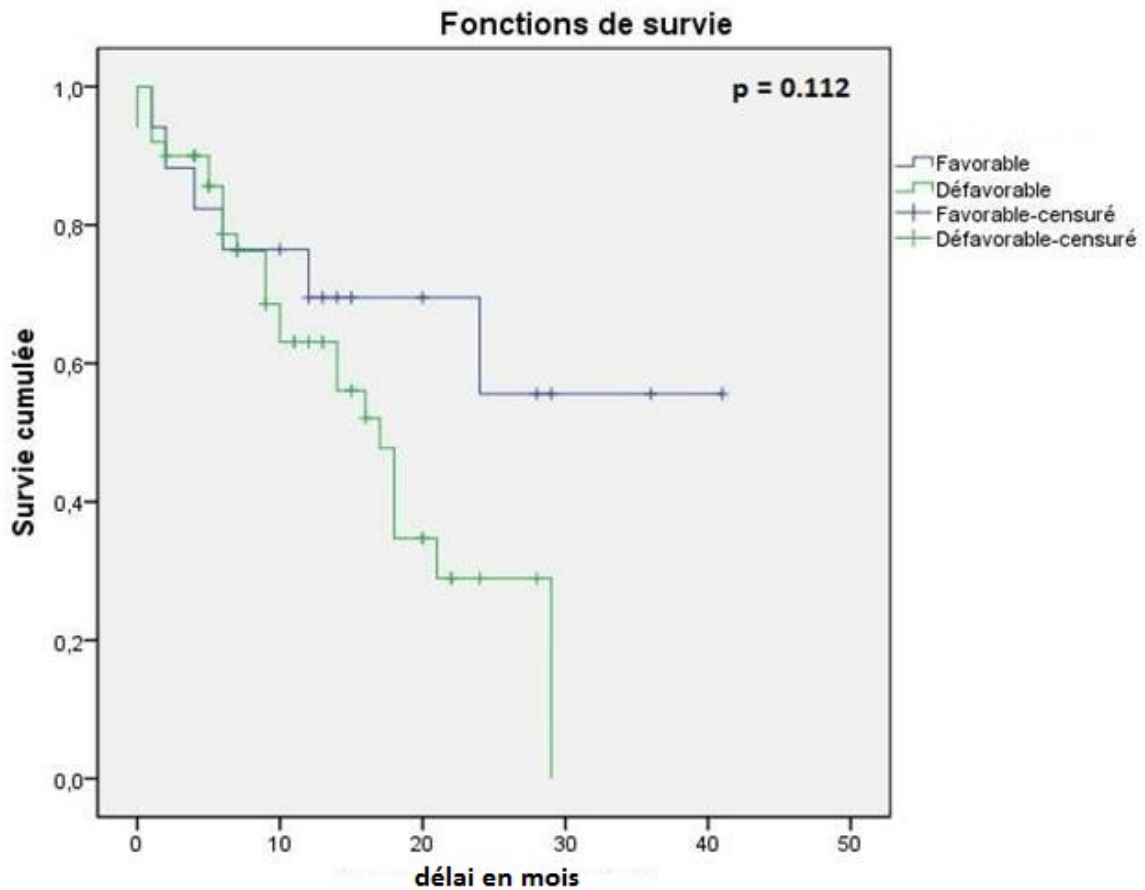


Figure 30 : taux de survie globale en fonction de l'histopronostic

9.2.5. Groupes de risques

La survie à 12 mois (1 an), était de **100 %** chez les patients de faible risque (n=1), de **86.2 %** chez les patients de risque intermédiaire (n=15), et de **59.6 %** chez les patients de haut risque (n=45).

Il y avait une différence de survie statistiquement significative entre les trois groupes de risque (p=0.010).

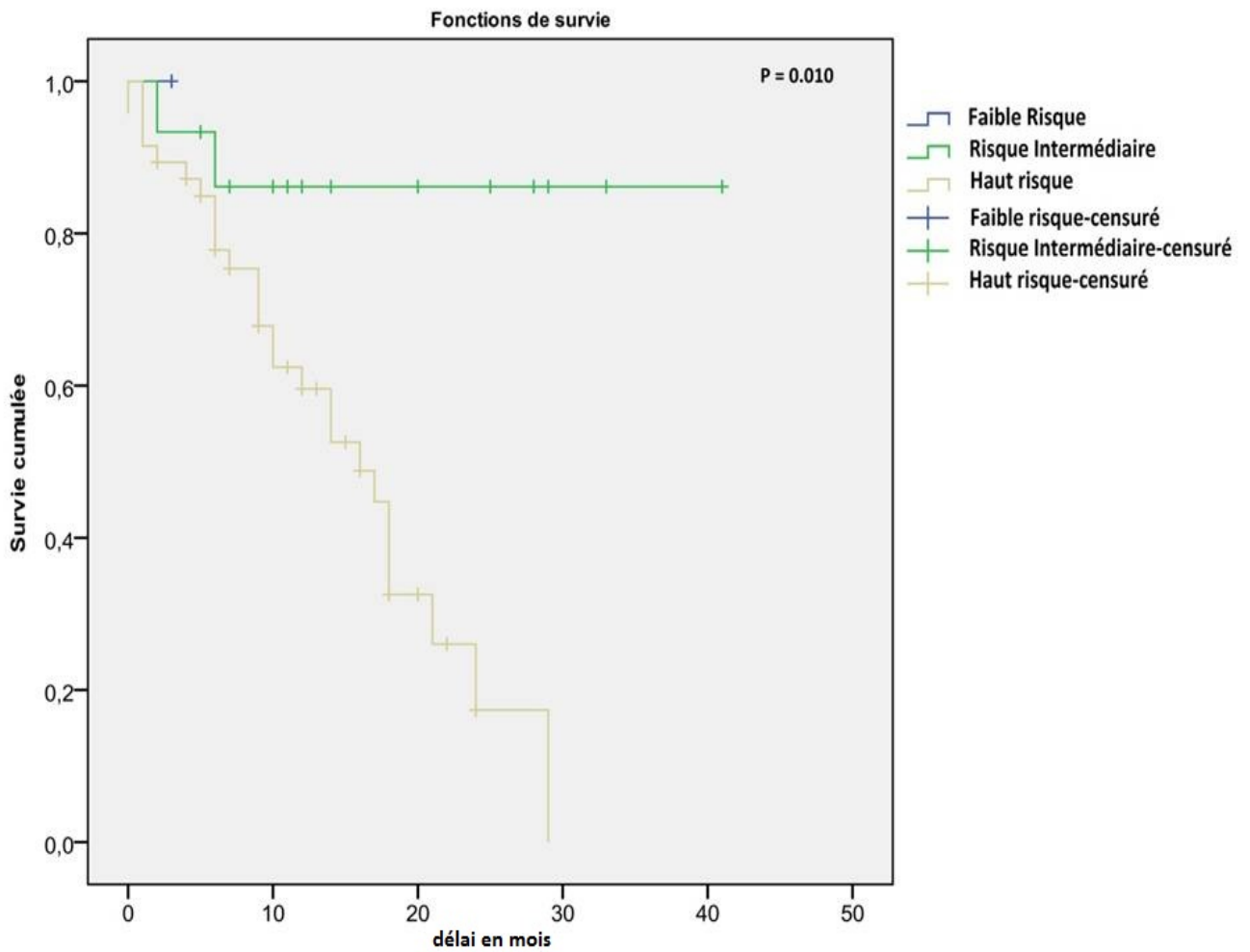


Figure 31 : Taux de survie globale en fonction des groupes de risques.

9.3. Facteurs associés à la survie (Univariés)

Le tableau suivant récapitule les paramètres associés à la survie en modèle univarié

Variable	HR	IC par 95%	P Value
LDH	1,000	[1,000-1,001]	0,005
Volume Tumorale	1,000	[1,000-1,000]	0,056
NMYC	1,950	[0,698-5,449]	0,202
MKI	1,635	[1,030-2,597]	0,037
Bas	1,000	-	0,49
Intermédiaire	0,394	[0,146-1,062]	0,66
Haut	1,381	[0,434-4,399]	0,585
Type histologique NBL/Autres	1,819	[1,160-2,854]	0,009
Extension métastatique	1,340	[0,864-2,076]	0,191
Non métastatique	1,00	-	0,115
Extension locorégionale	0,484	[0,190-1,237]	0,128
Métastatique à distance	2,024	[0,588-6,967]	0,264

9.4. Facteurs associés à la survie (Multivariés)

Log de vraisemblance de 59.589, Khi-deux = 3,320, p = 0,651

La survie des patients atteints de neuroblastome est associée à :

Variable	HR	IC par 95%	P significatif
LDH	1,577	[0,999-1,001]	0,598
Volume Tumorale	1,000	[1,000-1,000]	0,974
MKI	1,577	[1,577-0,705]	0,267
NMYC	1,148	[1,148-0,249]	0,859
Extension métastatique	1,068	[0,566-2,017]	0,839

Tableau 16 : Risque relatif des différentes variables associées à la survie

La significativité des résultats de l'analyse multi-varié est relatif vu que le nombre d'évènements décrits (décès) qui n'est que de 29 soit 43,28 %.

DISCUSSION

IV.DISCUSSION

1. GENERALITES

Les Tumeurs Neuroblastiques Périphériques (TNP) constituent un groupe hétérogène de tumeurs extra-crâniennes les plus fréquemment rencontrés chez le nourrisson et le jeune enfant, ces tumeurs, issues des cellules souches embryonnaires de la crête neurale, peuvent être localisées tout au long des structures du système nerveux sympathique. Cette famille de tumeurs comprend le **Neuroblastome** qui constitue la forme la plus immature, le **Ganglioneuroblastome** et le **Ganglioneurome**.

La tumeur neuroblastique a été décrite pour la première fois en 1864 par le médecin Allemand **R. Virchow**. Puis, **F. Marchand** fut le premier à décrire en 1891 ses caractéristiques histologiques. En 1910 **J.H .Wright** fut le premier à déterminer l'origine primitive de la tumeur et le premier à nommer cette pathologie « **Neuroblastome** » [16,17].

Sur le plan histologique, il s'agit d'une tumeur à cellules rondes appartenant au groupe des tumeurs neuroblastiques. L'extension se fait essentiellement vers la moelle osseuse, l'os, le foie et la peau. L'atteinte du poumon, bien que plus rare, doit être systématiquement recherchée [23].

L'étiologie des TNP n'est pas connue. Il semble qu'il n'y a pas de facteurs environnementaux connus pouvant être incriminés dans la genèse des TNP. Cependant, une prédisposition génétique existe dans 1 à 1,5 % des cas. Ces cancers neuroblastiques familiaux ont une transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète [24]. Le gène pairedlikehomeobox 2B (PHOX2B) pourrait être un gène de prédisposition aux TNP. En effet, une mutation de ce gène dans la lignée germinale a été identifiée dans les familles présentant des TNP et des pathologies souvent associées à ces tumeurs, comme par exemple la maladie de Hirschsprung et la neurofibromatose de Recklinghausen [25].

Une tentative de dépistage a été réalisée dans quelques pays comme le Japon, le Canada, l'Allemagne ; cela a conduit à un diagnostic plus fréquent de tumeurs ayant tendance à régresser spontanément sans influencer l'incidence des formes métastatiques chez les enfants âgés de plus d'un an, ni la mortalité [26]. Cela a surtout permis de diagnostiquer des neuroblastomes localisés, d'évolution favorable ne nécessitant pas forcément un traitement par chimiothérapie [19]. Ce dépistage est donc abandonné.

2. EPIDEMIOLOGIE

2.1. Incidence

La communauté internationale estime que l'incidence annuelle des TNP est de 1 pour 100.000 enfants, la plupart des tumeurs se développent avant l'âge de 5 ans, avec un âge médian au diagnostic de 18 mois [8,19], et leur incidence homogène dans les différentes parties du monde est de 8 par 10⁶ par an chez les enfants de moins de 15 ans [20,21].

En Europe : plus de 1500 cas sont diagnostiqués chez l'enfant chaque année. En effet, son incidence est estimée à 10,9 cas par million d'enfants par an [181], En France : l'incidence annuelle est estimée à 13,9 cas par million d'enfants, ce qui représente environ 130 à 150 nouveaux cas par an [182,183], En Suède : l'incidence du neuroblastome est de 10,3 cas par million d'enfants [184].

Aux Etats-Unis : environ 650 nouveaux cas sont diagnostiqués annuellement chez l'enfant [185]. L'incidence est estimée à 10,2 par million d'enfants dont l'âge est inférieur à 15 ans [186].

En Asie : l'incidence annuelle varie selon plusieurs études [187,188]. Au Japon : 12,5 cas par million d'enfants. En Chine : 4,5 cas par million d'enfants.

Au Canada : on estime leur incidence annuelle à 11,3 cas par million d'enfants, ce qui représente environ 292 nouveaux cas par an [189].

En Afrique : dans les pays en développement, les informations sont plus rares. L'incidence annuelle au Niger est de 6 cas par million d'enfants. En Egypte, l'incidence annuelle est de 5,4 cas par million d'enfants et [188].

Au Maroc l'incidence des TNP n'a pas pu être calculée puisqu'il y a peu de statistiques et peu de registres concernant les TNP (registres actuels sont en cours d'achèvement).

2.2. Fréquence

Les TNP sont des tumeurs fréquentes qui touchent environ 1/7500 naissances vivantes. Elles sont responsables d'environ 15 % de la mortalité par cancer chez l'enfant [19], et surviennent exceptionnellement chez les adolescents et les adultes. Le Neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez les enfants de moins de 1 an : 36% des patients ont moins de 1 an au diagnostic et 50% moins de 2 ans.

La fréquence des TNP dans les pays développés est relativement la plus élevée. Elle est rapportée en Suède dans 14,3% des cas, en Europe dans 7% des cas, et au Japon dans 7,6% des cas [181, 184,187].

Dans les populations africaines et asiatiques les fréquences sont plus basses. Ceci peut être expliqué par une prévalence augmentée des autres cancers de l'enfant au sein de ces populations [190].

Au Maroc, les TNP viennent en quatrième position après les leucémies, les lymphomes et les néphroblastomes. Représentant près de 8% de l'activité du Centre d'Hémo-Oncologie pédiatrique de Rabat [190].

Dans notre série les TNP ont représentés **8,08 %** des cancers de l'enfant admis au niveau du Centre d'hématologie et d'Oncologie Pédiatrique de Rabat (CHOP).

2.3. Âge

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 18 mois, 40 % des cas sont diagnostiqués avant l'âge d'1 an, 75 % avant 4 ans et 97 % avant 10 ans [8].

Selon le registre français (2000-2004) la majorité des TNP, soit 75,1 % sont survenues chez les jeunes enfants dont l'âge est inférieur à 12 mois [191]. Ceci est similaire aux résultats retrouvé dans l'étude réalisée aux USA, entre 1985 – 2000, qui objective que 76,8 % des TNP sont survenus de façon prédominante au cours de la première année de vie, puis les taux d'incidence ont considérablement diminué pour devenir peu fréquents au-delà de la 10^{ème} année de vie [186].

En Egypte, dans la série de T. Hassan et al, l'âge de la majorité des patients au moment de diagnostic a été supérieur à un an (75,8%) [192].

Dans notre série, l'âge de la majorité des patients au moment du diagnostic, soit **44,8%** se situe entre 18 mois et 5 ans, Ceci peut être expliqué par la régression spontanée des TNP dans le groupe d'âge plus jeune (<18 mois), et la non spécificité des symptômes qui conduit à un retard du diagnostic précoce.

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 24 mois aux Etats-Unis [186], 18 mois en Afrique du sud [193], et 30 mois en Egypte [192]. Dans notre série il est de 26 mois.

2.4. Sexe

Selon les données de la littérature, il n'existe pas de prédominance de sexe pour les TNP. Néanmoins, différentes études ont rapporté une prédominance masculine des TNP, sex-ratio de 1,2 en USA [186], 1,3 en Turquie [194], tandis qu'en Afrique du sud, une prédominance féminine marginale a été identifiée ; Sex-ratio de 0,9 [193].

Dans notre série, nous avons noté une prédominance masculine avec sexe ratio de 1,09.

3. ETUDE CLINIQUE ET PARACLINIQUE

3.1. Délai diagnostique

Le délai diagnostique correspond au temps écoulé entre les premières manifestations cliniques liées à la tumeur et l'établissement du diagnostic, (Fig.32).

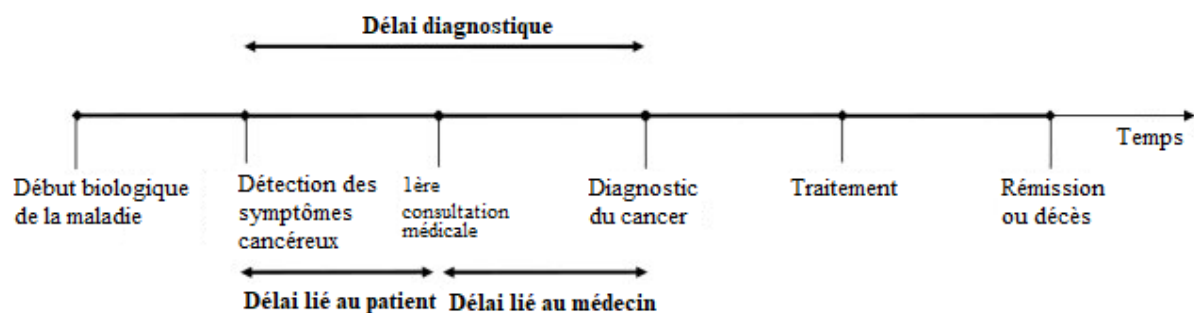


Figure 32 : Délai diagnostique dans la prise en charge des cancers [227].

Dans les TNP, Cette durée est variable allant de 19 jours à 3 mois selon les séries [193,195, 196, 197].

Dans notre série, la médiane d'évolution avant la consultation a été de 30 jours avec des quartiles de [20 - 60] jours.

Le retard diagnostique des TNP soulève peut-être le manque de sensibilisation continue des médecins généralistes de la probabilité de ce cancer, de l'absence d'utilisation de l'échographie dans le monde rural et aussi de la sous-estimation des parents de la symptomatologie initiale.

3.2. Etude clinique

La présentation clinique est très variable et dépendante de la localisation initiale de la tumeur, de la taille et de l'extension locale et métastatique de la tumeur. Les symptômes les plus fréquents sont la douleur (34%), la fièvre (28%) et la perte de poids (21%). Mais, la majorité des neuroblastomes, principalement ceux de stade 1 ou 2, sont asymptomatiques et sont détectés de façon fortuite.

Auteurs	Fièvre	Pâleur	Perte de poids
T. Hassan et al, [192]	45,50%	57,60%	12,10%
S. Aldaqal et al, [198]	30,40%	58,70%	41,30%
Notre série	29,85%	23,88%	31,34%

Tableau 17 : Comparatif des principaux signes fonctionnels des TNP

Dans notre série, un seul patient a été découvert fortuitement, il s'agit d'un patient suivi pour B-thalassémie et au cours du bilan annuel systématique, un processus a été découvert.

3.2.1. Symptômes liés à la tumeur primitive

Dans **40%** des cas, le neuroblastome est **localisé**.

Les neuroblastomes **abdominaux** correspondent à 70% des cas et se développent dans l'espace rétro-péritonéal (deux tiers au dépend de la glande surrénale et un tiers au dépend des chaînes ganglionnaires paravertébrales) et peuvent rester longtemps à l'état de latence. Les signes cliniques révélateurs sont en général une masse abdominale fixée en profondeur, ferme, dure, irrégulière, parfois accompagnée d'une distension abdominale ou de signe de compression digestive.

Les localisations **thoraciques**, 20% à 30% des cas, sont le plus souvent découvertes de façon fortuite sur une radiographie du thorax, ou bien en raison de manifestations respiratoires, par compression trachéale ou oesophagienne, des douleurs radiculaires ou bien un syndrome de Claude Bernard-Horner.

Une tumeur **pelvienne**, (5% des cas), peut entraîner des troubles neurologiques à type de mono ou paraplégie, des troubles sphinctériens ou des douleurs neuropathiques des membres inférieurs.

Dans 5 % des cas, il existe des neuroblastomes de localisation **cervicale** se révélant par une masse visible, palpable, des signes de compression laryngo-pharyngée, ou par un syndrome de Claude-Bernard-Horner.

Le **syndrome de Pepper**, ou neuroblastome de stade 4S (5%), est une forme particulière du nourrisson qui correspond à l'association d'une hépatomégalie métastatique, d'une tumeur surrénalienne pouvant être accompagnée de métastases cutanées (nodules fermes mobiles sous la peau, parfois bleutés) et d'une atteinte de la moelle osseuse mais sans atteinte osseuse. Ces formes peuvent parfois avoir une évolution fulgurante avec une détresse respiratoire sévère due à l'hépatomégalie ; dans d'autres cas ces formes peuvent avoir une résolution spontanée.

Une néoplasie para-rachidienne à développement intra-rachidien dite « **en sablier** » peut provoquer une compression médullaire, à n'importe quel niveau (dans 40% des cas de localisation thoracique). Ce type de tumeur concerne des enfants de moins de un an dans 62% des cas. [19,27].

Dans notre série, la présentation clinique la plus fréquente est la localisation abdominale dans 76% des cas, les autres localisations sont : cervicale dans 7% des cas, thoracique 6%, et 4% pelvienne. Le Tableau suivant Récapitule les données de notre série en comparaison avec les données de la littérature.

Le Syndrome de Pepper a intéressé 3 % des cas. L'extension endo-canalairre dite en sablier a été objectivée dans 5% des cas.

	NOMBRE DE PATIENTS	LOCALISATIONS						
		Abdominales	Surrénales	Thoraciques	Cervicales	Pelviennes	En sablier	Autres
Andan et al, [199]	173	70%	-	17%	5%	2%	1%	-
Juárez-Ocaña et al, [200]	58	63,90%	34,50%	10,30%	12,10%	10,30%	-	-
G. Aydın et al, [194]	462	72,20%	-	14,90%	3,20%	3,80%	-	5,90%
Notre série	67	76%	64%	6%	7%	4%	5%	6%

Tableau 18 : Fréquences des localisations des TNP selon les séries.

3.2.2. Symptômes liés aux métastases

Dans **50 %** des cas les neuroblastomes sont métastatiques au moment du diagnostic.

Les formes métastatiques peuvent se présenter sous forme d'une franche altération de l'état général, avec une anémie, stigmaté d'un envahissement ostéomédullaire important (parfois pouvant aller jusqu'à un tableau de leucémie aigüe). Ces localisations métastatiques sont les plus fréquentes (80 % des métastases). Il existe deux formes de métastases au niveau de la moelle osseuse : les formes diffuses qui atteignent la corticale et qui sont associées à une moins bonne réponse thérapeutique ; et les formes nodulaires qui sont associées à un meilleur pronostic.

Des métastases ganglionnaires peuvent être à l'origine d'adénopathies multiples.

Des douleurs osseuses voire des fractures pathologiques peuvent survenir en cas de localisations secondaires osseuses.

Dans les stades très avancés il peut y avoir un syndrome de Hutchinson qui correspond à des hématomes péri-orbitaires parfois accompagnés d'une exophtalmie. Une dissémination au niveau du système nerveux central est peu fréquente au diagnostic mais peut survenir au cours d'une progression de la maladie ou lors d'une rechute [19]. Les métastases pulmonaires sont rares et concernent les plus jeunes enfants.



Figure 33 : Fille de 10 ans avec un énorme processus tumoral du maxillaire supérieur droit envahissant l'orbite entraînant une exophtalmie droite importante évoluant en moins d'un mois, Photo des archives du CHOP.

Dans notre série, des métastases à distances ont été retrouvées chez 58,4 % des cas qui ont intéressé essentiellement l'os et la moelle osseuse dans 47,7 %, le foie et le poumon dans 7,7 %, orbite dans 3,1 %, le cerveau et les parties molles dans 1,5 % des cas. On note une extension locorégionale intéressant essentiellement le rein homolatéral et les ganglions dans 12,3 %, alors qu'il est non métastatique dans 29,2 % des cas. Le syndrome de Hutchinson a intéressé 13,4 % de notre série.

3.2.3. Syndromes associés

Il existe des syndromes paranéoplasiques.

Les deux plus fréquents sont une diarrhée aqueuse par sécrétion tumorale de VIP, régressant en général après résection de la tumeur et un syndrome opsono-myoclonique ou syndrome de Kinsbourne (associé dans 50% des cas à un neuroblastome) correspondant à une ataxie, des myoclonies aux mouvements volontaires et des secousses oculaires [19].

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

Dans notre série, un patient a présenté un syndrome opsono-myoclonique soit 1,49 %, Et un patient a présenté une diarrhée aqueuse au cours d'une hospitalisation, VIP demandé à titre externe mais revenu négatif.

3.3. Etude biologique

3.3.1. Les catécholamines urinaires

Les cellules neuroblastiques ont la faculté de synthétiser des catécholamines, et de les dégrader jusqu'aux métabolites terminaux, dépourvus de toute activité hypertensive, grâce à l'équipement enzymatique qu'elles possèdent. Ces catécholamines sécrétées en quantité anormalement élevée par les cellules tumorales, sont déversées dans le sang, puis éliminées par les urines, c'est à ce niveau que leur détection est la plus aisée.

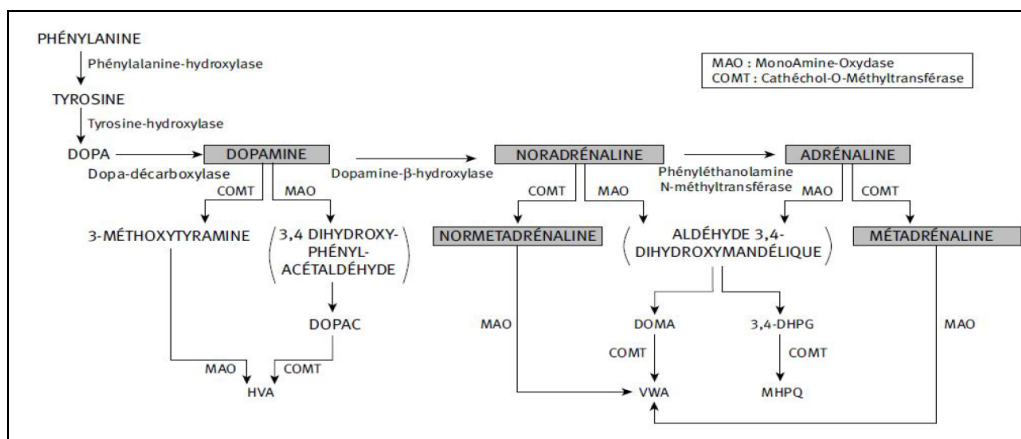


Figure 34 : Métabolisme des catécholamines urinaires [28].

Les trois métabolites des catécholamines essentiels à doser pour le diagnostic de NB sont : la dopamine et l'acide homovanillique (HVA), dont l'augmentation est liée à l'activité de la tyrosine hydroxylase, et l'acide vanylmandélique (VMA) dont l'augmentation est due à l'hyper-catabolisme de la noradrénaline. Le dosage doit se faire sur les urines de 24h, du fait que l'élimination urinaire des trois métabolites est irrégulière, expliquant les faux négatifs du spot test. En effet, seule la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) donne des résultats fiables.

Le dosage des catécholamines urinaires présente deux intérêts majeurs :

- **Diagnostique** : 90% des NB sont sécrétants [29,30].

La sécrétion est d'autant plus pathologique que l'histologie est immature, la tumeur primitive est grosse, et le stade avancé.

C'est sur ces anomalies que le dépistage systématique est fondé. [31].

Pronostique : certains auteurs ont rapporté qu'un rapport de VMA/HVA supérieur ou égal à 1,5 est considéré comme un facteur de pronostic favorable [32].

La surveillance de ces métabolites permet de suspecter une récurrence lors du suivi ultérieur, mais il faut noter que 5% des enfants guéris peuvent présenter un taux anormal [33].

Dans notre série, le taux des catécholamines urinaires a été positif dans 19,4 % des cas, et négatif chez 13,4 % des cas.

3.3.2. Lactate déshydrogénase

L'élévation des LDH a été constatée dans un grand nombre d'affections malignes, son taux est un marqueur non spécifique du volume tumoral ou de son renouvellement rapide. Certains auteurs ont établi une corrélation entre l'augmentation des LDH et d'autres facteurs péjoratifs. Ainsi, dans l'étude du Pediatric Oncology Group (POG), les enfants porteurs d'un NB avec LDH élevée ont une probabilité de survie à 20%, tandis que les autres ont une probabilité de survie à 80% [34].

Dans notre série, le taux de LDH a été apprécié chez 92,5 % des cas, ce taux était élevé chez 91,01 % des cas, et a connu des variations avec une médiane de 751 [416,25 ; 1 759,25] UI/l.

3.3.3. La ferritine

Cette protéine de transport et de stockage du fer est observée à des taux circulants élevés dans certaines situations tumorales [35].

Dans le NB, son taux est proportionnel au stade et semble prédire une mauvaise réponse au traitement. Sa valeur pronostique est cependant souvent effacée par sa corrélation avec d'autres facteurs biologiques [36].

Dans notre série l'analyse de la ferritine a été réalisée chez 89,55 % des cas, avec un résultat positif dans 61,19 %. Son taux au moment du diagnostic a varié entre 20 ng/ml et 6 119 ng/ml avec une médiane de 246,15 [93,52 ; 646,00] ng/ml.

3.3.4. Vasoactive Intestinal Peptide

Le vasoactive intestinal peptide (VIP), polypeptide de la famille des sécrétines, est parfois responsable de diarrhée motrice sévère, symptôme retrouvé dans 2% des neuroblastomes. [4].

Dans notre série, Le dosage du VIP a été demandé chez un patient présentant une diarrhée mais son dosage est revenu négatif.

3.4. Etude Radiologique

Le site primaire de la tumeur est abdominal dans 60 %, notamment surrénalien dans 32 % des cas. Les autres sites sont thoraciques (15 %), pelviens (5 %), cervicaux (5 %), rarement encéphaliques (1 %). La tumeur primitive est rarement multifocale. 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. Les métastases intéressent essentiellement l'os et la moelle osseuse (50 %), plus rarement le foie, la peau, le médiastin et le parenchyme pulmonaire [37].

Ces tumeurs synthétisent pour la plupart des catécholamines (95 %), ce qui est la base de leur diagnostic par les dosages des catabolites (acide vanylmandélique [VMA], acide homovanillique [HVA], dopamine) et de l'utilisation de la scintigraphie à la MIBG [38,39].

3.4.1. Apport de l'imagerie à l'étape diagnostique et bilan d'extension

Elle a pour but de localiser anatomiquement la tumeur, de la mesurer, de décrire ses rapports avec les vaisseaux et les organes de voisinage, et d'évaluer son extension à distance et son opérabilité.

3.4.1.1. L'échographie

C'est l'examen clé en cas de TNP de localisation abdominale c'est un examen simple, ne nécessitant pas de prémédication, anodin et répétable [4].

Il permet de réaliser le bilan d'extension initial de la maladie qui est capital et constitue la base de décision d'opérabilité des TNP, et sert de référence pour l'évaluation sous chimiothérapie des formes métastatiques ou inopérables.

L'échographie doit évaluer le volume de la tumeur primitive (calcul des trois diamètres).

La masse est indépendante du rein. Elle est échogène hétérogène, avec des zones hyperéchogènes en rapport avec des calcifications. L'existence de plages trans-sonores est moins fréquente que dans le cadre des tumeurs de Wilms. Cependant, les tumeurs à majorité kystique existent. La tumeur peut apparaître quelquefois bien limitée, surtout en cas de petite tumeur de topographie surrénalienne.

Mais le plus souvent la tumeur est mal limitée, il est alors difficile d'en préciser la taille et les limites et de la dissocier des adénopathies. Elle englobe les axes artériels, et ceci est très évocateur du diagnostic [39-41].



Figure 35 : Echographie abdominale : Masse surrénalienne droite de 52 x 46 mm d'échostructure tissulaire et modérément hétérogène avec effet de masse sur le rein homolatéral et le parenchyme hépatique, Photo des archives du CHOP.

L'échographie morphologique en temps réel peut être complétée pour l'évaluation des rapports vasculaires par les techniques doppler (pulsé, couleur, ou énergie). Les vaisseaux étudiés sont l'aorte et la veine cave inférieure (VCI) (en précisant notamment l'existence d'un prolongement rétrovasculaire), l'origine du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure (la position de l'artère mésentérique inférieure a également un intérêt en cas d'englobement du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure), le pédicule hépatique, le confluent splénomésaraïque. Les vaisseaux peuvent être à distance, au contact, englobés ou étirés par la tumeur. L'englobement et surtout l'étirement des pédicules rénaux sont des éléments de gravité [42,43]. L'échographie permet également d'évaluer en temps réel les **rapports** de la tumeur primitive avec les organes de voisinage. Elle précise l'existence ou non d'un liseré graisseux entre la tumeur et l'organe, et recherche une mobilité relative des deux structures. Elle permet en outre de rechercher l'existence d'un prolongement intrarachidien (rare, sauf dans les formes s'infiltrant entre le rachis et le psoas), une infiltration de la paroi, des piliers, du psoas et une infiltration du mésentère.

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

Certaines présentations échographiques **atypiques** méritent d'être citées. Une calcification isolée de la surrenale, attribuée à une hémorragie ancienne, peut être une TNP. Quelquefois un envahissement rénal fait hésiter avec une tumeur rénale. L'englobement du pédicule rénal dans la tumeur, mieux évalué en doppler couleur, doit réorienter le diagnostic. Les localisations surrenaliennes gauches, de petite taille, de topographie pré-rénale, peuvent être masquées par les structures digestives. Dans ces cas difficiles, la scintigraphie à la MIBG et le dosage des marqueurs biologiques permettent de rétablir le diagnostic [40-45].

Dans notre série, 90,3 % des patients ont bénéficié d'une échographie au moment du diagnostic.

3.4.1.2. La tomodensitométrie (TDM)

Elle est utilisée en cas de localisation cervicale, thoracique, abdominale, ou pelvienne, et pour étudier les atteintes osseuses et épidurales du crâne. L'acquisition hélicoïdale permet d'obtenir une opacification vasculaire de meilleure qualité, et d'excellentes reconstructions dans les plans verticaux.

Des coupes de **5 à 6 mm** sont utilisées. Une opacification digestive haute est indispensable dans les explorations abdominopelviennes, pour différencier les anses des masses tumorales. Une première étude sans injection est nécessaire pour identifier les calcifications tumorales. Une injection de produit de contraste est par la suite nécessaire pour étudier le rehaussement de la masse.

La TDM présente l'avantage de bien mettre en évidence les fines calcifications tumorales, parfois situées très à distance de la tumeur primitive, et signant l'existence d'une extension ganglionnaire régionale. La réalisation d'une urographie post-scanner permet d'analyser en préopératoire les trajets des uretères.

Les TNP se présentent comme des masses de densité tissulaire faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies locorégionales et englobant les axes vasculaires.

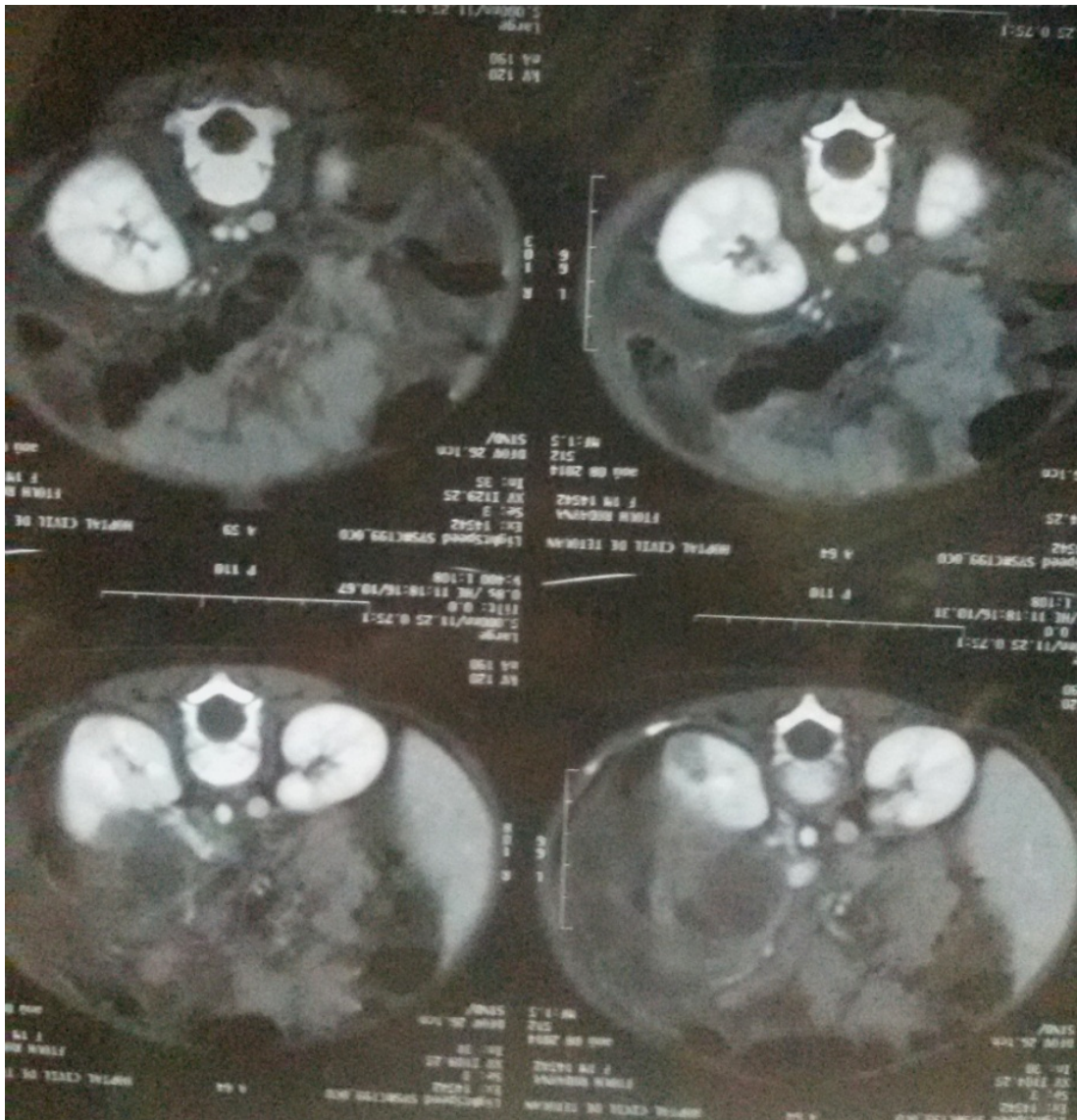


Figure 36 : TDM Thoraco-Abdomino-pelvienne : Coupe Axiale visualisant Processus tumoral interspéno-rénal gauche de densité tissulaire rehaussé de façon hétérogène après contraste avec zones de nécrose en son sein. Ce processus est mal limité mesurant à peu près 52*80*82 mm. Photo des Archives du CHOP.

La TDM permet une étude concomitante des atteintes osseuses en fenêtre osseuse. [39,41].



Figure 37 : TDM Thoraco-abdominal : Processus tumoral expansif médiastinal postérieur occupant les compartiments supérieur et moyen, mesurant 110*95*106 mm (en regard de C7-D7) avec lyse costale et extension endocanalaire de C7-D7. Photo des archives du CHOP.

Les atteintes métastatiques du crâne sont variables : ostéolyse hétérogène des os de la base ou de la voûte, masses tissulaires sous-périostées le long de la paroi externe des orbites, prises de contraste rétro-orbitaires, prises de contraste épidurales prédominant le long des sutures ou sur le toit des orbites.

À l'étage **cervical** doivent être précisés : un englobement des vaisseaux du cou, une extension rétropharyngée, une extension vers la base du crâne, une compression des voies aériennes, la situation par rapport au trajet présumé des plexus nerveux, un franchissement de la ligne médiane, l'extension aux trous de conjugaison et au canal rachidien, et l'existence d'adénopathies.

La réalisation d'un examen TDM pulmonaire ou cérébral chez les enfants asymptomatiques n'est pas justifiée compte tenu de la rareté de ces sites métastatiques au diagnostic [43,45-47].

Dans notre série 98,3 % des patients ont bénéficiés d'une TDM au moment du diagnostic.

3.4.1.3. L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

Au niveau rétropéritonéal, l'IRM permet un excellent bilan quel que soit le volume de la masse, elle évalue au mieux les adénopathies, les rapports avec les vaisseaux, l'extension intrarachidienne ou l'infiltration médiastinale postérieure éventuelle.

Elle permet également de dépister des lésions vertébrales dans le champ d'examen. En T1, la tumeur présente un signal supérieur à celui du muscle, en T2 un relatif hypersignal. Les fines calcifications tumorales ne sont pas identifiées. Les localisations ostéomédullaires entraînent un hyposignal relatif en T1 et un hypersignal en T2 de la moelle osseuse.

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

Après injection de gadolinium, les TNP sont rehaussés de façon diffuse et souvent hétérogène [39,43].

À l'étage cervical, l'IRM offre un meilleur contraste tissulaire que la TDM ou l'échographie.

Elle permet une bonne étude des rapports vasculaires, et permet d'exclure une éventuelle extension intracanaulaire.

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



Figure 38 : IRM : Coupe Coronale séquence-T1 image objectivant une énorme masse intrathoracique droite avec épanchement pleural sous-jacents, Le parenchyme pulmonaire droit est réduit à un petit bourgeon aéré.

À l'étage pelvien, l'IRM sera préférée à la TDM, notamment dans les formes présacrées, pour une meilleure analyse des prolongements dans les trous sacrés. Il est important de préciser le dépassement de la ligne médiane, l'extension aux trous sacrés, l'infiltration de la fosse ischiorectale, le franchissement de l'échancrure sciatique, l'existence d'adénopathies, et les rapports vasculaires avec la bifurcation aortique, les artères et veines iliaques [39,43,48,49].



Figure 39 : IRM coupe coronale, neuroblastome en sablier (D'après D. Plantaz)

Dans notre série, 3,2 % des cas ont nécessité une IRM au moment du diagnostic.

3.4.1.4. L'imagerie isotopique

3.4.1.4.1. La scintigraphie à la MIBG

La MIBG est concentrée par les granules chromaffines comme la noradrénaline, et se concentre ainsi électivement dans les tissus adrénergiques. Les fixations physiologiques sont salivaires, myocardiques, hépatiques, spléniques, urinaires, et pulmonaires, et à un faible degré surrénaliennes. La spécificité de cette technique approche 100 %. Toute fixation osseuse est anormale. Pour la détection de la tumeur primitive, la sensibilité est de 73 %, mais elle baisse à 45 % lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante. La sensibilité de la scintigraphie MIBG pour la détection des métastases médullaires est de 90 %. L'évaluation de l'extension ostéoméduleaire est fondée sur les prélèvements de moelle et la scintigraphie MIBG, technique de référence permettant une évaluation globale de la maladie. [45,46,50-52].

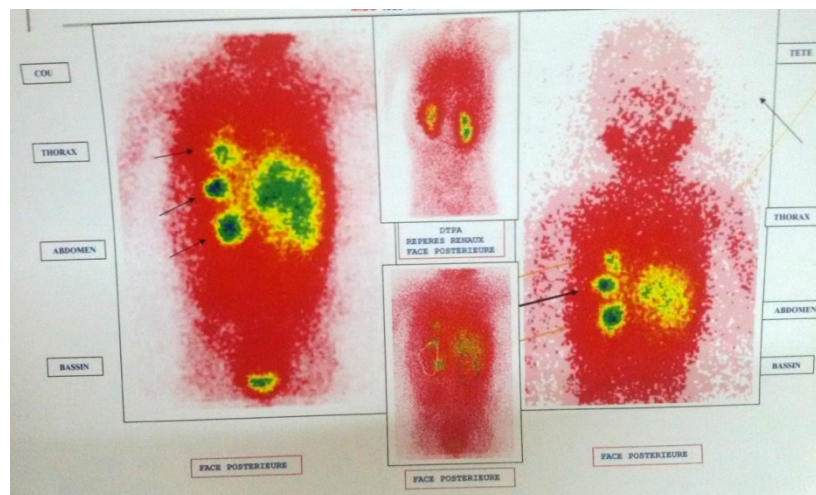


Figure 40 : Images de scintigraphie à la MIBG-iodé 131 d'un Neuroblastome Surrénalien Gauche métastatique après traitement chez un garçon âgé de 5 ans objectivant trois foyers de fixation 2 au niveau de la loge rénale gauche et 1 au niveau de la base pulmonaire gauche en faveur d'une rechute locale et générale, Archives du CHOP.

Dans notre série, la scintigraphie au MIBG a été réalisée chez 70,9 % des patients, des métastases ont été objectivées chez 68,1 %.

3.4.1.4.2. La scintigraphie osseuse conventionnelle

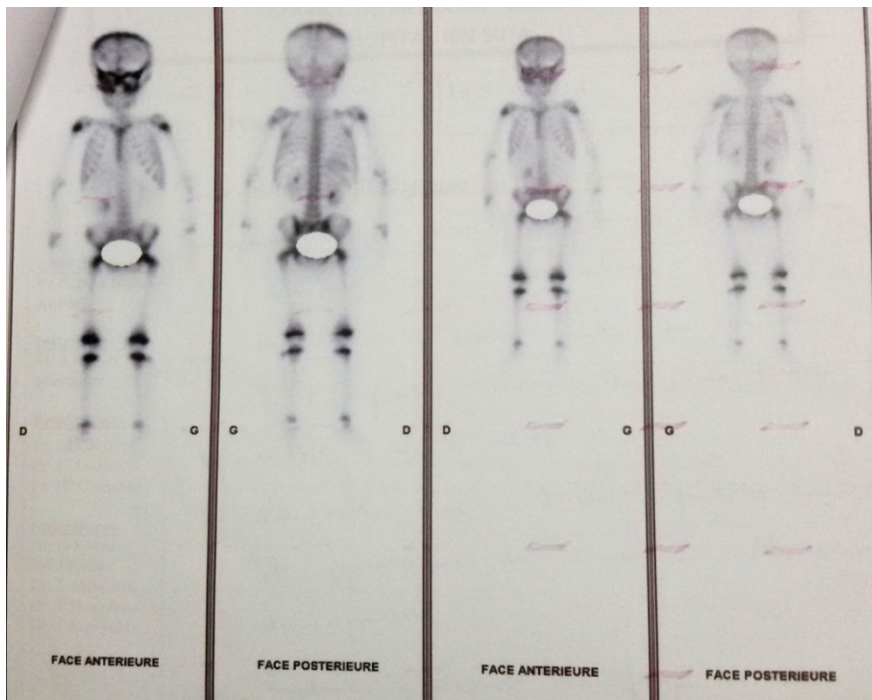


Figure 41 : scintigraphie osseuse : localisations osseuses secondaires périorbitaires, Archives du CHOP.

La scintigraphie au diphosphonate marqué au technétium 99m est utilisée pour le dépistage des localisations osseuses en cas de non-fixation de la tumeur en MIBG [53].

Dans notre série, 40,3 % des patients ont effectué une scintigraphie osseuse au tc 99, des anomalies chez 72% de ces cas.

3.4.1.5. La radiologie conventionnelle

3.4.1.5.1. La radiographie thoracique

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 [39,40].

Dans notre série, une radiographie thoracique a été réalisée chez 83,3%, des anomalies ont été objectivées chez 15% de ces patients.

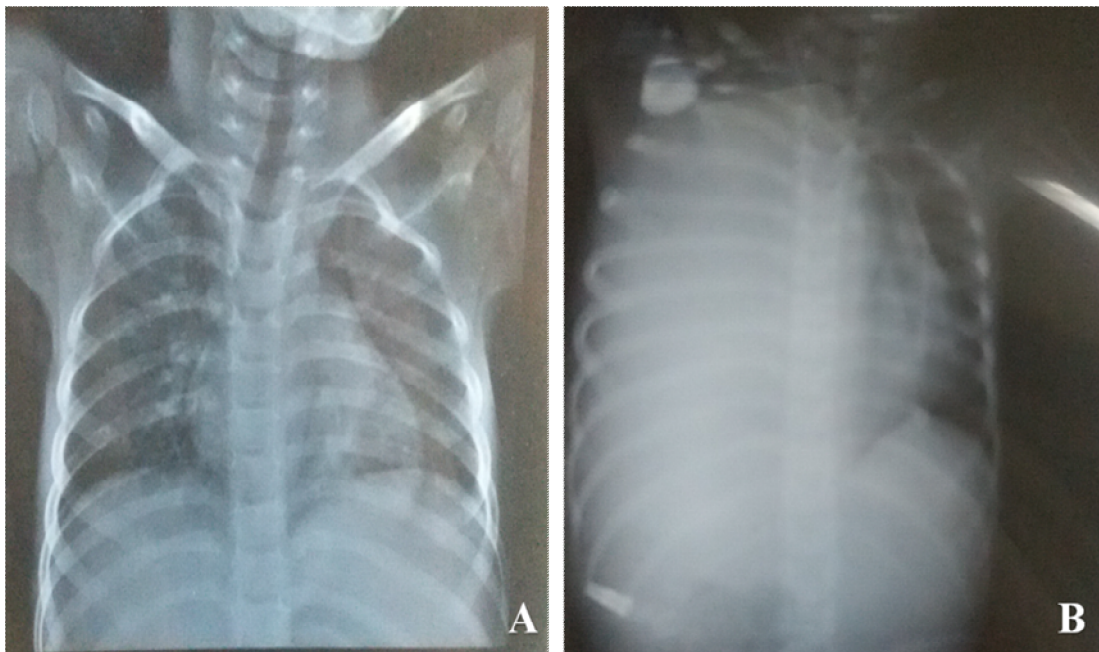


Figure 42 : Radiographie du thorax A. A l'admission sans particularités, B. Hémithorax opaque droit. Rechute locale et générale avec métastases pleurales et épanchement d'un Neuroblastome surrénalien gauche chez un enfant de 5 ans, Archives du CHOP.

3.4.1.5.2. Les clichés standards

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

Les localisations les plus fréquentes sont le rachis, le crâne, le bassin et les membres inférieurs.

L'aspect radiologique est initialement une radiotransparence inhomogène sans ostéocondensation périphérique, évoluant ensuite vers une lyse corticale et des appositions périostées « en bulbe d'oignon », « en feu d'herbes » ou « en poils de brosse ». Des clichés standards du squelette sont réalisés de façon systématique chez les enfants de moins d'un an, car la découverte de lésions osseuses radiologiques est un facteur pronostique à cet âge [38,40,41].

Dans notre série, 48,3% de nos malades ont réalisés une radiographie osseuse standard selon différents signes d'appels. Ces radiographies ont présentées des anomalies chez 70% de ces malades.

3.4.1.5.3. L'abdomen sans préparation

Il n'est pas indispensable au diagnostic. Lorsqu'il est réalisé, on peut retrouver un **syndrome de masse opaque** refoulant les clartés digestives et contenant de fines calcifications punctiformes. Il peut montrer des **modifications osseuses** liées aux extensions intrarachidiennes et foraminales (amincissement des arcs postérieurs des côtes, érosion des pédicules, élargissement des distances interpédiculaires, scalloping vertébral) [40,41].

Dans notre série, Aucun de nos malades n'a réalisé un ASP au cours de la démarche diagnostique.

3.4.2. Apport de l'imagerie dans la surveillance

3.4.2.1. La tumeur primitive

Pour les localisations abdominopelviennes, l'évaluation de la réduction de volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par échographie. Pour les autres localisations, la surveillance de la tumeur primitive repose sur la technique initialement choisie. La fréquence des contrôles est dictée par les protocoles. L'imagerie postopératoire doit être réalisée environ à un mois de l'intervention, avec la même technique d'imagerie qu'en préopératoire, à la recherche d'un reliquat tumoral. L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance [54,55].

3.4.2.2. Les localisations secondaires

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

Une hétérogénéité hépatique en échographie ou TDM peut persister longtemps après la régression d'un syndrome de Pepper, et n'exclut pas le diagnostic de rémission complète [55].

3.4.3. Le diagnostic anténatal et néonatal

Les formes anté- et néonatales du neuroblastome ont généralement un caractère favorable. Ces formes ont en effet la capacité de mûrir spontanément vers un ganglioneurome bénin [56].

Les TNP découvertes en anténatal sont majoritairement surrenaliens, kystiques et le plus souvent dépistées fortuitement après 32 semaines. Quelques cas de dissémination placentaire ont été rapportés ; ces formes étant de mauvais pronostic, non pas par progression tumorale, mais par surcharge hydrique ou défaillance cardiaque [57].

À la naissance, devant une masse suprarénale, le diagnostic différentiel à envisager est l'hémorragie de la surrenale. Celle-ci change de façon caractéristique son aspect échographique et évolue vers la liquéfaction, alors que la TNP kystique évolue vers une échostructure mixte [58,59].

Les catécholamines ne sont positives que dans 30 à 40 % des cas, et sont très fréquemment négatives dans les NB kystiques. Les examens d'imagerie recommandés sont la radiographie de thorax, l'échographie abdominale, et la scintigraphie MIBG. Chez le nouveau-né l'échographie permet également, devant une masse thoracoabdominale, de rechercher une extension intracanalair [60].

Dans notre série, un patient a été diagnostiqué en néonatal devant la constatation d'une distension abdominale, soit 1,49 %. En imagerie la tumeur a posé un diagnostic différentiel avec un néphroblastome.

4. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Au terme du bilan clinique, biologique, et radiologique, le diagnostic de NB est fortement suspecté. Cependant, la certitude diagnostique repose sur l'analyse anatomopathologique de la tumeur.

Si la tumeur est localisée et facilement opérable, cette analyse sera pratiquée sur la pièce opératoire ; en revanche, si la tumeur est métastatique ou inopérable, du matériel tumoral sera prélevé au niveau de la tumeur primitive ou des métastases par la technique la moins invasive possible, et avant chimiothérapie [5]. Parfois le diagnostic est posé sur biopsie ostéomédullaire via un médullogramme suspect.

4.1. Rappel Embryologique

La formation du système nerveux débute précocement au cours du développement embryonnaire (16^{ème} jour après la fécondation) par l'étape de neurulation. Au cours de celle-ci, la plaque neurale se referme progressivement en gouttière neurale puis en tube neural à la fin de la 3^{ème} semaine de vie. A partir du tube neural, la crête neurale prend naissance.

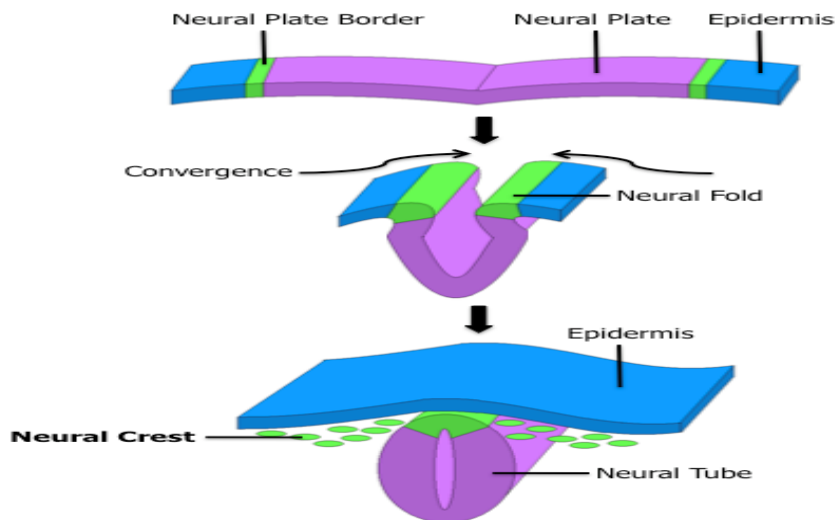


Figure 43 : Neurulation.

Au cours de la neurulation, le bord de la plaque neurale (en vert) va former la plaque neurale (en violet) puis le tube neural (en violet). Les cellules de la crête neurale (en vert) seront ensuite formées [7].

Les cellules de la crête neurale sont initialement des cellules souches pluripotentes, mais leur potentiel de différenciation se restreint avec le développement. Elles peuvent demeurer indifférenciées, elles sont alors appelées **neuroblastes**, ou se différencier en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann; elles sont alors considérées **matures** [8,9].

La différenciation de ces cellules se déroule progressivement au cours de leur migration pour donner naissance à différents types cellulaires nerveux ou non; nous citerons notamment les mélanocytes, la quasi-totalité des cellules du système nerveux périphérique (neurones des ganglions rachidiens, des ganglions sympathiques et parasympathiques et du système nerveux entérique) et des cellules de soutien comme les cellules de Schwann ou encore les cellules neurosécrétrices chromaffines de la médullo-surrénale [10,11].

Les mécanismes de formation, de migration et de détermination du lignage spécifique des cellules de la crête neurale sont mal connus à l'heure actuelle mais impliquent probablement un grand nombre de facteurs environnementaux.

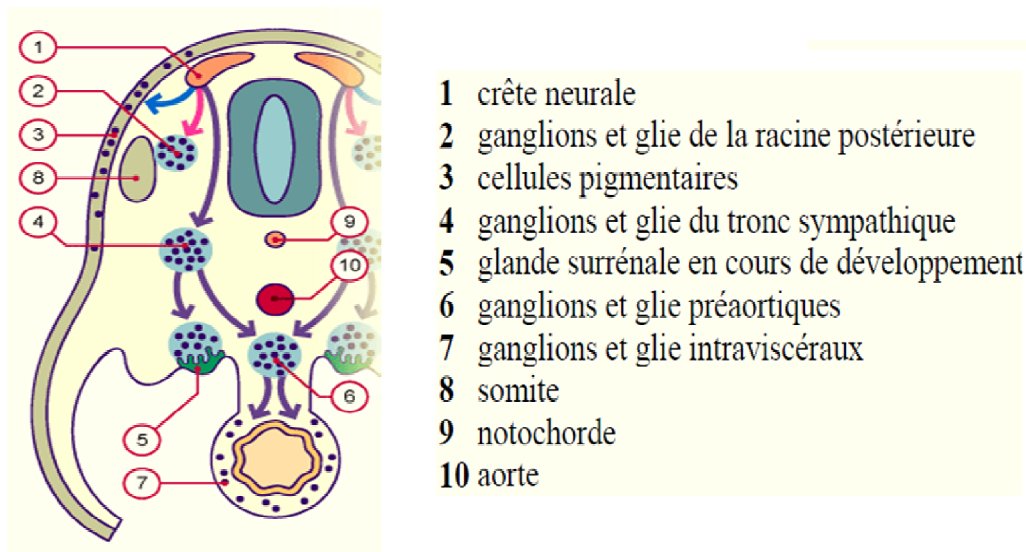


Figure 44 : Migration des cellules de la crête neurale et principales structures issues de la crête neurale
 (www.embryology.ch mise à jour 20.02.08).

Les cellules de la crête neurale peuvent subir une transformation maligne; il s'agit alors de tumeurs **neuroblastiques**, qui comprennent les tumeurs des ganglions du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale. Ces tumeurs peuvent survenir tout au long du système

nerveux sympathique, Toutefois, la plupart des tumeurs surviennent dans l'abdomen (70%), souvent dans la médullosurrénale (35%). Les autres vont se développer dans les ganglions sympathiques para spinaux à différents sites, incluant le cou (5%), le thorax (17%) et le pelvis (2%)[8,12].

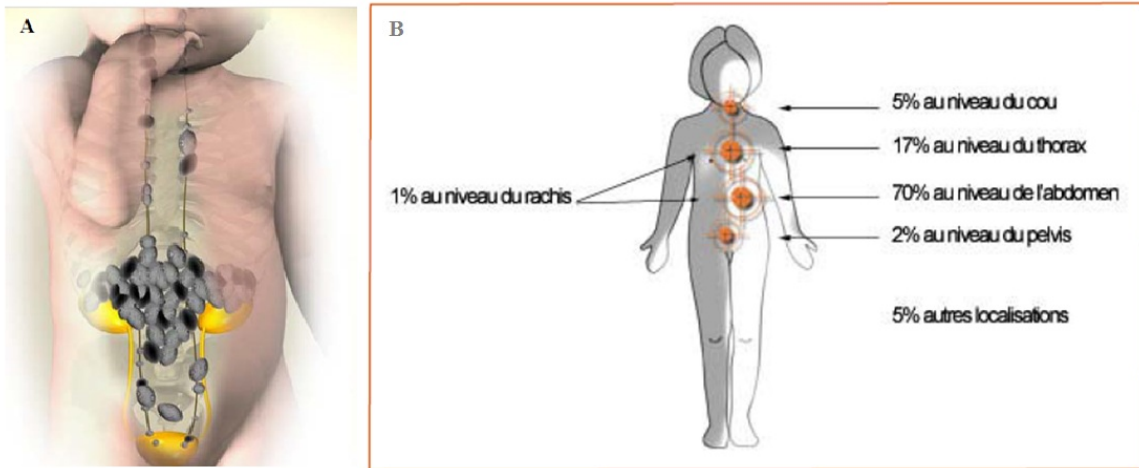


Figure 45 : Localisations du neuroblastome.

A. Les tumeurs neuroblastiques se localisent dans les différentes structures du système nerveux sympathique, incluant la médullaire de la glande surrénale, les ganglions et paraganglions sympathiques [13].

B. Fréquence de localisation du neuroblastome [14].

Des localisations inhabituelles telles le thymus, le poumon, le rein, le médiastin antérieur, l'estomac peuvent survenir.

4.2. Prélèvements

Le pathologiste est confronté à des prélèvements pour lesquels il y a soit une demande de diagnostic de la tumeur soit une exérèse chirurgicale tumorale, le plus souvent après un traitement néo-adjuvant. Le prélèvement peut donc consister en une biopsie (à l'aiguille ou chirurgicale) ou une pièce d'exérèse chirurgicale.

- Prise en charge des biopsies et des pièces d'exérèse à visée diagnostique

Le pathologiste doit être prévenu et informé du dossier. Il est important d'avoir connaissance de la localisation de la lésion, des circonstances d'apparition, de l'aspect

radiologique, d'un éventuel traitement préalable (en particulier chimiothérapie et/ou radiothérapie).

Il est indispensable que le prélèvement soit adressé à l'état frais au laboratoire d'Anatomie Pathologique, de façon rapide (idéalement dans les 15 min suivant le prélèvement).

Des **appositions** peuvent être facilement réalisées quelle que soit la taille du prélèvement. Les lames sont séchées à l'air, non fixées ; certaines sont colorées (MGG), permettant d'apprécier la richesse cellulaire, d'orienter le diagnostic et éventuellement d'orienter d'autres prélèvements.

Les lames non colorées peuvent servir à la réalisation d'une étude en FISH à la recherche d'une amplification génique (exemple de la recherche d'amplification de N-MYC).

De façon systématique, un ou des fragments tumoraux doivent être congelés. Le nombre de fragments congelés dépend en 1er lieu de la taille de l'échantillon et de son caractère nécrotique. Les échantillons congelés sont nécessaires aux analyses de biologie moléculaire (RT-PCR à la recherche de transcrits de fusion spécifiques de tumeurs, analyse du réarrangement des gènes des immunoglobulines,...). Il est important de réaliser des congélations à visée sanitaire et à visée de recherche dès que le matériel est suffisant.

Dans le cas de pièces et d'exérèses plus volumineuses, Il faut s'assurer qu'une partie suffisante de la tumeur est fixée en formol tamponné 10 %, il est souvent utile de fixer un petit fragment de façon rapide de façon à avoir des coupes dès le lendemain.

Il appartient donc au pathologiste de gérer de façon optimale le prélèvement qui lui est adressé en tenant compte des diagnostics suspectés et de la taille du prélèvement.

- prise en charge des pièces d'exérèse chirurgicale post-chimiothérapie

Les pièces d'exérèse chirurgicale post-thérapeutiques, sont en grande partie gérées selon des principes communs en cancérologie. Ces pièces sont pesées, mesurées dans leurs différents axes. Des photographies macroscopiques sont constamment réalisées. Les limites d'exérèse sont encrées et les prélèvements sont repérés sur la photographie imprimée de la

tumeur. L'échantillonnage est large : le prélèvement d'une tranche tumorale complète et les rapports avec les limites d'exérèse convient pour la plupart des pièces.

Les rapports de la tumeur avec les tissus environnants et les marges d'exérèse sont également importants.

4.3. Classification des TNP selon l'INPC

La classification décrite par Shimada (1984) puis modifiée par Joshi (1992) puis modifiée pour créer l'International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) (1999) [2], qui est actuellement la classification **histologique de référence**.

Elle décrit l'aspect histologique en prenant compte du tissu de soutien, le stroma schwannien, et des cellules du système sympathique de maturation variable, du neuroblaste à la cellule ganglionnaire, et de l'équilibre entre ces deux populations.

Il existe 4 grandes catégories :

1. Neuroblastome (Schwannian pauvre en stroma)

- Indifférencié
- Peu différencié
- En voie de différenciation

2. Ganglioneuroblastome mélangé (Schwannian riche en stroma)

3. Ganglioneuroblastome nodulaire (composée, Schwannian riche et pauvre en stroma)

4. Ganglioneurome (Schwannian stroma-dominante)

- Mature
- Maturant

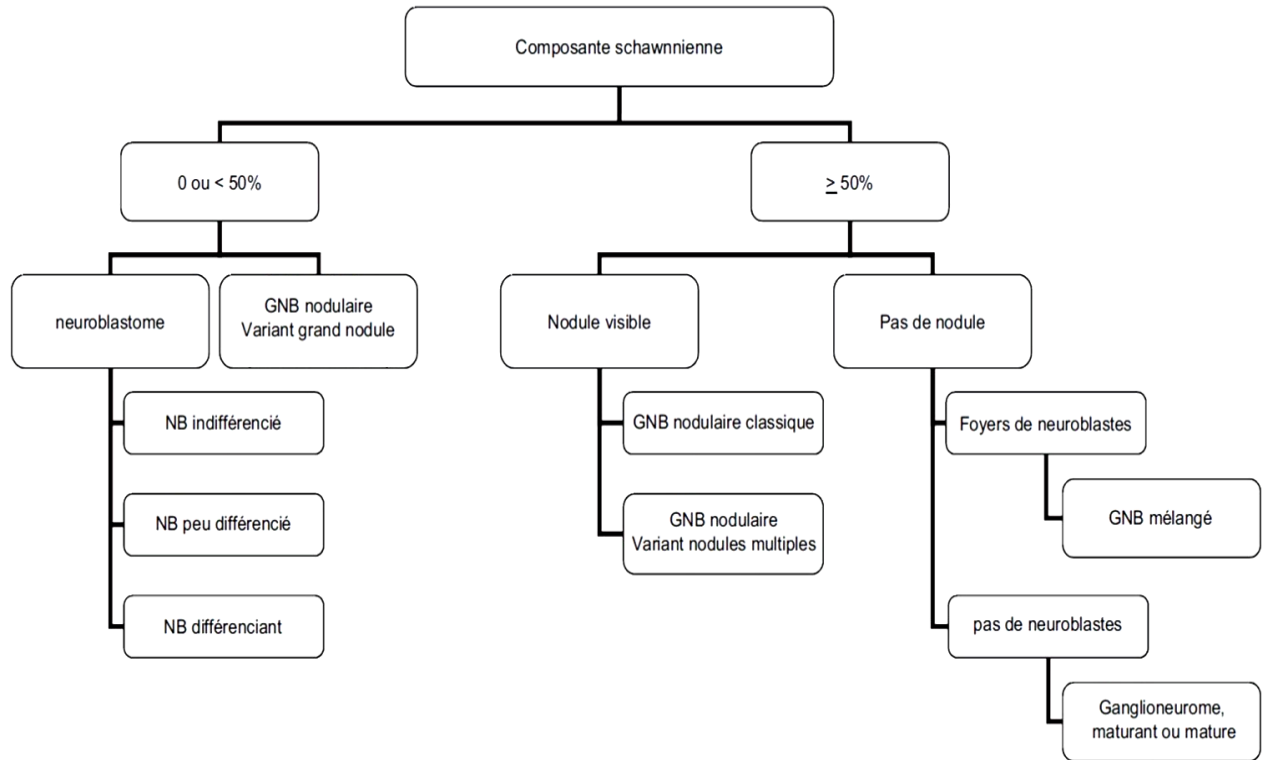


Figure 46 : Classification des Tumeurs Neuroblastiques Périphériques selon l'INPC.

4.4. Analyse Anatomopathologique

Histologiquement, une tumeur neuroblastique périphérique est constituée de cellules tumorales neuroblastiques pouvant présenter des degrés de maturation variable et d'un stroma tumoral schwannien [6].

Le diagnostic de tumeur neuroblastique est plus ou moins évident selon le degré de différenciation des cellules tumorales

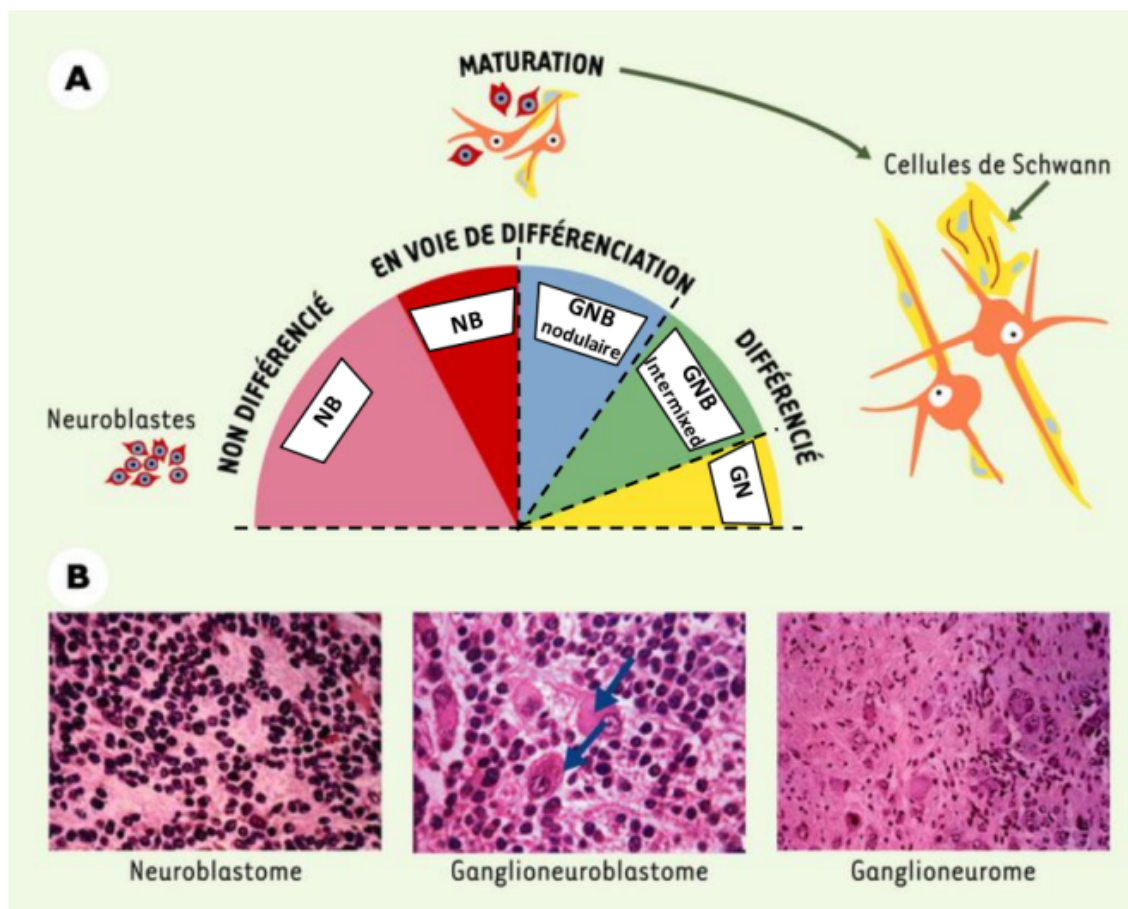


Figure 47 : Classification histologique des tumeurs neuroblastiques.

A. De gauche à droite : NB (neuroblastome), formé de petites cellules (neuroblastes malins) non différenciées puis en voie de différenciation; GNB (ganglioneuroblastome) nodulaire et intermixé, formé de cellules sympathiques différenciantes plus grosses, et de quelques cellules de Schwann; GN (ganglioneurome), formé de grosses cellules ganglionnaires sympathiques totalement différenciées, prolongées par des extensions neuritiques et entourées de cellules de Schwann.

B. Caractères histologiques des coupes de tumeurs neuroblastiques colorées à l'hématoxyline éosine. De gauche à droite: tumeur immature ou neuroblastome à stroma schwannien pauvre; ganglioneuroblastome (les flèches indiquent les cellules différenciées) à stroma schwannien riche; ganglioneurome à stroma schwannien dominant (*Adapté de Douc-Rasy et al., 2004 [63]*).

4.4.1. Neuroblastome

➤ Macroscopie:

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

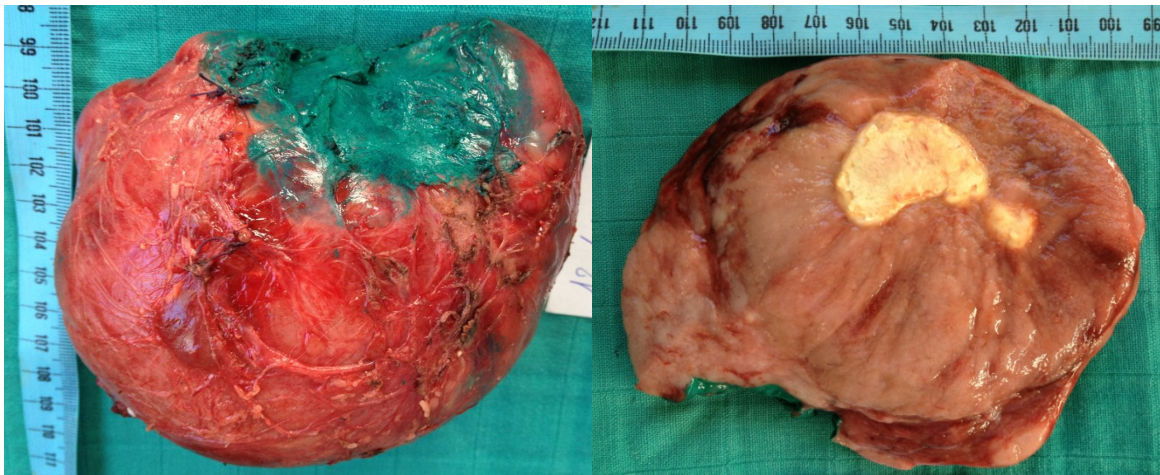


Figure 48 : Neuroblastome aspect macroscopique, Archive Service D'anatomie Et De Cytologie Pathologique HER, A droite. Encrage des limites de résection. A gauche. Coupe transversale.

➤ Microscopie

Prolifération lobulée, séparée par de fins septa fibro-vasculaires. A l'intérieur des lobules : neuroblastes à noyaux basophiles, parfois regroupés en rosettes. Anomalies nucléaires discrètes, apoptose, calcifications.

Au Fond, matrice fibrillaire discrètement éosinophile : NEUROPILE ; La présence de neuropile est la caractéristique pathognomonique de tous les neuroblastomes excepté les plus primitifs.

La pseudo-rosette de Homer-Wright, une autre caractéristique observée dans 15 à 50 % des cas, est composée de neuroblastes autour des régions de neuropiles éosinophiles.

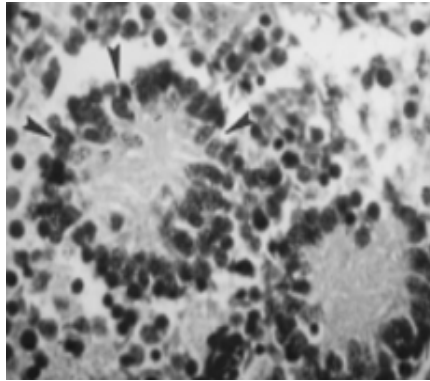


Figure 49 : Pseudo-rosettes de Homer-Wright.
(D'après principes and practice of Pediatric Oncology Group [15]).

- Trois sous-types histologiques de Neuroblastome :

▪ **Neuroblastome indifférencié (5%)**

Il est dépourvu de neuropile et l'immunohistochimie (synaptophysine, Phox2B,..) est nécessaire pour mettre en évidence la différenciation neuroblastique des cellules tumorales (*cf.* paragraphe sur l'étude immunohistochimique).

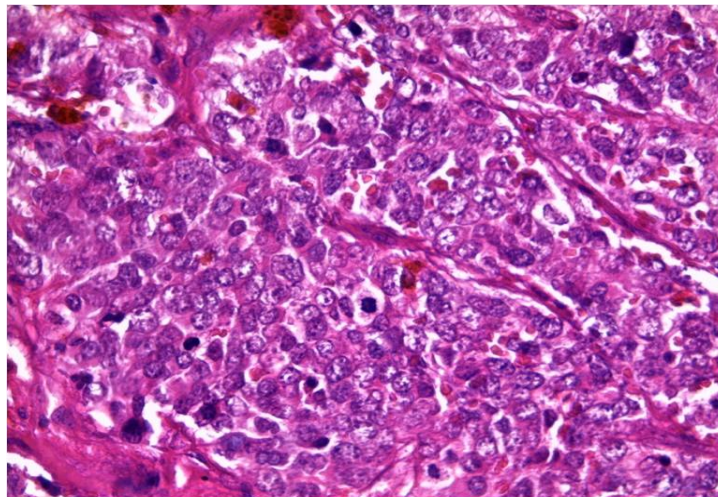


Figure 50: Neuroblastome Indifférencié, Archive
Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

- **Neuroblastome peu différencié (60%)**

La tumeur comporte du Neuropile en quantité variable, et moins de 5 % des cellules tumorales présentent une différenciation ganglionnaire.

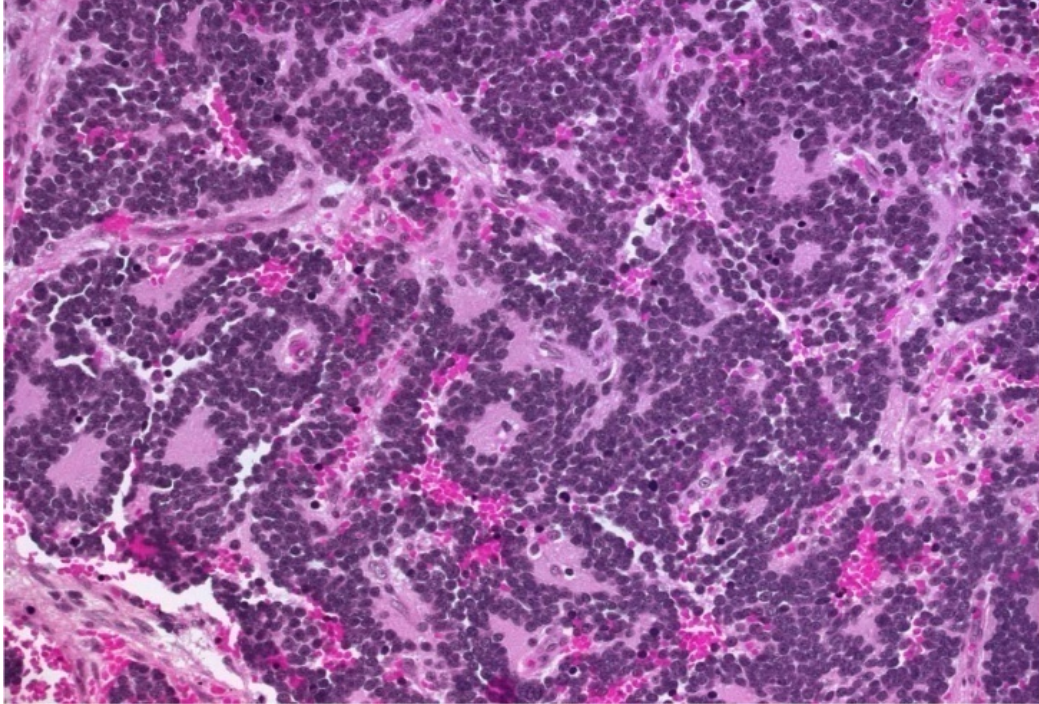


Figure 51 : Neuroblastome Peu différencié, Archive Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

- **Neuroblastome en voie de différenciation**

Au moins 5 % des cellules tumorales présentent une différenciation ganglionnaire complète, avec une différenciation synchrone du noyau (Noyau arrondi de grande taille, Gros nucléole) avec un cytoplasme éosinophile représentant au moins 2 fois l'aire nucléaire.

La composante schwannienne est fréquente mais inférieure à 50 % de la surface tumorale.

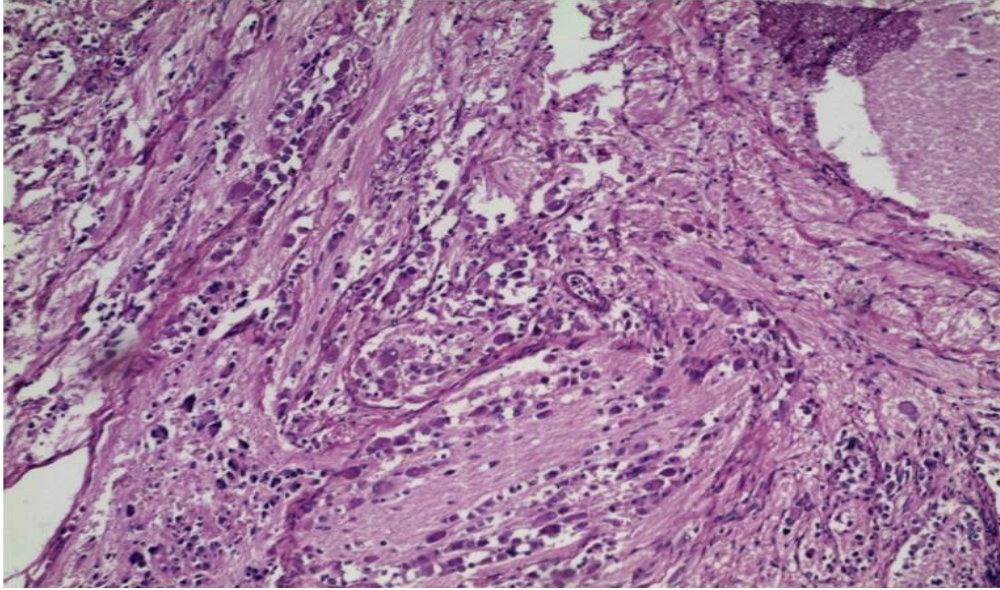


Figure 52 : Neuroblastome En voie de différenciation, Archive Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

4.4.2. Ganglioneuroblastome

➤ Macroscopie

Tumeur +/- bien limitée, +/- calcifiée, possibilité de remaniements hémorragiques, la forme nodulaire se reconnaît aux nodules le plus souvent hémorragique.

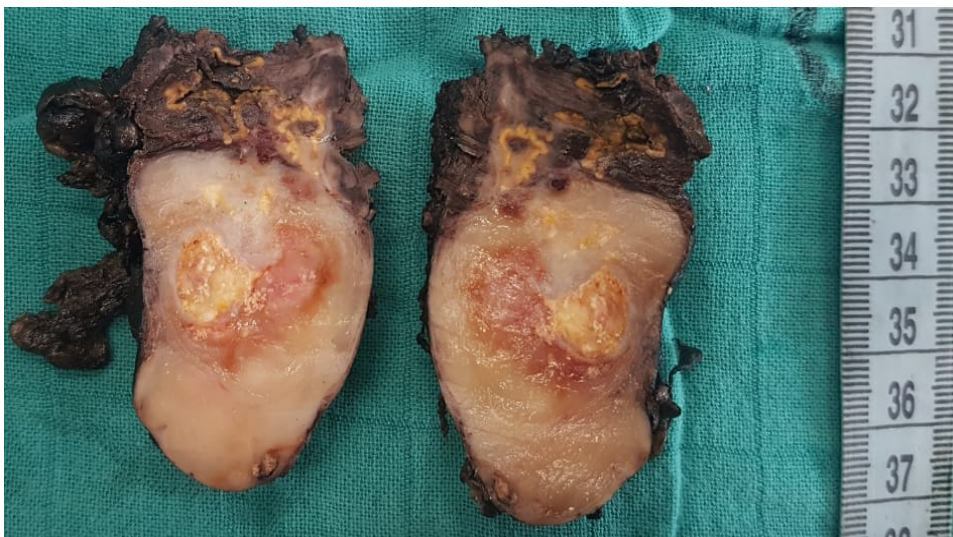


Figure 53 : Pièce d'exérèse macroscopique d'un Neuroblastome Nodulaire, Archive Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER

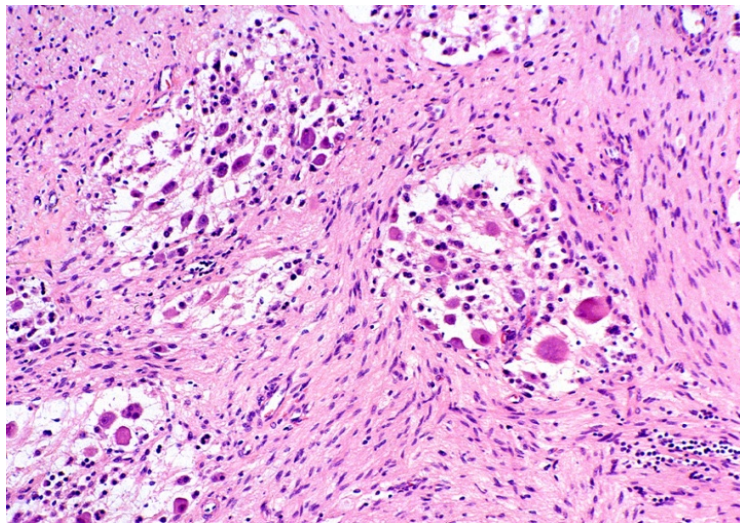
➤ **Microscopie**

Plages matures de ganglioneurome et des plages immatures de Neuroblastome.

Deux types :

▪ **Ganglioneuroblastome mélangé**

Stroma schwannien riche, la composante schwannienne est supérieure à 50 % de la surface tumorale, associé à des petits ilots ou amas de cellules tumorales présentant des aspects de différenciation variée avec présence de cellules ganglionnaires.



**Figure 54 : Ganglioneuroblastome Intermixed,
Archive laboratoire D'Anatomie et de Cytologie Pathologique HER**

▪ **Ganglioneuroblastome nodulaire**

Cette entité est caractérisée par la présence de nodule(s) au sein de la tumeur, souvent de coloration brunâtre ou hémorragiques, correspondant à des clones tumoraux plus agressifs.

Il est donc capital de bien prélever d'éventuels nodules observés macroscopiquement.

✓ **Ganglioneuroblastome nodulaire classique**

Stroma abondant, un seul nodule souvent hémorragique et limité qui abrupte avec la composante non nodulaire de la tumeur. La composante nodulaire correspond à des neuroblastes à différents stades de maturation. La composante non nodulaire correspond à un Ganglioneurome ou Ganglioneuroblastome mélangé.

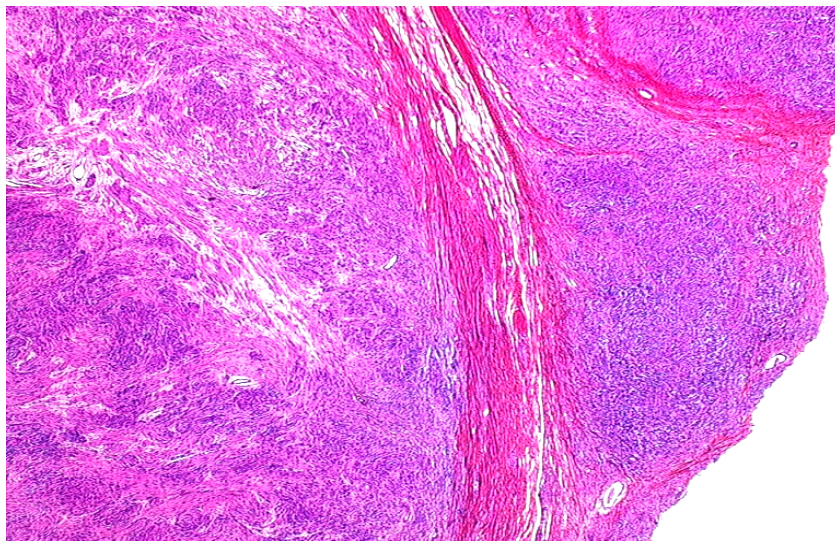
✓ **Ganglioneuroblastome à nodules multiples**

Petits nodules et stroma schwannien abondant.

✓ **Ganglioneuroblastome à grand nodules (uniques ou multiples)**

Stroma pauvre, Composante schwannienne minoritaire (<50%)

Il existe toujours une démarcation nette entre le nodule (uniquement fait de neuroblastes) et la composante schwannienne, appelée : **Bord poussant**.



**Figure 55 : Ganglioneuroblastome nodulaire,
Archive laboratoire D'anatomie Et de Cytologie Pathologique HER**

4.4.3. Ganglioneurome

➤ Macroscopie

Tumeur bien limitée, ferme à la coupe, blanc-nacrée, homogène, légèrement trabéculée.

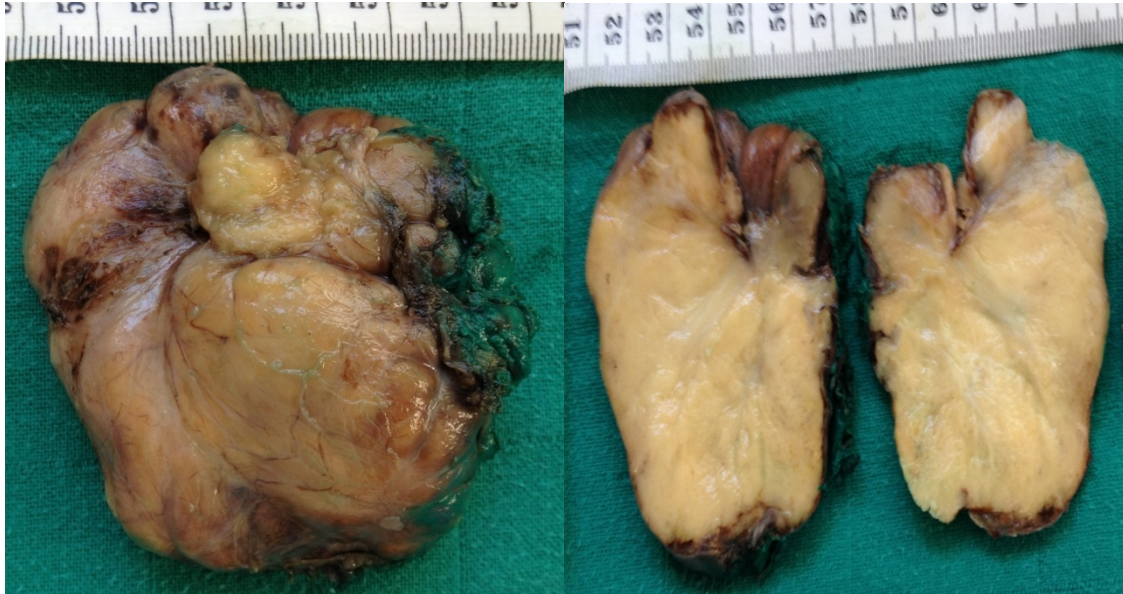


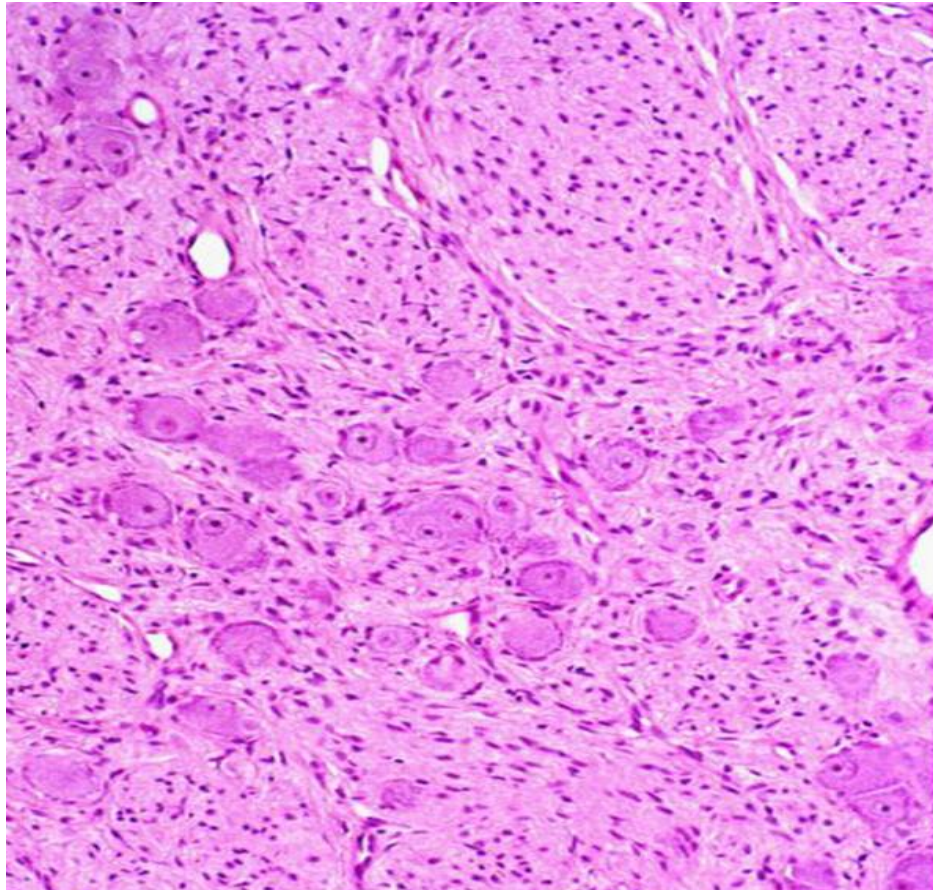
Figure 56 : Ganglioneurome aspect macroscopique, Archive Service D'anatomie Et De Cytologie Pathologique HER, A droite. Encrage des limites de résection. A gauche. Coupe transversale.

➤ Microscopie

Tumeurs bénignes, non compressives, non métastatiques. Deux types:

- **Ganglioneurome mature**

Le plus fréquent, Exclusivement cellules différenciées (Cellules ganglionnaires sympathiques dans un stroma abondant formé de cellules de Schwann).



**Figure 57 : Ganglioneurome Mature,
Archive laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique-HER**

- **Ganglioneurome mûrant**

Très rares, présence d'exceptionnelles cellules tumorales peu différencié

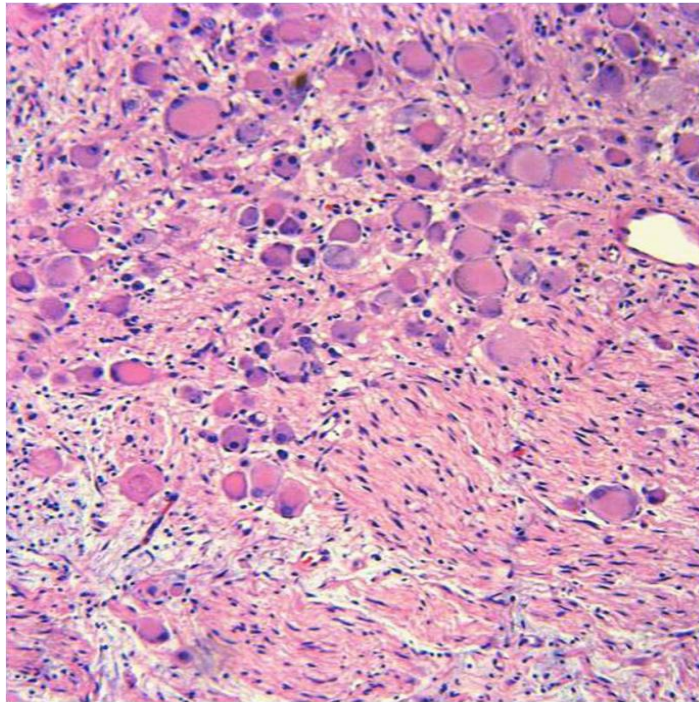


Figure 58 : Ganglioneurome Mûrant,
Archive laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique-HER

Pour les exérèses chirurgicales réalisées après traitement, essentiellement à type de chimiothérapie, qui visent à réduire ou enlever totalement la masse tumorale résiduelle. Seule la mention d'une tumeur neuroblastique périphérique est alors mentionnée, la classification INPC ne s'appliquant alors pas dans ce cas. Le type histologique peut néanmoins être précisé ainsi que Les marges d'exérèse lorsque cela est possible, lorsqu'il ne s'agit pas de résections fragmentées [82].

Dans notre série La catégorie histologique selon la classification de l'INPC la plus fréquente est le neuroblastome peu différencié ce qui rejoint les données de la littérature ;

Le tableau suivant récapitule les données de notre étude comparée aux séries de la littérature.

	Bae, G.E., [233]	Kang, S. Y., [231]	Avanzini, S., [232]	G.BSHA O., [230]	Burgues, O., [234]	notre série
Le NB indifférencié	4,1%	--	2%	9,4%	19,2%	19,3%
Le NB peu différencié	45,8%	47%	15%	69,4%	61%	70,2%
Le NB en voie de différenciation	29,2%	17%	1%	3,6%	6,6%	5,3%
Les ganglioneuroblastomes nodulaires	8,3%	--	--	3,3%	--	1,2 %
Les ganglioneuroblastomes mélangés	2,1%	22%	4%	6,7%	--	2,1 %
Les ganglioneuromes	2,1%	--	--	--	--	1,5 %
Non précisé	--	14%	2%	--	--	--

Tableau 19 : Fréquence des sous type histologiques du neuroblastome de notre série avec la littérature.

4.5. Index de Mitose et de Caryorrhexie

Sur un prélèvement histologique réalisé avant tout traitement, l'index mitotique-caryorrhexique (MKI) doit être déterminé. Cet index est réalisé sur 5 000 cellules et le compte des mitoses et des figures de caryorrhexies permet de classer les tumeurs en NBL MKI bas (< 100/5 000 cellules), moyen (100-200/5 000 cellules) ou élevé (> 200/5 000 cellules).

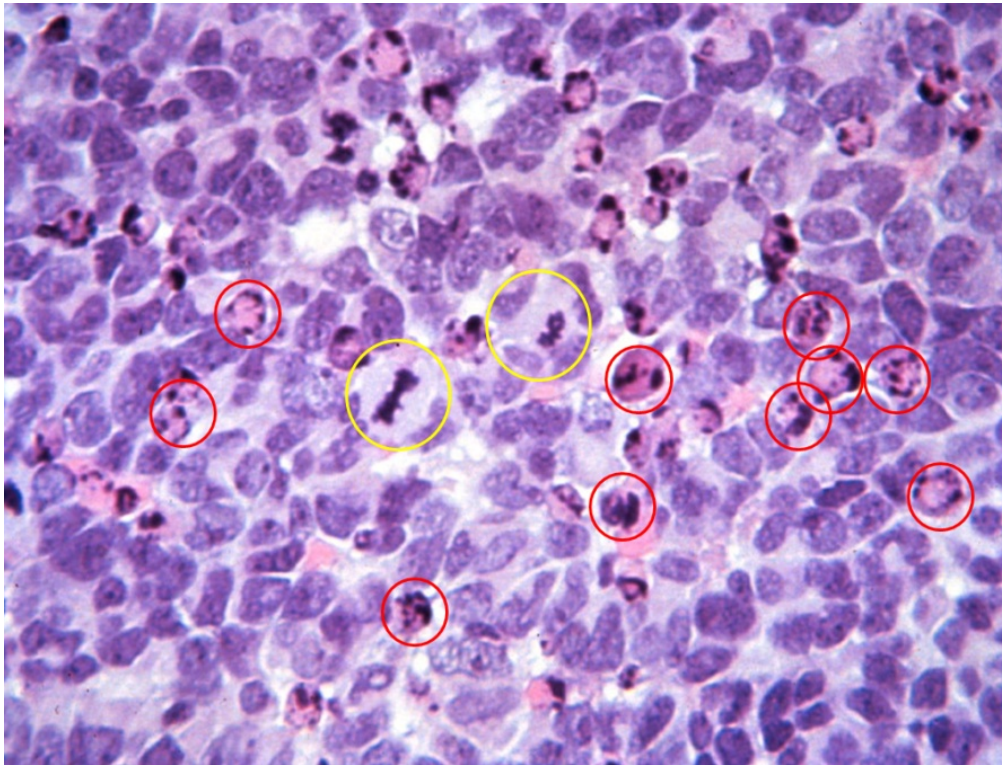


Figure 59 : Activité de Mitose et de Caryorrexhie.
Archive laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologique-HER

Dans notre série, Le MKI faible est le plus dominant 65%. Le tableau ci-dessous compare les résultats de l'analyse du MKI aux revues de littérature.

Etudes	MKI	Fréquence
O. Burgues [234]	- Faible,	36,9%
	- Intermédiaire	21,7%
	- Elevé	65%
L. Cohen [235]	- Faible	87%
	- Intermédiaire	-
	- Elevé	13%
Notre Série	- Faible	65%
	- Intermédiaire	13%
	- Elevé	21%

Tableau 20 : Comparaison des données de l'index mitose caryorrhexie de notre série avec la littérature.

Dans notre série, le MKI a montré une corrélation très significative avec l'expression du NMYC (p=0.007).

La survie à 12 mois (1 an) était de 78.8 % chez les patients dont le MKI est bas, et elle est de 41.7 % chez les patients avec un MKI intermédiaire, et elle est de 60% chez les patients avec un MKI haut. Il y avait une différence de survie de façon statistiquement significative entre les trois groupes (P = 0.030).

4.6. Etude Immunohistochimique

4.6.1. Diagnostic Positif : Marqueurs du Neuroblastome

Les TNP sont caractérisés par l'expression de la synaptophysine et, de façon beaucoup plus spécifique, de Phox2B, facteur de transcription spécifique du système nerveux autonome.

- NSE, plus sensible et moins spécifique.
- Chromogranine A, Synaptophysine, Neurofilament : positifs
- CD56 et GFAP
- PS100 : différenciation schwannienne.
- NB 84
- Tyrosine hydroxylase
- PHOX2B : facteur de transcription, exprimé dans le système nerveux autonome. Sensibilité et spécificité.

4.6.2. Diagnostic Différentiel : Tumeurs à petites cellules rondes.

Les Tumeurs neuroblastique périphériques font partie des tumeurs à petites cellules rondes, C'est un groupe hétérogène de tumeurs agressives constitué majoritairement de cellules de taille plutôt moyenne, peu ou indifférenciées, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé et au noyau souvent arrondi et hyperchromatique.

Les difficultés diagnostic se posent essentiellement dans les **Neuroblastomes indifférenciés ou peu différenciés** avec les tumeurs à cellules rondes de l'enfant. L'étude immunohistochimique est un complément nécessaire à l'examen histologique standard.

Néanmoins, il est important de souligner qu'aucun marqueur immunohistochimique n'est spécifique d'un type histologique et qu'aucun diagnostic ne doit, dans ce contexte, être porté sur le résultat d'un seul marqueur. Les immunohistochimies négatives sont aussi importantes que les immunohistochimies positives.

Les tumeurs à petites cellules rondes pédiatriques les plus fréquentes sont :

- Les tumeurs du groupe Ewing,
- Les leucémies/lymphomes non hodgkiniens en particulier les leucémies/lymphomes lymphoblastiques,
- **Les tumeurs neuroblastiques périphériques,**
- Les rhabdomyosarcomes (surtout alvéolaires),
- Les tumeurs desmoplasique à petites cellules,
- Les synovialosarcomes.
- D'autres types tumoraux sont plus rarement rencontrés (tumeur neuroectodermique mélanotique, carcinome à translocation de type NUT, ostéosarcome à petites cellules rondes, tumeur rhabdoïde,...).

Il est important d'examiner soigneusement la tumeur à la recherche de signes d'orientation morphologique pouvant être très focaux : comme la présence de **neuropile** orientant vers une tumeur neuroblastique périphérique.

En l'absence de signes morphologiques d'orientation, on peut proposer, en 1^{ère} intention, le panel d'anticorps suivant : cytokératines, EMA, Desmine, Myogénine, CD3, TdT, CD79a, Phox2B, synaptophysine, CD99. Dans la majorité des cas, un panel de ce type permet de porter un diagnostic histologique.

	CK	EMA	desmine	myogénine	CD3	CD79a	TdT	Phox2B	synaptophysine	CD99
NBL	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
Ewing Ewing-like	-/+	-/+	- (+ rare)	-	-	-	-	-	+/-	+
RMS	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
LLB/T	-	-	-	-	-/+	+/-	+	-	-	+
TDPCR	+	+	+	-	-	-	-	-	-	- (+rare)
SS	+/-	+	-	-	-	-	-	-	-	+/-

Tableau 21 : Principaux marqueurs exprimés dans les tumeurs à petites cellules rondes pédiatriques selon leur nature.

L'expression de CD99 est considérée uniquement s'il s'agit d'une expression membranaire.

NBL : neuroblastome ; RMS : rhabdomyosarcome ; LLB/T : lymphome lymphoblastique B/T ; TDPCR : tumeur desmoplasique à cellules rondes ; SS : synoviosarcome. (D'après Louise Galmiche [82]).

4.6.3. Expression de l'Oncogène NMYC par immunohistochimie

▪ Généralités sur l'oncogène NMYC

- Le gène MYCN est un proto-oncogène exprimé normalement dans le système nerveux en développement. Il est situé à la partie distale du bras court du chromosome 2 dans la région 2p23-24 [83].
- MYCN a été découvert dans des cellules de neuroblastome grâce à son homologie avec MYC [201].

▪ Importance de l'oncogène MYCN dans les neuroblastomes

L'intérêt porté à ce gène vient du fait qu'il est amplifié dans environ 22 % des neuroblastomes, cette anomalie génétique présentant à elle seule un facteur de mauvais pronostic [205]. De plus, MYCN est impliqué dans le développement et la progression des neuroblastomes. Cet oncogène code un facteur de transcription qui régule de nombreux processus clés de la cancérogénèse comme la prolifération, la différenciation ou l'angiogénèse.

▪ Amplification de l'oncogène MYCN

En 1983, Schwab et al. [228] ont mis en évidence l'amplification du gène *MYCN* (*v-myc* avian myelocytomatosis viral-related oncogene, neuroblastoma-derived) sous forme de chromosomes minuscules doubles (DM pour double minute chromosome en anglais) ou des régions chromosomiques présentant un marquage homogène (HSR pour homogeneously staining region en anglais) dans des lignées cellulaires dérivant de neuroblastomes humains et dans une tumeur primaire. Par la suite, Seeger et al (1985) [206] ont démontré que l'amplification de *MYCN* était associée aux neuroblastomes ayant une progression rapide et un mauvais pronostic.

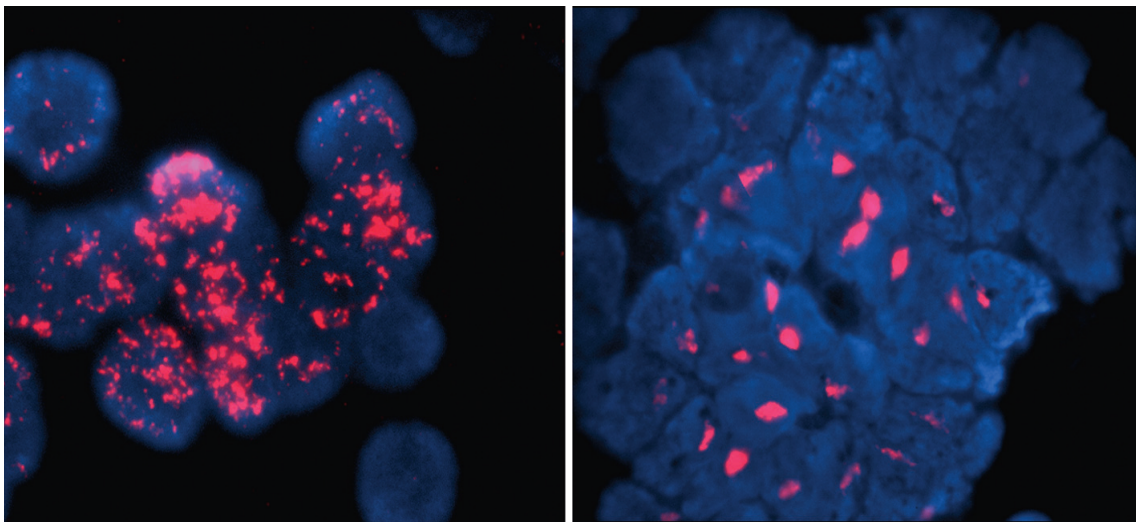


Figure 60 : Amplification de l'oncogène *MYCN* dans des noyaux de cellules de Neuroblastome mise en évidence par la technique de FISH (fluorescent in situ hybridation) (d'après Maris *et al.*, 2007).

Les DM sont trouvés le plus souvent dans les tumeurs primaires, alors que les HSR sont généralement présents dans les lignées cellulaires de neuroblastome. L'amplification de l'oncogène *MYCN* conduit à la présence de 50 à 100 copies du gène, mais dans certains cas, près de 500 copies peuvent être observées. Le point de départ de l'amplification semble être une répllication anormale de la région du locus *MYCN* suivie de recombinaisons conduisant à l'apparition de DM. Ces éléments extra-chromosomiques pourraient ensuite s'intégrer à un chromosome, et subir plusieurs cycles d'amplification in situ conduisant à des HSR [207]. L'ADN amplifié a une taille comprise entre 100 et 500 kb. Certains neuroblastomes peuvent

présenter 3 ou 4 copies de l'oncogène MYCN lorsqu'un gain du gène MYCN se produit à la suite d'une translocation déséquilibrée entre un fragment du chromosome 2 contenant le locus de MYCN et un autre chromosome [208, 209]. Il semble que le gain du gène MYCN soit un événement précoce, qui peut être suivi de l'amplification de cet oncogène [210].

L'amplification de l'oncogène MYCN est une caractéristique intrinsèque de la tumeur. En effet, le taux d'amplification varie peu dans le temps et dans la tumeur primaire et les métastases chez un même patient [210].

Dans notre série, la recherche de l'amplification du NMYC n'a pas pu être réalisée.

Le tableau Suivant montre les résultats des études réalisées sur la recherche de l'amplification de l'oncogène NMYC.

Etudes	MYCN statut	Fréquence
O. Burgues [234]	- Non amplifié	83,3%
	- Amplifié	16,7%
L. Cohen [235]	- Non amplifié	84%
	- Amplifié	16%
M. Leclair [236]	- Non amplifié	97,2%
	- Amplifié	2,7%

Tableau 22 : Tableau Récapitulatif des Etudes Réalisées sur l'amplification du NMYC.

▪ L'expression de MYCN

L'amplification de l'oncogène MYCN conduit en général à l'hyperexpression de l'oncoprotéine qui agit au niveau nucléaire.

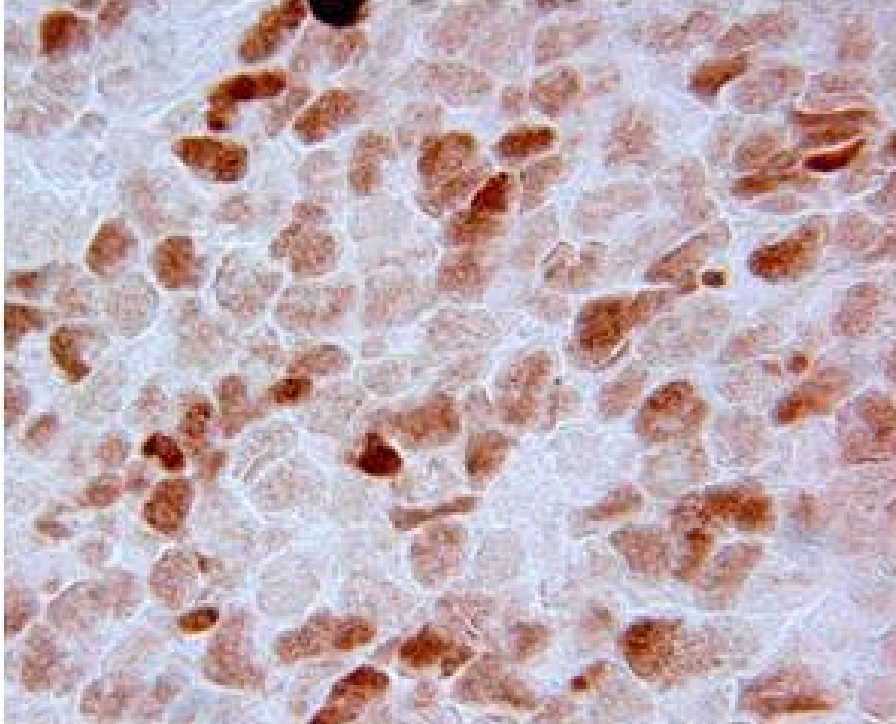


Figure 61 : MYCN Protéine, Archives du Laboratoire et de Cytologie Pathologique-HER.

En effet, au cours de la vie embryonnaire MYCN est exprimé dans de nombreux tissus tels que le cœur, les bourgeons des membres, le tube neural, les poumons, le foie, l'estomac. Au moment de la naissance, MYCN est exprimé dans le cerveau, les reins, l'intestin, les poumons et le cœur. Par la suite, l'expression de MYCN diminue dans certains tissus. Chez l'adulte, elle perdure dans le cerveau, les testicules, le cœur et les lymphocytes B.

L'inactivation du gène MYCN chez des souris est létale. En effet, les embryons présentent des anomalies au niveau du cœur et du système nerveux, avec en particulier une réduction importante du nombre de neurones des ganglions de la racine dorsale et des ganglions sympathiques [211-215]. Cela suggère le rôle important de MYCN dans la formation des neurones dérivant de la crête neurale.

L'expression de MYCN dans la crête neurale a été étudiée plus en détail dans la région du tronc chez le Poulet. Les résultats indiquent que MYCN est exprimé de façon uniforme dans toutes les cellules avant et pendant leur migration, puis cette expression perdure uniquement dans les cellules subissant ultérieurement la différenciation neuronale [217].

L'expression de NMYC est impliquée :

- Dans le développement des neuroblastomes

Le travail mené par Hansford et al. (2004) [218] a permis de préciser le rôle de MYCN, en particulier dans l'initiation des neuroblastomes. Une hyperplasie des neuroblastes des ganglions paravertébraux est observée chez les souris sauvages peu avant la naissance, puis elle disparaît par apoptose après la naissance. Or, dans les souris surexprimant MYCN, la régression de ces neuroblastes est retardée et incomplète en raison de l'expression de MYCN qui rend ces cellules moins sensibles à l'apoptose.

- Dans le contrôle du cycle cellulaire, de la prolifération et de la différenciation

De nombreux travaux mettent en évidence la régulation du cycle cellulaire par MYCN. En effet, la surexpression de MYCN dans des cellules de neuroblastome induit un raccourcissement de la phase G1 [218], alors que la diminution de l'expression de MYCN (par des agents chimiques, des approches anti-sens ou par RNAi) provoque un arrêt des cellules en phase G1 [220-223].

- Dans la progression des neuroblastomes

Des travaux montrant que l'expression exogène de MYCN dans des cellules de neuroblastome stimule leur prolifération, et augmente leur capacité à former des tumeurs quand elles sont injectées chez des souris [223]. Les mécanismes à l'origine de cette stimulation de la malignité sont largement étudiés, ce qui permet une meilleure compréhension des rôles que joue MYCN dans la progression tumorale des neuroblastomes. Plusieurs études indiquent que MYCN régule également la migration des cellules de neuroblastome. En effet, la capacité d'invasion et la motilité sont stimulées dans des cellules présentant un fort taux d'expression de MYCN, par rapport à des cellules exprimant peu ou

pas MYCN, alors que la diminution de l'expression de MYCN (par antisens ou traitement par l'acide rétinoïque) induit la réduction de ces deux processus [225, 226].

Dans la série de **H. Hashimoto et al. 1989 [238]**, qui a porté sur l'étude de l'amplification et de l'expression du NMYC chez 18 cas ; ils concluent que l'augmentation de la production de la protéine MYCN est très corrélée avec l'amplification de l'oncogène MYCN et elle est associée à un pronostic défavorable des patients. Parmi 11 patients avec une amplification du gène NMYC, 9 avait un immunomarquage des cellules d'intensité proportionnelle au nombre de copies. Dans les deux cas ayant un immunomarquage négatif pour la protéine NMYC, les auteurs ont suggéré un problème de surfixation du prélèvement d'où la perte de la protéine intranucléaire.

Dans la série de **E. Hiyama et al. 1999 [237]**, portant sur la corrélation de l'analyse de l'expression du MYC avec le pronostic chez 41 cas. Ils ont démontré que l'expression de la protéine MYCN était associée à un mauvais pronostic et a plus d'impact pronostic que l'âge au diagnostic. Ainsi dans leur étude seul le stade avancé et l'expression du NMYC était associé à un pronostic défavorable.

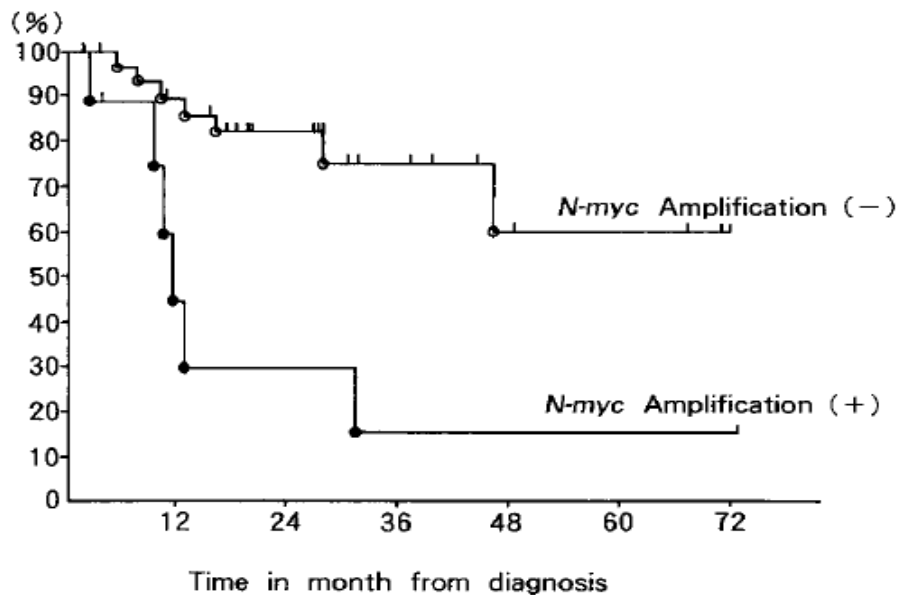


Figure 62 : Relation between NMYC gene amplification and progression free survival after diagnosis [237].

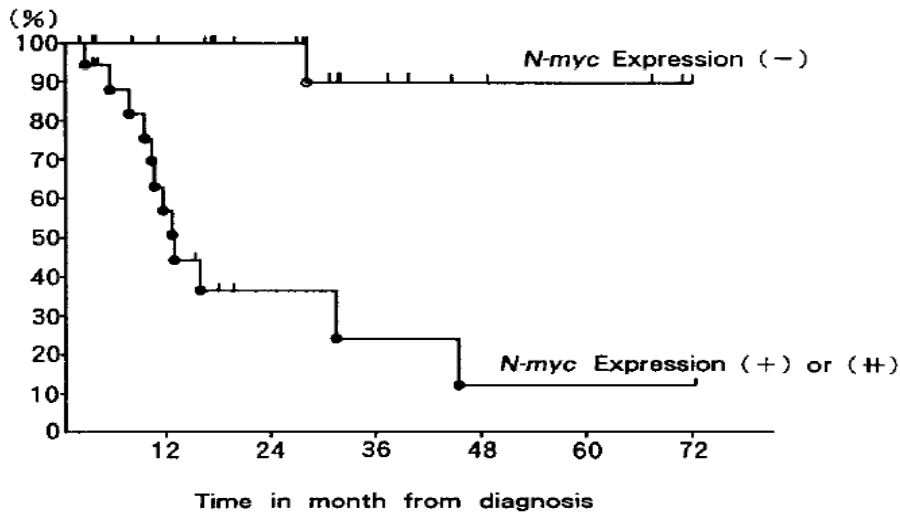


Figure 63 : Relation between NMYC protein expression and progression free survival after diagnosis [237].

Dans notre série, La survie a 12 mois (1 an), était de **81.6 %** chez les patients avec un NMYC négatif, et elle est de **53.1 %** chez les patients avec NMYC Positif. Ce qui rejoint les données de la littérature et montre que l'expression de l'oncogène MYCN est un facteur de mauvais pronostic. Le tableau suivant récapitule la comparaison entre notre série avec les données de 2 séries de la littérature.

Tableau 23 : Récapitulatif des études réalisées sur l'expression immunohistochimique de NMYC

Etudes	Nombre de cas	MYCN statut	Fréquence
E. Hiyama [237]	N = 41	- Positif - Négatif	46,3 % 53,7 %
H. Hashimoto [238]	N = 18	- Positif - Négatif	50% 50%
Notre Série	N = 67	- Positif - Négatif	37.5% 62.5%

4.7. Contrainte de l'étude anatomopathologique

- Pour Appliquer la classification INPC Le tissu tumoral, aussi bien obtenu d'un site métastatique ou du foyer primitif, doit être prélevé avant toute chimiothérapie.

- L'échantillon doit comporter assez de tissu pour permettre une évaluation très confortable du MKI (un total de 5000 cellules comptables par les différents champs de microscope).

- L'évaluation de la différenciation sur BOM est acceptable, mais l'évaluation du MKI est non acceptable.

- L'anticorps NMYC n'est pas toujours disponible, et la présence de son révélateur et témoin ainsi que de techniciens formés est indispensable pour la validité de sa technique.

- Le MKI n'est pas calculé sur toutes les biopsies du fait de l'insuffisance de représentativité du prélèvement pour la majorité. (Exigüité du prélèvement).

- Peu de patients ont bénéficié d'une chirurgie première, ne permettant pas d'avoir assez de tissu pour les relectures et bien étudier les critères histo-pronostiques.

- Le prélèvement destiné à l'analyse de l'expression de l'oncogène MYCN ne doit pas être exposé à une surfixation ce qui altère la protéine intranucléaire, et le fixateur ne doit pas être trop dilué.

5. FACTEURS PRONOSTIQUES

L'évolution à long terme d'un neuroblastome peut être estimée en pratique grâce à trois critères principaux : l'âge de l'enfant au moment du diagnostic, le stade d'extension tumoral et la génétique tumorale représentée essentiellement par le statut de l'oncogène NMYC.

5.1. L'âge

L'âge au moment du diagnostic de neuroblastome est un facteur pronostique déterminant. Les enfants les plus jeunes sont définis comme de bon pronostic, la valeur seuil choisie par la commission INRG entre bon et mauvais pronostic étant de 18 mois (547 jours) [71].

5.2. Stade d'extension tumorale (INSS)

Pour le bilan d'extension initial, deux stadifications basées sur l'imagerie sont utilisées actuellement : l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) [72,73], développée en 1988 et modifiée en 1993, et l'International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS), la plus récente [71].

Stade 1	Tumeur localisée, exérèse complète et/ou reliquat microscopique Ganglion ipsilatéral négatif (les ganglions adhérents à la tumeur primitive peuvent être positifs).
Stade 2A	Tumeur localisée, exérèse incomplète Ganglion ipsilatéral négatif.
Stade 2B	Tumeur localisée et/ou exérèse complète mais présence d'un ganglion ipsilatéral positif Ganglion(s) controlatéral (aux) augmenté(s) de volume mais négatif(s) microscopiquement.
Stade 3	Tumeur unilatérale franchissant la ligne médiane et/ou ganglion locorégional positif ou tumeur unilatérale localisée avec ganglion controlatéral positif.
Stade 4	Toute tumeur primitive avec dissémination à distance (ganglion distant, moelle, os, foie, peau, et/ou autres organes – sauf 4S).
Stade 4S	Tumeur primitive localisée (telle que définie pour les stades 1, 2A ou 2B) avec dissémination (peau, foie et/ou envahissement médullaire < 10 %) Âge < 1 an.

Tableau 24 : Stadification International Neuroblastoma Staging System (INSS). [74].

L1	Tumeur localisée qui n'envahie aucune structure vitale (comme défini par les critères IDRF) et confinée à un seul compartiment du corps.
L2	Tumeur avec envahissement locorégional et présence d'au moins un des critères IDRF.
M	Maladie métastatique (sauf tumeur de stade MS).
MS	Maladie métastatique chez un enfant âgée de moins de 18 mois et dont les sites métastatiques sont limités à la peau au foie et/ou à la moelle osseuse.

Tableau 25 : Stadification International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS). [74].

La moitié des neuroblastomes surviennent sous forme métastatique chez des enfants de plus d'un an avec un pronostic à long terme très mauvais, alors que dans les stades 1 ou 2 selon l'INSS la survie à long terme dépasse 80 %, quel que soit l'âge. Chez le nourrisson, certaines tumeurs localisées ou métastatiques (stade 4S selon l'INSS ou MS selon l'INRGSS) peuvent régresser spontanément ou après une chimiothérapie peu agressive. Les métastases à distance, définissant le diagnostic de neuroblastome stade 4 selon l'INSS ou stade M selon l'INRGSS, sont dans l'immense majorité des cas des métastases osseuses ou médullaires. La stadification INSS n'est pas adaptée à l'évaluation préopératoire. C'est pourquoi il a été établi une nouvelle stadification INRGSS qui a pour vocation de mieux classer les enfants présentant un neuroblastome en prenant en compte notamment les rapports entre la tumeur et les organes vitaux de voisinage grâce aux critères Image Defined Risk Factors (IDRF). Ces critères permettent de définir précisément le risque opératoire [75].

Cou :

Tumeur englobant l'artère carotide / vertébrale ou la veine jugulaire interne
Tumeur étendue à la base du crâne

Charnière cervico-thoracique :

Tumeur envahissant les racines du plexus brachial
Tumeur englobant les vaisseaux sous-claviers / vertébraux ou l'artère carotide interne
Tumeur comprimant la trachée

Thorax :

Tumeur englobant l'aorte ou ses branches principales
Tumeur comprimant la trachée ou les bronches souches
Tumeur du médiastin inférieur gauche, envahissant la jonction costo-vertébrale entre T9 et T12
Épanchement pleural avec/sans cytologie positive

Charnière thoraco-abdominale :

Tumeur englobant l'aorte ou la veine cave inférieure

Abdomen-pelvis :

Tumeur infiltrant le pédicule portal
Tumeur infiltrant les branches de l'artère mésentérique supérieure à la racine du mésentère
Tumeur englobant l'origine du tronc coeliaque et/ou de l'artère mésentérique supérieure
Tumeur envahissant un ou deux pédicules rénaux
Tumeur englobant l'aorte et/ou la veine cave inférieure
Tumeur englobant les vaisseaux iliaques
Tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique
Ascite avec/sans cytologie positive

Tumeurs en sablier avec symptômes de compression médullaire

Infiltration / envahissement des structures / organes adjacents :

Péricarde, diaphragme, rein, foie, bloc duodéno pancréatique, mésentère ou autres

Figure 64 : Image Defined Risk Factors – INRGSS [240]

5.3. Marqueurs sériques et urinaires

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

Ainsi, le taux de **ferritine** sérique est élevé chez les patients porteurs d'un neuroblastome avec extension locorégionale ou métastatique [76].

La **neurone-specific-enolase (NSE)** est une protéine cytoplasmique associée aux cellules neuronales dont le taux est corrélé avec le stade d'extension tumorale et la survie [77].

Le **disialoganglioside GD2** est une molécule présente à la surface des neuroblastes dont le dosage pourrait témoigner de la progression tumorale du neuroblastome [78].

Le taux de **lactico-déshydrogénase** au moment du diagnostic est un marqueur (non spécifique) du volume tumoral ou de son renouvellement rapide ; un taux élevé est significativement associé à une survie inférieure dans les neuroblastomes non métastatiques, notamment chez les enfants de plus d'un an, et à une amplification de l'oncogène MYCN [79].

Le dosage fractionné des **catécholamines** (en chromatographie liquide à haute performance par exemple) permet d'analyser les différents métabolites : les neuroblastomes les plus graves ou indifférenciés se caractérisent par un déficit en dopamine- β hydroxylase dans leur voie de synthèse catécholaminergique, et donc une excrétion urinaire élevée en DOPA, dopamine, acides vanyllactique et homovanillique (HVA), une excrétion moindre en acide vanylmandélique (VMA) et un rapport VMA/HVA bas [80,81].

5.4. Facteurs Histopronostiques

L'étude anatomopathologique permet non seulement de confirmer le diagnostic de tumeur neuroblastique, qui est souvent fortement suspectée sur le bilan clinique et biologique, mais également de préciser les différents éléments morphologiques à visée pronostique. Ces éléments pronostiques ne sont évalués que dans le cas d'un prélèvement réalisé avant tout traitement et n'ont aucune valeur reconnue après chimiothérapie.

L'analyse détaillée du tissu tumoral, standardisée dans la classification de l'International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) dite de Shimada, prend en compte la quantité respective de stroma schwannien, de cellules neuroblastiques et le caractère plus ou moins différencié des cellules neuroblastiques [2].

Elle identifie trois grades de différenciation neuroblastique (indifférencié, peu différencié et différencié) et trois classes d'index mito-caryorrhexis (index de différenciation MKI) : faible, intermédiaire et élevé. Le grade de différenciation et le MKI ont tous deux une signification pronostique en fonction de l'âge. Les groupes au pronostic favorable ou défavorable sont basés sur une combinaison qui prend en compte l'âge, le grade de différenciation et l'index MKI [2].

Elle classe les tumeurs en **histopronostic favorable et défavorable** en fonction du degré de différenciation neuroblastique. La relation entre la différenciation et le pronostic est en réalité complexe, car la séquence de maturation est aussi liée à l'âge. Les tumeurs d'histologie favorable se placent ainsi dans une séquence qui va du neuroblastome peu différencié (< 18 mois), au neuroblastome différenciant (5 ans), puis ganglioneuroblastome Intermixed puis ganglioneurome. En revanche, les tumeurs indifférenciées, ou peu différenciées (après 18 mois), et tous les neuroblastomes après 5 ans sont considérés comme des histologies défavorables.

Age	Histopronostic défavorable	Histopronostic favorable
< 18 mois	NB indifférencié NB peu différencié et MKI haut NB différenciant et MKI haut	NB peu différencié et MKI bas/intermédiaire NB différenciant et MKI bas/intermédiaire Ganglioneuroblastome mélangé Ganglioneurome
18 mois - 5 ans	NB indifférencié NB peu différencié NB différenciant et MKI intermédiaire/haut	NB différenciant et MKI bas Ganglioneuroblastome mélangé Ganglioneurome
> 5 ans	NB indifférencié NB peu différencié NB différenciant	Ganglioneuroblastome mélangé Ganglioneurome

Tableau 26 : Classification histopronostique des tumeurs neuroblastiques périphériques selon l'INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification) en fonction de l'âge de survenue, de la différenciation tumorale et de l'index MKI. (D'après Louise Galmiche [82]).

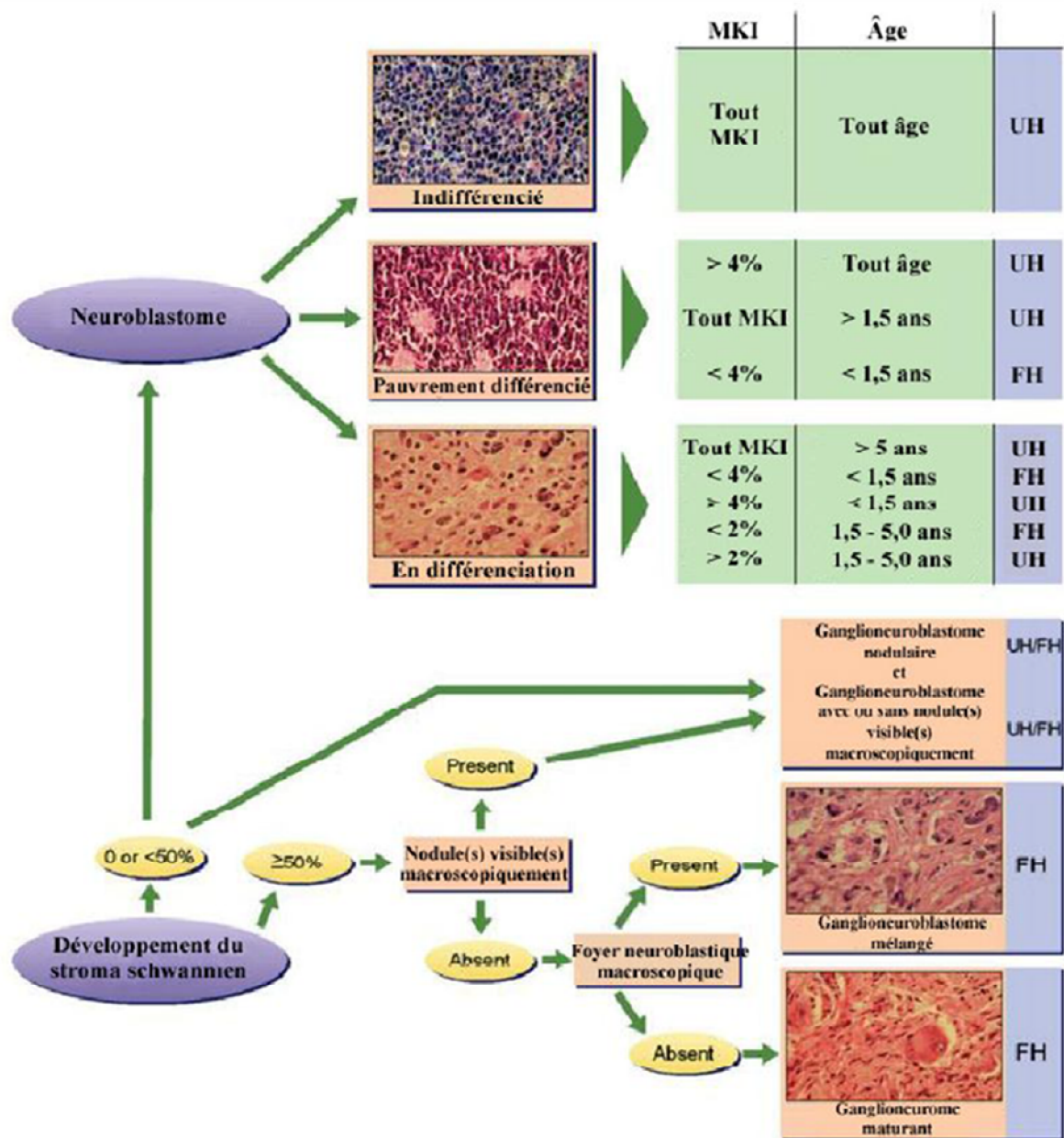


Figure 65 : Classification des neuroblastomes en histologie favorable ou non favorable selon les différents critères de l'INPC [1].

Le premier critère à déterminer est le pourcentage de développement du stroma schwannien.

Le second est le niveau de différenciation des neuroblastes.

Finalement, l'index mitose-caryorexie est évalué.

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

Etudes	Classification (INPC)	Fréquence
O. Burgues [234]	- Favorable	39,5%
	- Non favorable	60,5%
L. Cohen [235]	- Favorable	64%
	- Non favorable	36%
T. Hassan [192]	- Favorable	43,8%
	- Non favorable	56,2%
Notre série	- Favorable	25%
	- Non favorable	74%

Tableau 27 : Comparaison de l’Histopronostic de notre série avec la littérature.

Dans notre série, L’histopronostic est très corrélé de façon très significative avec l’âge ($p=0.000021$).

5.5. Marqueurs Moléculaires et génétiques

5.5.1. Oncogène NMYC

L’amplification de l’oncogène MYCN dans la tumeur est le **facteur génétique pronostique majeur**, indépendant du stade clinique, de l’âge et des autres facteurs biologiques, avec un impact négatif sur le pronostic quel que soit le stade de la maladie [84]. La prévalence de son amplification est d’environ 10 % chez les enfants présentant un neuroblastome et prédit une plus mauvaise survie globale malgré les traitements agressifs proposés [85].

L’amplification de l’oncogène MYCN, sous forme de matériel génétique supplémentaire extra-chromosomique (chromosome minute) ou intra-chromosomique (HSR : *homogeneous staining region*), est observée dans environ 20 % des neuroblastomes. Des données expérimentales dans un modèle de souris transgénique suggèrent que l’oncogène

MYCN pourrait être directement impliqué dans les mécanismes conduisant à la survenue, à la transformation ou à la progression d'un neuroblastome [86]. Cet événement génétique acquis, clonal, limité au tissu tumoral, est plus fréquent en cas de métastases [87,88]. Il est associé dans l'immense majorité des études avec un pronostic défavorable [89].

Cet impact pronostique est ainsi identifié dans les neuroblastomes localisés mais aussi dans ceux de stade 4s [90], de stade 4 chez les enfants de moins d'un an [91,92]. L'analyse de l'amplification de MYCN a fait appel aux techniques successivement disponibles en biologie moléculaire et applicables à des quantités progressivement décroissantes de matériel tumoral : Southern Blot (10 µg d'ADN), PCR (100 ng), voire FISH (quelques dizaines de cellules). Cette dernière technique permet en outre d'observer la variabilité dans le degré d'amplification des cellules au sein d'une même tumeur, la signification de cette variation n'étant pas connue [93,94]. La détection d'ADN circulant de MYCN a été récemment proposée pour évaluer de façon non-invasive l'amplification de cet oncogène [95]. La raison pour laquelle l'amplification de MYCN est corrélée à la sévérité évolutive reste une énigme : la protéine MYC forme avec MAX un hétérodimère qui active plusieurs gènes impliqués dans la progression du cycle cellulaire au-delà de la phase G1 [98,99].

5.5.2. Ploïdie tumorale

L'analyse de la ploïdie tumorale peut être, plus aisément que par cytogénétique tumorale, approchée par la mesure automatisée, en cytométrie de flux, du contenu en ADN des cellules tumorales. L'hyperdiploïdie (triploïdie) est essentiellement observée dans les neuroblastomes survenant chez les enfants de moins d'un an et d'évolution favorable ; au contraire, la diploïdie des neuroblastomes dans la même tranche d'âge est associée à un pronostic défavorable [100]. Le caractère diploïde ou tétraploïde des cellules du neuroblastome est également associé à une diminution de la survie et de la survie sans événement indépendamment de l'âge et du stade d'extension du neuroblastome [101]. Ce facteur pronostique est en partie corrélé à l'amplification de MYCN [100,101].

5.5.3. Anomalies cytogénétiques clonales (délétions, translocations)

De nombreuses anomalies cytogénétiques clonales (avec perte ou gain de matériel chromosomique) sont décrites dans les neuroblastomes, par cytogénétique conventionnelle ou par hybridation génomique comparative. Aucune n'est spécifique ni présente dans la totalité des cas de neuroblastome.

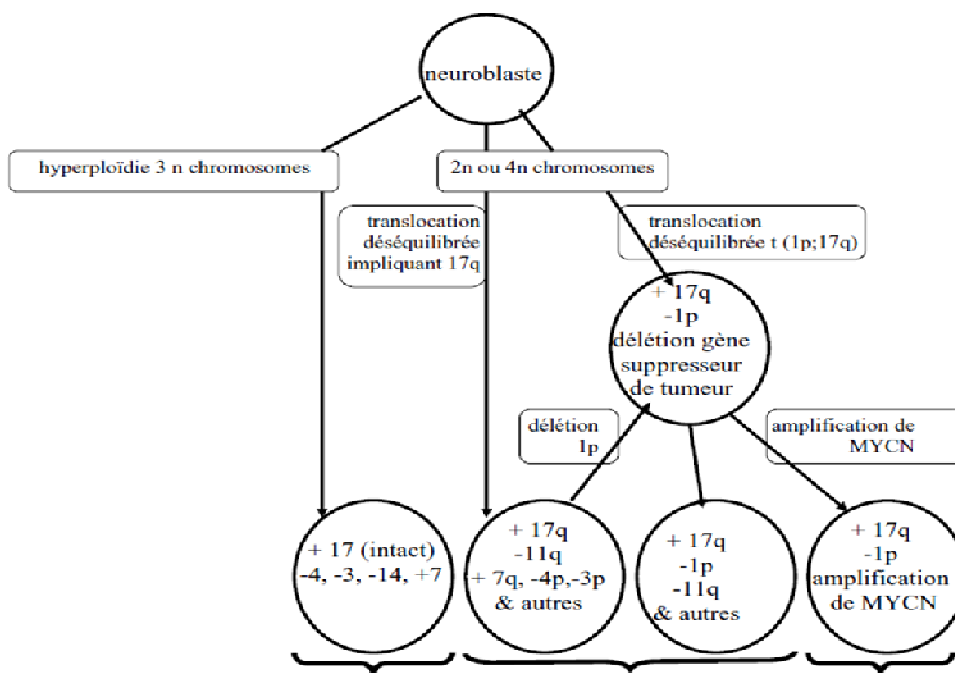
Leur signification pronostique, parfois redondante, est indiquée dans le **Tableau ci-dessous**. Ainsi, il existe une corrélation statistique entre l'existence d'une délétion clonale 1p36 et un gain chromosomique 17q [102], entre l'existence d'une délétion clonale 1p36 et les caractéristiques préalablement identifiées d'un neuroblastome grave : stade 4, chez un enfant de plus d'un an, avec amplification de MYCN ; le marqueur 1p36- pourrait ainsi être associé à la fréquence des rechutes sans influencer significativement sur la survie [103].

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

Tableau 28 : Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes

5.5.4. Neurotrophines et récepteurs

Les neurotrophines (NGF : *neuronal growth factor* et BDNF : *brain-derived neurotrophic factor*) interviennent au cours du développement du système nerveux central par l'intermédiaire de récepteurs à tyrosine kinase trk (respectivement trk-a et trk-b). L'expression différentielle des récepteurs trk est étroitement associée aux caractéristiques évolutives des neuroblastomes : l'expression à un niveau élevé de trk-a est spécifiquement observée dans les neuroblastomes de stade limité et sans amplification de MYCN ; trk-b est exprimé à un niveau élevé dans les neuroblastomes graves ou avec amplification de MYCN, à un niveau faible ou sous une forme tronquée dans les neuroblastomes d'évolution favorable [104-106].



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

Figure 66 : Modèle de succession des événements génétiques rendant compte des différentes variétés de neuroblastome. Corrélation avec les caractéristiques anatomopathologiques, cliniques et évolutives. D'après Lastowska et al. [113] INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification [2]).

5.6. Marqueurs Épigénétiques

Les modifications épigénétiques sont des modifications transmises au cours des multiplications cellulaires qui modulent l'activité du génome sans en affecter sa séquence nucléotidique [114].

Les altérations génétiques et épigénétiques décrites dans les cancers finissent le plus souvent par entraîner un dysfonctionnement des voies qui régulent le cycle cellulaire et l'entrée en apoptose. Les altérations génétiques, comme les délétions ou les translocations, ont été largement étudiées dans la plupart des types histologiques de cancers. Un autre mécanisme de régulation a été plus récemment décrit et étudié: **la méthylation de l'ADN** au niveau des régions CpG. Il existe deux principales différences entre ces deux mécanismes.

- **Premièrement**, les événements génétiques sont responsables du dysfonctionnement de deux allèles dans le paradigme classique du « two-hit » pour la perte de fonction des gènes suppresseurs de tumeur [115]. Chaque événement produit un niveau fixe de perte de fonction du gène, mais l'avantage sélectif ne se fait qu'après un deuxième événement sur l'autre allèle. Par contre, la perte de transcription liée à la méthylation aberrante de la région peut entraîner un avantage sélectif plus subtil que les mutations géniques pendant la progression tumorale.

- **Deuxièmement**, l'hyperméthylation et l'inhibition de la transcription associée sont potentiellement réversibles. De plus, la méthylation de l'ADN qui entraîne l'inhibition de la transcription est associée à une modification de la chromatine.

5.7. Notion de groupe de risque

L'INRG utilise une classification en groupes de risques qui stratifient les patients sur certaines variables qui viennent d'être détaillées, permettant d'adapter la stratégie thérapeutique au groupe de risque : L'âge, le stade INSS, l'amplification du MYCN, la ploïdie et la délétion 11 q et l'histopathologie définissent quatre groupes de risques, définissent la constitution de quatre groupes de risque :

–**Groupe bas risque** : il regroupe 28% des patients, avec une survie globale supérieure à 95%. Il inclut les tumeurs de type ganglioneurome, gangliouroblastome mélangés non stade 4, tous les stades 1 (L1) sans amplification du NMYC et les 4S avec NMYC non amplifié et sans 11q-LOH.

–**Groupe risque intermédiaire** : il représente environ 27% des patients, avec une survie globale supérieure à 90%, mais une survie sans évènement nettement plus faible que les “bas risques”, de l’ordre de 80%. La majeure partie de ce groupe est constituée de nourrissons inopérables (L2, <18 mois) et de nourrissons “M” sans facteur biologique défavorable.

–**Groupe haut risque** : il regroupe moins de 10% des patients, avec des probabilités de survie globale assez hétérogènes mais surtout des EFS inférieures à 60%. Il inclut les stades 1 amplifiant NMYC, et différents petits groupes de L2, et MS avec des facteurs biologiques défavorables.

–**Groupe Ultra-haut risque** : il représente plus de 35% des patients, avec un pronostic très défavorable. Il est constitué des stades M de plus de 18 mois, et de toutes les tumeurs (sauf L1) avec amplification du NMYC.

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

Tableau 29 : Classification pré-thérapeutique du risque selon l'INRG.

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

Dans notre série, 47 patients sont traités comme Haut risque, soit 74.6 % et 15 patients sont traités comme Risque Intermédiaire, soit 23.8 % et 1 patient est traité comme Faible risque, soit 1.6 %.

Dans notre série, Les groupes de risques thérapeutiques ont montré une corrélation très significative avec l'histopronostic (p=0.0000001), également avec MKI (p=0.018) et presque significative avec le NMYC (p=0.057).

6. ATTITUDES THERAPEUTIQUES

L'hétérogénéité observée entre les différentes formes de neuroblastome a conduit à modifier la prise en charge existante au profit de deux stratégies :

- Dans le cas des tumeurs à pronostic favorable : l'allègement est préconisé avec l'utilisation parfois seule de la chirurgie.
- Dans le cas des tumeurs agressives : la tendance est à l'intensification de la prise en charge avec l'utilisation de la chirurgie combinée à la chimiothérapie myéloablative, la radiothérapie et parfois la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Malgré l'utilisation de ces thérapies lourdes, de nombreux patients rechutent et meurent des suites de leurs maladies.

6.1. Moyens

6.1.1. La Chirurgie

Elle consiste en une exérèse partielle ou totale de la tumeur.

Son utilisation dépend de la taille de la tumeur mais également de sa localisation et de son stade. Elle est utilisée en première intention excepté pour les stades métastatiques. Cet acte chirurgical est toujours soumis à une évaluation bénéfice / risque. La proximité des tissus nerveux ou de gros vaisseaux sanguins est le principal risque de complications lors de l'acte chirurgical.

Le traitement des tumeurs localisées repose sur le caractère opérable ou non de cette tumeur. La chirurgie est le traitement initial et unique des enfants porteurs d'une tumeur localisée résécable sans risque [5].

L'exérèse doit être la plus complète possible au prix d'un minimum de risque et de séquelle, ce qui dépend de la taille de la tumeur, du siège (plus grande facilité pour les tumeurs surrenaliennes que pré rachidiennes) et des rapports vasculaires et nerveux. Cette exérèse est parfois impossible initialement, souvent précédée d'une chimiothérapie de réduction tumorale et elle est non justifiée d'emblée dans les formes métastatiques.

La qualité de l'exérèse est fondée sur trois critères : les comptes rendus opératoire, histologique et l'imagerie post-opératoire [4].

- Pour les tumeurs initialement inopérables, la chirurgie sera effectuée après réduction du volume tumoral par la chimiothérapie néo-adjuvante. Il faut tout de même noter que les difficultés chirurgicales persistent souvent malgré une chimiothérapie première [5].
- Pour les tumeurs métastatiques, la chirurgie est pratiquée secondairement, après l'obtention d'une régression des métastases par la chimiothérapie d'induction, et avant la consolidation par la chimiothérapie à hautes doses.

Devant la présence d'un risque de complications, la chirurgie peut être reportée à après la consolidation [5].

Dans notre série, 50 patients ont eu recours à une chirurgie soit 74,62 %, dans 4 cas avant toute chimiothérapie et dans 46 cas après chimiothérapie d'induction.

6.1.2. La chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement médicamenteux non spécifique entraînant la destruction des cellules tumorales mais également des cellules saines et par conséquent responsables d'effets indésirables importants chez l'enfant. La chimiothérapie initiale reste capitale dans la stratégie de traitement de neuroblastome. [127].

En effet, le neuroblastome est une tumeur très chimio sensible.

La prise en charge du neuroblastome s'effectue en quatre phases [128].

- Le contrôle local de la tumeur
- L'induction de la rémission
- La consolidation de la rémission
- La phase de maintien où l'objectif est de supprimer la maladie résiduelle.

La phase **d'induction** est constituée de fortes doses de Cisplatine et d'Ectoposide associé avec des cures en alternance de Vincristine, de Doxorubicine et de Cyclophosphamide [129].

Le topotécan est récemment utilisé après avoir prouvé son intérêt dans la prévention des rechutes [130]. Les traitements d'induction permettent d'obtenir des réponses significatives dans 70 à 80% des cas. Pour les tumeurs inopérables d'emblée (stade L2) la chimiothérapie permet de réduire la taille et ainsi d'en faciliter l'ablation complète dans un second temps. Dans tous les cas, elle est utilisée dans le traitement préventif ou curatif des métastases.

La chimiothérapie conventionnelle a permis d'améliorer le pronostic des patients porteurs de formes localisées et des patients de moins d'un an ayant des formes métastatiques.

En revanche, la survie des patients à haut risque, traités avec la chimiothérapie conventionnelle seule, est de 20 à 30% selon les études [131,132].

Une deuxième modalité d'administration de chimiothérapie est **la chimiothérapie à hautes doses**. Son utilisation repose sur le concept effet-dose des agents alkylants avec une étroite relation entre la dose administrée et la réponse tumorale. Elle s'applique aux neuroblastome dont le pronostic est mauvais sous chimiothérapie conventionnelle (patients métastatiques âgés de plus de un an au diagnostic) [133,134].

La toxicité limitante des agents alkylants est hématologique et peut être évitée par l'administration d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues. L'administration de greffon autologue permet l'administration de doses 10 à 15 fois supérieures aux doses conventionnelles. Les agents alkylants les plus fréquemment utilisés sont le métaphlan [135,136], le cyclophosphamide [137], et le busulfan [138,139].

La majorité des NB sont chimiosensibles. Cependant, il existe des NB résistants à la chimiothérapie. Ce phénomène peut être dû à la suppression des gènes MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1) ou MDR1 (multidrug resistance 1), codant des transporteurs de type ABC (ATP-binding cassette) qui permettent l'efflux des drogues et par conséquent diminuent le temps d'exposition des cellules à ces drogues [140,141].

Dans notre expérience, 52 patients ont reçu une chimiothérapie d'induction selon leur groupe de risque, soit 77.61%. 43 ont reçu une chimiothérapie comme Haut risque, soit 93,47 % et 9 ont reçu une chimiothérapie comme Risque intermédiaire, soit 19,56 %. Et 46 patients ont eu une chimiothérapie de consolidation, soit 68.65 %.

6.1.3. Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

L'objectif de ce traitement est le renouvellement complet de la moelle osseuse hématopoïétique d'un patient lorsque celle-ci est atteinte par des cellules cancéreuses dans les formes graves de neuroblastome. Les cellules de la moelle osseuse hématopoïétique sont entièrement éliminées à l'aide d'une chimiothérapie ou radiothérapie myéloablative. On réinjecte par la suite des cellules souches hématopoïétique préalablement prélevées chez le malade. Ces cellules possèdent la capacité de recoloniser la moelle osseuse hématopoïétique et de renouveler les différentes populations sanguines permettant ainsi de limiter l'aplasie médullaire. Cette technique permet de diminuer le risque de rechute par rapport à un traitement de consolidation par chimiothérapie simple liée à la présence de cellules tumorales résiduelles naturellement chimiorésistances.

Un essai clinique, Le **HR-NBL1/SIOPEN**, a récemment montré la supériorité de l'association Bsulfan/Méphalan (deux agents myéloablatifs) utilisée en Europe versus l'association Carboplatine, Ectoposide, Mephalan utilisé aux Etats-Unis chez des patients au stade métastatique. En effet, le taux de survie est de 60% avec cette association alors qu'il n'est que de 48% avec la Carbalapatine, L'Ectoposide et le Méphalan. Le pourcentage de rechute et de progression de la maladie est également plus faible avec le Busulfan et Méphalan, 48% versus 60% la Carboplatine, l'Ectoposide et le Méphalan.

L'utilisation de cette association est par conséquent recommandée comme standard dans la chimiothérapie myéloablative (SIOPEN 2012 [142]).

Dans notre série, 19 patients ont eu une Chimiothérapie Haute Dose avec Greffe de CSH, soit 28.35 %.

6.1.4. La Radiothérapie

La radiothérapie utilise la radioactivité pour détruire les cellules tumorales tout en minimisant l'effet sur les cellules saines avoisinantes. Le neuroblastome est une tumeur radiosensible. Néanmoins, la place de la radiothérapie dans le traitement fait toujours l'objet de discussions. Le risque de séquelles chez l'enfant de moins de 5 ans (grande majorité des enfants traités pour le NB) conditionne, pour une large part, les discussions autour du rapport

bénéfice/risque de cet outil thérapeutique [127]. Cependant dans les formes, amplifiant MYCN, l'irradiation du site de la tumeur primitive après la chimiothérapie et chirurgie complète est considérée comme le plus souvent nécessaire. Elle peut être également utilisée à titre palliatif dans les stades présentant des métastases osseuses douloureuses [127].

6.1.4.1. La radiothérapie externe

Le NB est une tumeur radiosensible. Cependant, la place de la radiothérapie dans la prise en charge actuelle des patients reste à définir. En revanche, il a été démontré qu'elle est un déterminant majeur dans la survenue d'un second cancer [143,144].

La radiothérapie a été longtemps utilisée pour améliorer le pronostic des formes localisées, mais l'efficacité des chimiothérapies en a limité les indications de façon considérable [145].

Des études non randomisées montrent le bénéfice de l'administration d'une radiothérapie sur le contrôle local de la maladie au stade métastatique. Une irradiation locale soit avant intensification comme le cas des Etats Unis, soit après, comme dans le protocole européen, fait partie de la prise en charge actuelle des patients à haut risque [146,147].

L'administration d'une irradiation en « flash », dans un but de décompression, a été longtemps utilisée dans les formes en sablier et les syndromes de Pepper. Actuellement, le consensus dans le monde est en faveur de l'utilisation de la chimiothérapie conventionnelle dans ces situations, avec une efficacité démontrée [5].

Par ailleurs, la radiothérapie garde un rôle important dans la prise en charge palliative. Elle permet un contrôle rapide de la douleur et une stabilisation des lésions évolutives, en particulier chez les patients ayant des métastases osseuses ou ganglionnaires douloureuses [5].

Dans notre série, 14 patients, soit 21% ont nécessité un complément thérapeutique par radiothérapie externe.

6.1.4.2. La radiothérapie ciblée

La MIBG marquée par l'iode 131 (131I-MIBG) peut constituer un moyen d'administrer une irradiation ciblée. Bien que développée depuis les années 1980, la place thérapeutique de la 131I-MIBG reste encore à définir. Ce traitement a une efficacité démontrée lorsqu'il est utilisé à visée antalgique dans les situations palliatives. Il permet également de contrôler les lésions osseuses multifocales réfractaires [148].

La toxicité hématologique (thrombopénie) de cette approche thérapeutique peut être contournée par l'administration de cellules souches périphériques [149].

Toutefois ce traitement a un coût élevé et non remboursable.

Dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie ciblée.

6.1.5. Soins de Support : Antalgie, Nutrition, Soins palliatifs, Accompagnement psychologique [150]

La prise en charge d'un cancer ne s'arrête pas aux traitements : différents soins peuvent être proposés aux enfants dans une approche globale (physique, psychique, psycho-sociale) de la maladie.

6.1.5.1. Gestion de la douleur

Les équipes médicales et soignantes s'engagent à prendre en charge, et à tout mettre en œuvre pour diminuer la douleur des enfants.

Dans les services, des soignants (médecins, infirmières, aides-soignantes) sont identifiés comme « référents » et ont pour mission d'assurer la coordination de la prise en charge et du traitement de la douleur.

Les équipes soignantes travaillent à :

- Prévenir les douleurs provoquées par les soins (piqûres, ponctions, pansements, biopsies) ou par la toilette, les mobilisations.

- Utiliser tous les moyens médicamenteux et non médicamenteux disponibles pour traiter ou soulager les douleurs aiguës ou chroniques, liées au cancer ou aux traitements (chimiothérapie, chirurgie, radiothérapie).
- Ecouter les enfants et leur famille.
- Apporter des explications et éduquer les patients à la bonne utilisation des traitements.
- Evaluer, avec les enfants et leur famille, les résultats obtenus.

6.1.5.2. La rééducation

Pendant ou après les traitements, de la rééducation peut être proposée aux jeunes patients en fonction de leurs besoins spécifiques, pour leur permettre de récupérer leur autonomie et de les aider à se sentir mieux au quotidien.

Ainsi, différents professionnels peuvent intervenir sur prescription médicale dans le cadre d'un processus de rééducation : les kinésithérapeutes et les psychomotriciens.

6.1.5.3. Nutrition et diététique

▪ Prise en charge nutritionnelle

Les diététiciennes assurent la prise en charge nutritionnelle des enfants en fonction de leur âge, leurs habitudes alimentaires, leur pathologie et des traitements mis en place.

Les enfants (et parents) sont vus systématiquement lors de leur première hospitalisation pour adapter leur alimentation et pour prendre en compte l'existence d'un régime alimentaire particulier, d'éventuelles allergies alimentaires et/ou dégoûts alimentaires.

Pendant les soins, les diététiciennes interviennent sur demande du médecin, pour l'évaluation des besoins nutritionnels, le dépistage des troubles nutritionnels, l'éducation de l'enfant et de sa famille lors de la prescription de régime ou alimentation particulière (alimentation protégée par exemple). En collaboration avec les médecins, les diététiciennes surveillent et participent à l'éducation au cours des nutritions artificielles en particulier lors de la nutrition entérale (nutrition par sonde) en hospitalisation mais aussi à domicile.

L'évolution du poids et les consommations de repas seront particulièrement surveillés pour veiller à une croissance normale, éviter l'instauration d'une dénutrition ou éviter parfois une prise de poids excessive.

- **Équilibre alimentaire**

La maladie et les effets secondaires des traitements amènent souvent à modifier le mode d'alimentation habituel et peuvent être source de déséquilibre de l'alimentation. Il est important de maintenir autant que possible une alimentation équilibrée, adaptée aux besoins de l'enfant, à sa croissance et son activité physique, en apportant chaque groupe d'aliments.

- **Alimentation protégée**

Ce type d'alimentation est mis en place sur prescription médicale et pendant une durée définie dans le cadre de pathologies ou traitements particuliers.

L'alimentation protégée a pour but de limiter l'apport de germes (bactéries, moisissures ou virus) par certains aliments. Les grands principes de l'alimentation protégée sont de ne consommer que des aliments bien cuits préparés juste avant leur consommation

Pendant le séjour à l'hôpital, il est interdit d'apporter des aliments de l'extérieur en dehors de ceux validés par l'équipe médicale.

- **Alimentation peu salée et peu sucrée**

Certains traitements (corticoïdes) nécessitent de diminuer la consommation de sucre et de sel dans l'alimentation.

La plupart du temps (sauf avis médical contraire) le régime autorise toujours un apport modéré de sel et de sucre. Les aliments les plus salés seront évités et il ne faudra pas resaler les aliments après cuisson, 3 produits sucrés sont autorisés par jour au choix de l'enfant.

6.1.5.4. Soins palliatifs

Malgré les progrès de la médecine au cours des dernières années et une équipe hautement qualifiée, nous n'arrivons malheureusement pas à guérir tous les enfants.

En cas d'échec des traitements proposés, l'équipe médicale et paramédicale prend en charge l'enfant, ses parents et l'entourage dans cette épreuve si douloureuse et compliquée. L'accompagnement se veut aussi global que possible et les soins viseront à soulager l'enfant et soutenir ses proches.

6.1.5.5. Soutien psychologique

La survenue d'un cancer est un véritable bouleversement. Pour l'enfant malade en premier lieu, qui voit sa vie transformée après l'annonce diagnostique, mais également pour toute sa famille, et principalement ses parents et ses frères et sœurs, dont la vie va être rythmée par les soins.

L'organisation familiale, mais aussi scolaire, et amicale, va en être modifiée et engendrer de nombreuses interrogations.

L'accompagnement psychologique est proposé aux enfants, mais aussi à leurs parents et leur fratrie. Ce soutien peut prendre la forme de rencontres individuelles ou réunissant plusieurs membres de la famille, de manière régulière ou plus ponctuelle.

6.2. Stratégie thérapeutique selon les différents groupes

En fonction du stade de la maladie et des différents facteurs pronostiques évoqués précédemment, plusieurs schémas thérapeutiques sont envisageables.

INRG	Faible risque	Risque intermédiaire	Haut risque	Stade 4S
Paraclinique	Tumeur localisée	Tumeur localisée avec extension locorégionale aux ganglions lymphatiques	Métastases ostéo-médullaires (sauf enfants < 1 an).	Métastases hépatiques et cutanées (avec faible envahissement médullaire) chez l'enfant < 1 an
Génomique tumorale	Chromosomes entiers	Chromosomes entiers	Aberrations chromosomiques segmentaires	Chromosomes entiers
Traitements	Chirurgie	Chimiothérapie modérée et/ou chirurgie	Radiothérapie, chimiothérapie à haute dose et chirurgie ou chimiothérapie myéloablative avec greffe de cellules souches hématopoïétiques, traitements par anticorps anti-GD2 et isotrétinoïne (USA)	Chimiothérapie à faible dose et/ou radiothérapie si pronostic vital engagé par métastases hépatiques
Taux de survie à 5 ans	98 %	90 à 95 %	40 à 50 %	90%

Tableau 30 : prise en charge du neuroblastome en fonction du stade de la maladie (D'après Maris. JM [6]).

Le traitement des neuroblastomes peut combiner la chimiothérapie et la chirurgie, voire même la radiothérapie. Ces thérapies lourdes ont des risques de toxicité et de séquelles qui doivent être pris en considération. La grande variabilité clinique et l'hétérogénéité évolutive considérable des NB sont prises en compte lors de l'établissement de la stratégie thérapeutique.

Pour ce faire, la plupart des centres utilisent une stratification selon des groupes de risque [125,100].

Un travail international a cherché à identifier des « groupes de risques » permettant ensuite une meilleure stratification thérapeutique. Cette classification en groupes de risques pré thérapeutiques prend en compte, en plus des variables cliniques (âge au diagnostic, le stade INSS) et pathologiques (l'histologie), des variables génétiques telles que la ploïdie, une amplification du gène MYCN ou le statut du chromosome 11q8. Le statut des autres marqueurs génétiques, n'étant connu que chez peu de patients, n'est pas pris en considération [5]. Il existe trois groupes de risque : faible, intermédiaire et élevé.

En ce qui a trait aux neuroblastomes de faible risque, le traitement est limité à l'observation ou à l'exérèse chirurgicale puisqu'ils ont tendance à régresser spontanément. Les stades 4S sont étroitement surveillés, ils ne nécessitent un traitement qu'en cas de progression tumorale ou de menace vitale.

Un système de score a été établi pour évaluer cette menace, il permet de mieux guider la décision d'un éventuel traitement ou d'une simple surveillance, c'est le score de Philadelphie [151].

Un score de 0 sous-entend qu'il n'y a aucune menace vitale, alors qu'un score de 10 signifie qu'il y a souffrance viscérale de cinq appareils représentés dans le tableau suivant :

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		
Oedèmes des membres inférieurs	Léger	1
Atteignant le scrotum et/ou le sarcum	Sévère	2
Rénal		
Oligurie, diurèse < 2 ml/kg/h	Léger	1
Oligurie avec des signes d'insuffisance rénale	Sévère	2
Hépatique		
Thrombopénie/CIVD plaquettes < 50. 10 ⁹ / L	Sévère	2

Tableau 31 : Score de Philadelphie [151].

Les neuroblastomes de risque intermédiaire constituent le groupe le plus hétérogène et dont l'évolution est la plus variable. La stratégie thérapeutique est guidée par l'évolution clinique et anatomique de la tumeur, pouvant nécessiter une chimiothérapie à dose minimale efficace suivie d'un traitement chirurgical dans le but d'obtenir une exérèse tumorale totale ou subtotale sans mutilation [152].

Pour les NB de risque élevé, les progrès thérapeutiques des vingt dernières années n'ont amélioré que faiblement les chances de survie. La stratégie thérapeutique actuelle combine la chimiothérapie néo-adjuvante, la chirurgie, la chimiothérapie myélo-ablative avec thérapie cellulaire et la radiothérapie [125].

6.3. Réponse au traitement

La réponse au traitement est classifiée selon l'International Neuroblastoma Response Criteria (INRC) [126].

Une **réponse complète** (CR) est définie par la disparition totale de toutes les tumeurs primaires et les métastases avec une normalisation des catécholamines.

Une **très bonne réponse partielle** (VGPR) indique une réduction du volume de la tumeur primaire à 90-99% avec disparition de toutes les métastases et normalisation des catécholamines.

Une **réponse partielle** (PR) indique une diminution du volume de la tumeur primaire de plus de 50% et une diminution de plus de 50% de tous les sites métastatiques. Une réponse mixte (MR) indique une réponse de plus de 50% à certains sites, alors que d'autres ont une réduction de volume de moins de 50%.

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

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

Tableau 32 : La réponse au traitement selon les critères de l'INRC [126].

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

Dans notre série, 20 patients étaient en rémission complète, soit 56 % et 13 en rémission partielle 36% et 3 en progression soit 8%.

6.4. Perspectives thérapeutiques

L'émergence des thérapies moléculaires ciblées constitue une avancée majeure en oncologie car elles diffèrent des traitements classiques de chimiothérapie et de radiothérapie considérés comme peu spécifiques. Si la cellule cancéreuse reste la cible principale de ces agents thérapeutiques, la stratégie anti-angiogénique constitue une nouvelle approche distincte visant les vaisseaux tumoraux.

6.4.1. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome

Tous les mécanismes d'angiogénèse connus et décrits à ce jour semblent être présents dans la néoangiogénèse du NB. Le processus le mieux décrit dans le NB est le « sprouting » ou bourgeonnement de microvaisseaux à partir des capillaires préexistants sous l'influence de facteurs proangiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), le basic fibroblast growth factor (bFGF), et l'angiopoétine (Ang) [153-155]. Nous avons récemment rapporté la présence de progéniteurs endothéliaux circulants dans le sang périphérique de patients ayant un NB [156]. Enfin, une étude récente a démontré l'existence de microvaisseaux dans un NB contenant l'**amplification MYCN**, signant ainsi l'origine tumorale des cellules endothéliales analysées et apportant la preuve d'un phénomène supplémentaire de « mimétisme vasculaire » dans l'angiogénèse du NB [157].

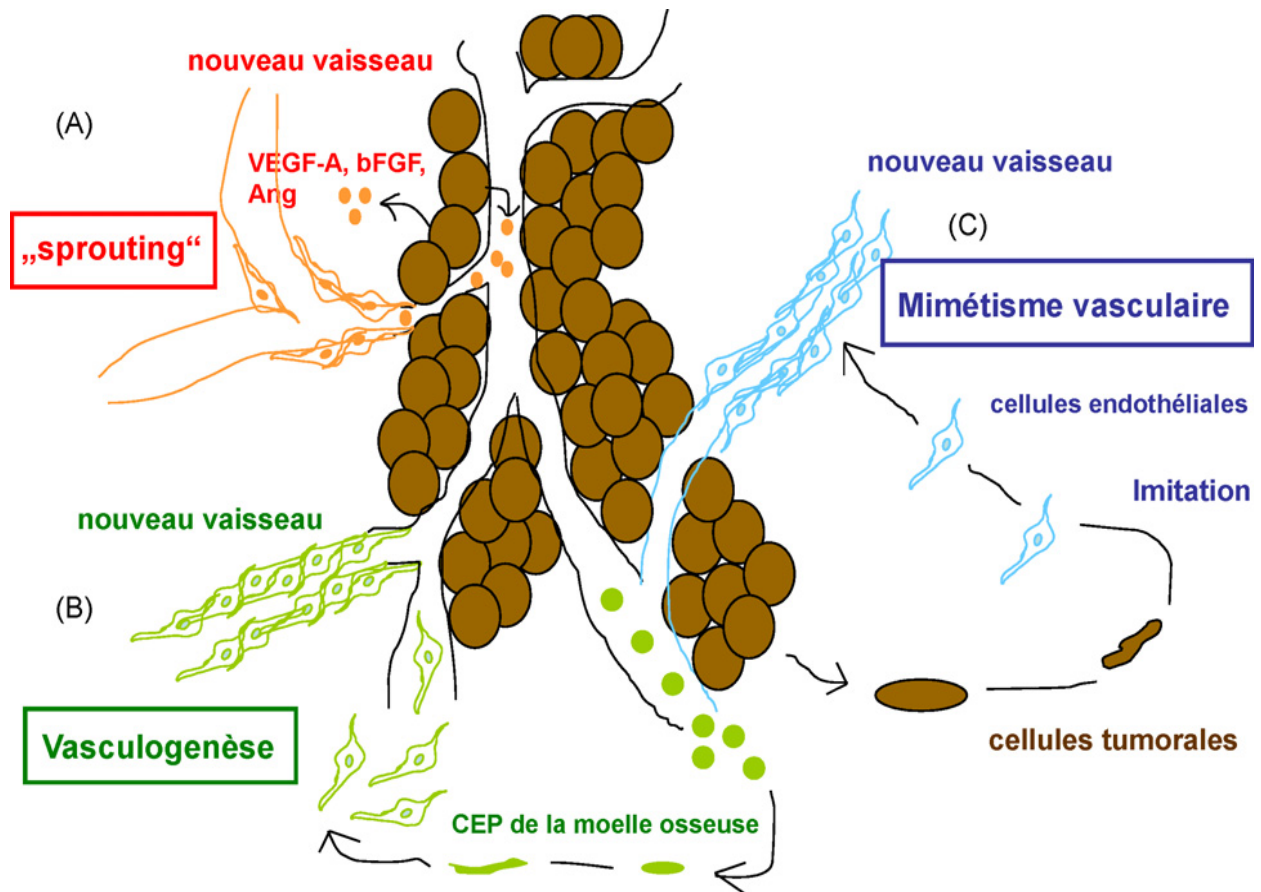


Figure 67 : Mécanismes d’angiogénèse dans le neuroblastome.

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 néo endothélium tumoral et **C.** Mimétisme vasculaire résultant de la capacité des cellules tumorales de NB à imiter des cellules endothéliales.

6.4.2. 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.

6.4.2.1. L'oncogène MYCN

L'oncogène MYCN, fréquemment amplifié dans les NB de haut risque, est associé à un index vasculaire élevé et un pronostic sombre [158]. Ce constat a amené à penser que MYCN pourrait réguler certains aspects de l'angiogénèse dont la surexpression des facteurs proangiogéniques. La majorité des études n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'amplification de MYCN et une augmentation de l'expression des facteurs proangiogéniques tels que VEGF, bFGF et MMP. En revanche, quelques travaux ont suggéré que MYCN pouvait influencer l'angiogénèse du NB en supprimant l'expression de facteurs inhibiteurs. La biologie agressive des NB avec amplification de MYCN semble liée à la répression de 3 facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse [153]. 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 [159]. Des études in vitro ont démontré que MYCN inhibe l'activine A par répression de son promoteur [160].

6.4.2.2. Les cellules de Schwann

Contrairement aux tumeurs amplifiant MYCN, les NB de faible risque sont caractérisés par une histologie dite « favorable » où il est fréquent d'observer un composant stromal riche en cellules de Schwann quiescentes [19]. Les cellules de Schwann sécrètent des facteurs induisant une différenciation et ayant une action antiproliférative au sein des tumeurs. Des études ont montré que ces cellules produisaient plusieurs inhibiteurs de l'angiogénèse dont l'inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases (TIMP2), le pigment epithel-derived growth factor (PEDF) et une protéine sécrétée acide et riche en cystéine (secreted protein acidic and rich in cysteine [SPARC]) [161-162]. 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.

6.4.2.3. 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 [163]. 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 [155]. 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 [163]. 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 [164].

7. EVOLUTION ET SUIVI POST-THERAPEUTIQUE

La nécessité d'assurer un suivi médical prolongé pour les patients traités pour un cancer dans l'enfance est actuellement reconnue par tous. La morbidité et la mortalité sont augmentées dans cette population à risque, est essentiellement par les effets indésirables tardifs du traitement. Leur diagnostic précoce est nécessaire pour une prise en charge optimale [176,177].

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

La question primordiale est comment organiser le suivi médical, 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 Oefflinger et al**, ont analysé la manière dont les différents médecins de **Children's Cancer Group** organisent le suivi à long terme. 44% d'entre eux ont mis en place un suivi systématique et 93% de ces jeunes adultes sont vus par un oncologue pédiatre [179]. 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 [180].

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.

CONCLUSION

V. CONCLUSION

Les Tumeurs Neuroblastiques sont des tumeurs très polymorphes. Malgré d'importants progrès diagnostiques et thérapeutiques, elles restent des tumeurs graves dans certaines formes, justifiant une poursuite de la recherche scientifique pour améliorer la prise en charge des patients.

Notre étude révèle la corrélation entre l'expression de l'oncogène NMYC et les facteurs clinico-pathologiques des Tumeurs Neuroblastiques Périphériques.

Il s'agit de la première étude marocaine réalisée au Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique en collaboration avec le Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (CHOP) de l'Hôpital des Enfants de Rabat, après le démarrage de la technique de détection du produit de l'amplification de l'oncogène NMYC par immunohistochimie, qui représente le facteur pronostic majeur, influençant le projet thérapeutique en oncologie.

A travers cette étude on a pu démontrer que l'étude de l'expression de l'oncogène NMYC par immunohistochimie chez nos patients est largement corrélée au mauvais pronostic des patients.

L'étude immunohistochimique de l'expression du NMYC est utile pour prédire le pronostic des patients et d'adapter au mieux le protocole thérapeutique.

ANNEXES

ANNEXE I

Fiche N°			
Sexe : F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		Date de naissance : / /	
Lieu de résidence : Rural <input type="checkbox"/> Urbain <input type="checkbox"/>		Téléphone :	
Prise en charge : Payant <input type="checkbox"/> Indigent <input type="checkbox"/> CNOPS <input type="checkbox"/> CNSS <input type="checkbox"/>		Autre <input type="checkbox"/> à préciser.....	
- Date du diagnostic de la tumeur : / /			
- Date de prise en charge : / /			
1- CLINIQUE A L'ADMISSION			
- Poids (kg) :	Taille (cm) :	SC (m ²) :	TA :
- Durée des symptômes avant le diagnostic (en jours) :			
- En rapport avec la tumeur primitive :			
▪ Masse abdominale :	non <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/>	Siège :	Mensurations :
▪ Autre localisation :	<input type="checkbox"/>	Siège :	
▪ Syndrome de compression médullaire :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
- En rapport avec les métastases :			
▪ Fièvre :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
▪ Douleurs osseuses :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
▪ Syndrome de Hutchinson :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
▪ Hépatomégalie :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
▪ Nodules sous cutanés :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
- Autres :			
2- IMAGERIE DE LA TUMEUR			
- Echographie : abdominale <input type="checkbox"/> cervicale <input type="checkbox"/> thoracique <input type="checkbox"/> pelvienne <input type="checkbox"/>			
▪ Siège de la tumeur :			
▪ Dimensions :			
▪ Caractéristiques :			
- Scanner : abdominal <input type="checkbox"/> cervical <input type="checkbox"/> thoracique <input type="checkbox"/> pelvien <input type="checkbox"/>			
▪ Siège de la tumeur :			
▪ Dimensions :			
▪ Caractéristiques :			
- Scanner : abdominal <input type="checkbox"/> cervical <input type="checkbox"/> thoracique <input type="checkbox"/> pelvien <input type="checkbox"/>			
▪ Siège de la tumeur :			
▪ Dimensions :			
▪ Caractéristiques :			
- IRM : Cervicale <input type="checkbox"/> thoracique <input type="checkbox"/> abdominale <input type="checkbox"/> pelvienne <input type="checkbox"/>			
▪ Siège de la tumeur :			
▪ Dimensions :			
▪ Caractéristiques :			
3- ANATOMO-PATHOLOGIQUE <i>Compte rendu anatomo-pathologique à joindre</i>			
▪ N° d'examen :		Date de l'examen :	
4- BILAN BIOLOGIQUE			
- Catécholamines urinaires :	VMA :	HVA :	Dopamine :
- Ferritine :	- LDH :		
- NFS : Hb :	VGM :	TCMH :	
5- BILAN D'EXTENSION			
	Fait	Non fait	Résultat
Radio thorax F+P	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Echographie abdominale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Médullogramme x 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
BOM x 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Rx squelette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Scintigraphie osseuse Tc99	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Scintigraphie MIBG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

6- GROUPE DE RISQUEFaible risque Risque Intermédiaire Haut risque **7- TRAITEMENT****7-1- CHIMIOThERAPIE INDUCTION**

Type de cure	Cure 1 P: SC:	Cure 2 P: SC:	Cure 3 P: SC:	Cure 4 P: SC:	Cure 5 P: SC:
Date					

Recueil de cellules souches périphériques Oui Non

- Date cytophérèse :

Evaluation avant chirurgie et avant consolidation:Au niveau de la tumeur primitive : RC RP Très bonne rémission partielle Progression Au niveau des métastases : RC RP Très bonne rémission partielle Progression **7-2- CHIRURGIE**- Date : - Type d'exérèse : RC RP **7-3- ANATOMO-PATHOLOGIE PIECE OPERATOIRE** *Compte rendu anatomo-pathologique à joindre*

▪ N° d'examen : Date de l'examen :

7-4- CHIMIOThERAPIE CONSOLIDATION

Type de cure	Cure 1 P: SC:	Cure 2 P: SC:	Cure 3 P: SC:	Cure 4 P: SC:
Date				

Chimiothérapie Haute Dose et GCSH Non Oui - Date :**7-5- RADIOTHERAPIE**- Date de début : Délai entre greffe et début de la radiothérapie (jours) :
- Volume cible : - Dose totale :
- Etalement : - Fractionnement :**7-6- Contrôle de la maladie résiduelle (Acide rétinolique)**

Acide Rétinoloïque	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
Date j1						

8- EVALUATION TUMORALE

Date		
Imagerie :		
- Echographie	Normale <input type="checkbox"/> pathologique <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/> pathologique <input type="checkbox"/>
- Scanner	Normal <input type="checkbox"/> pathologique <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/> pathologique <input type="checkbox"/>
Scintigraphie MIBG	Normale <input type="checkbox"/> pathologique <input type="checkbox"/>	Normale <input type="checkbox"/> pathologique <input type="checkbox"/>
Catécholamines urinaires	Normaux <input type="checkbox"/> pathologiques <input type="checkbox"/>	Normaux <input type="checkbox"/> pathologiques <input type="checkbox"/>


RC RP Très bonne rémission partielle Progression **9- SURVEILLANCE**

DATE DES DERNIERES NOUVELLES / /

VIVANT Non ; Oui Vivant en Rémission complète Vivant en rémission partielle **RECHUTE** : Non ; Oui Locale Générale **DECES** Date du décès : / / Cause du décès : Tumeur Toxicité du traitement

2/2

ANNEXE II

ROYAUME DU MAROC MINISTERE DE LA SANTE CENTRE HOSPITALIER IBN SINA HOPITAL DES ENFANTS DE RABAT LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Fax : 05 37 67 02 24 / Flotte : 06 61 21 17 32	 <p style="font-size: small; text-align: center;">المركز الاستشفائي ابن سينا Centre Hospitalier Ibn Sina</p>
FICHE NEUROBLASTOME (version 1.0)	
IDENTITE DU PATIENT	
Nom :	Prénom :
Tél :	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Âge : <input type="checkbox"/> < 18 mois	<input type="checkbox"/> = 18 mois et < 5 ans
	<input type="checkbox"/> =>5 ans <input type="checkbox"/> Non précisé
PRELEVEMENT	
Date du prélèvement : / / LE MEDECIN ONCOLOGUE PEDIATRE REFERENT :	
Le /Les N° ANAPATH : - - - - -	
Type d'intervention :	<input type="checkbox"/> Résection <input type="checkbox"/> biopsie <input type="checkbox"/> cytologie
Lieu du prélèvement	
<input type="checkbox"/> Surrénale/tissu péri surrénalien	<input type="checkbox"/> Autre (préciser) :
<input type="checkbox"/> Rétro péritonéal, Non-surrénalien	<input type="checkbox"/> Non précisé
<input type="checkbox"/> Thoracique	
<input type="checkbox"/> Cervical	
<input type="checkbox"/> Para vertébral	
Taille du prélèvement	Dimension la plus grande :cm
	Dimensions additionnelles : x cm
Poids du prélèvement	Préciser :g
Localisation du prélèvement	
<input type="checkbox"/> Droite	<input type="checkbox"/> Autre :
<input type="checkbox"/> Gauche	<input type="checkbox"/> Non précisée
<input type="checkbox"/> Médiane	
Taille de la tumeur	Le plus grand axe : cm
	Dimensions additionnelles : x cm <input type="checkbox"/> Ne peut être évaluée
Poids de la tumeur	Préciser :g <input type="checkbox"/> Ne peut être évalué
ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE	
Type histologique	
<input type="checkbox"/> Neuroblastome	
<input type="checkbox"/> Ganglioneuroblastome	<input type="checkbox"/> Indéterminé
<input type="checkbox"/> Sous-type nodulaire	<input type="checkbox"/> Ne peut être évalué
<input type="checkbox"/> Sous-type mixte	
<input type="checkbox"/> Ganglioneurome	
Degré de différenciation (composante neuroblastique)	
<input type="checkbox"/> Indifférencié	<input type="checkbox"/> Ne peut être évalué
<input type="checkbox"/> Peu différencié	<input type="checkbox"/> Non applicable
<input type="checkbox"/> En voie de différenciation	
Index de mitose-cariorrhexie (MKI) (composante neuroblastique)	
<input type="checkbox"/> Bas (< 100 par 5 000 cellules ; < 2 %)	<input type="checkbox"/> Indéterminé
<input type="checkbox"/> Intermédiaire (100 - 200 par 5 000 cellules ; 2 % - 4 %)	<input type="checkbox"/> Ne peut être évalué
<input type="checkbox"/> Haut (> 200 par 5 000 cellules ; > 4 %)	<input type="checkbox"/> Non applicable
Statut de l'oncogène N-MYC	
<input type="checkbox"/> Positif	<input type="checkbox"/> Ne peut être évalué <input type="checkbox"/> Non réalisé
<input type="checkbox"/> Négatif	<input type="checkbox"/> Indéterminé

1/2

ANNEXE III

Fiche Technique d'Histologie Conventionnelle

1. Examen macroscopique

Le poids de la tumeur est apprécié à l'aide d'une balance sensible au gramme avec une capacité de 0 à 2000 g.

Le Volume de la tumeur et ses diamètres sont mesurés à l'aide d'une règle métallique graduée.

L'examen macroscopique est complété par la prise des iconographies des pièces à l'état frais.

2. Fixation

Elle sert à conserver la tumeur dans un état le plus proche possible de l'état in vivo.

Elle immobilise les cellules et leurs contenus in-situ, en particulier les antigènes.

La fixation préserve donc l'aspect structural du la tumeur.

Pour ceci la pièce est trempée dans du formol à 10% pendant 48 heures.

Ensuite, on procède à la coupe à l'aide de :

- Une pince à disséquer à griffes,
- Une paire de ciseaux,
- Une pince de Kocher sans griffes,
- Un couteau à longue lame,

On pratique donc des coupes sur toute la longueur de la tumeur.

On les place dans des cassettes numérotées bien fermées pour les préparer aux étapes suivantes.

3. La déshydratation et imprégnation :

Les cassettes sont ensuite placées dans l'automate à inclusion, où elles seront déshydratées ensuite imprégnées en paraffine.

- La déshydratation des échantillons : post-fixation se fait par le passage des cassettes dans des bains d'éthanol à degré croissant (Alcool 80, 95, Absolu).
- Elimination de l'éthanol par des solvants organiques tel que le xylène et le toluène.
- Imprégnation des échantillons par de la paraffine.

4. L'inclusion

Après cette étape cruciale, on sort les prélèvements des cassettes et on les place dans des moules remplis de paraffine fondue, l'ensemble est placé sur un support froid qui accélèrera la solidification des blocs de paraffine.

5. Coupe et préparation des lames :

Les coupes sont faites à l'aide de microtome qui permet de faire des coupes transversales de 5 µm d'épaisseur, spécialement de 3 µm pour les ganglions.

6. Phase de colorations :

Avant de passer en coloration on fait un déparaffinage physique des lames par étuvage : 20 à 30 min à une température de 100°C.

La coloration utilisée est la coloration à l'hémalum et éosine, c'est une coloration standard, associant une coloration nucléaire en bleu violet par l'hémalum à une coloration cytoplasmique en rose par l'éosine.

Etapes	Bains	Durée
Déparaffinage	1 bain de toluène	10 min
	5 bains de toluène	5 min/bain
Rinçage	4 bains d'alcool	5 min/bain
Hydratation	A l'eau d'alcool	10 min
Coloration	A l'hémalum	5 min
Rinçage	A l'eau courante	Quelques secondes
Elimination des précipités et bleuissement	1 bain d'alcool acide	Quelques secondes
	Rinçage l'eau courante	Quelques secondes
	1 bain d'alcool ammoniacal	Quelques secondes
Coloration	A l'éosine	5 min
Rinçage	A l'eau courante	Quelques secondes
Déshydratation	4 bains d'alcool	Quelques secondes/bain
Eclaircissement	5 bains de toluène	3 min/bain

Tableau 1 : les étapes de colorations des lames histologiques.

7. Le montage:

Consiste à mettre le fragment tissulaire coloré entre lame et lamelle. Ces dernières sont fixées avec de la résine (l'Eukitt).

ANNEXE IV

Fiche Technique d'Immunohistochimie (LACP)

1. Préparation des lames :

- Déparaffinage à l'étuve à 65°C pendant 15 min puis à 37°C pendant une nuit.
- Réhydratation : toluène (40 min), alcool (20 min), eau courante.
- Traitement thermique : chauffer (45 min) à la micro-onde dans une solution tampon à pH 6 ou à pH 9 (à 60 %).
- Laisser refroidir 20 min.
- Rincer les lames par le PBS.
- Entourer le contour de la coupe par le Papen.

2. Anticorps et Révélation :

- Mettre la peroxydase bloquant pendant 20 min
- Rincer 3 fois au PBS
- Mettre l'anticorps primaire pendant 1h.
- Rincer 3 fois au PBS
- Mettre l'anticorps secondaire pendant 10 min
- Rincer 3 fois au PBS
- Mettre l'anticorps tertiaire pendant 10 min ou DAB à 20 min
- Rincer 3 fois au PBS
- Mettre la révélation (solution du DAB 1 ml + chromogène 20 ml)
- Rincer à l'eau distillée

3. Coloration

- Colorer les lames par l'hématoxyline (sauf NMYC)
- Rincer à l'eau courante → Alcool → Toluène.
- Faire le montage contre lame et lamelle.

RESUMES

RESUMES

RESUME

Titre : Expression de l'oncogène NMYC par Immunohistochimie dans les Tumeurs Neuroblastiques Périphériques : Corrélation clinico-pathologique.

Auteur : Fatiha ASTAOUI

Directeur de thèse : Professeur Najat LAMALMI

Mots-clés : Tumeur Neuroblastique, NMYC, MKI, Immunohistochimie, Pronostic

Objectifs : Corréler les données histo-pronostiques avec les données clinico-pathologiques et d'évolution de la maladie. Et effectuer une mise au point sur l'apport de l'étude de l'expression du NMYC par Immunohistochimie comme facteur pronostique.

Matériels et méthodes : Les données clinico-pathologiques et histopronostiques de 67 patients diagnostiqués dans le LACP et/ou pris en charge dans le CHOP, entre Janvier 2014 et Janvier 2017, ont été reportées.. L'évaluation de l'expression de NMYC est décelée par technique IHC, et ses résultats sont corrélés aux différents facteurs cliniques.

Résultats : Les TNP représentaient dans notre série 8,08% de l'ensemble des cancers traités au CHOP, avec un âge moyen au diagnostic de 26 mois et un sexe ratio de 1,29. La principale localisation des TNP était abdominale dans 76%. Le diagnostic est posé sur biopsie chez 58 cas (87%), sur BOM chez 5 cas (7%), et sur pièce d'exérèse chez 4 cas (6%), retrouvait 95% (55 cas) Neuroblastome, 3% (2 cas) Ganglioneuroblastome et 2% (1 cas) de Ganglioneurome. La survie à 12 mois était de 81.6% chez les patients ayant un NMYC négatif, et de 53.1% chez ceux avec NMYC positif.

Conclusion : L'IHC de l'expression de NMYC chez nos cas a permis de confirmer que les patients avec un immunomarquage Positif pour le NMYC avait un mauvais pronostic que ceux ayant un immunomarquage Négatif, ces résultats suggèrent que la surexpression de la protéine NMYC est associée à un pronostic défavorable. L'IHC de l'expression du NMYC est utile pour prédire le pronostic des patients.

ABSTRACT

Title: Expression of NMYC by Immunohistochemistry in Peripheral Neuroblastic Tumors: Clinico-pathological Correlation.

Author: Fatiha ASTAOUI

Thesis director: Professor Najat LAMALMI

Keywords: Neuroblastic tumor, NMYC, MKI, Immunohistochemistry, Prognosis

Objectives: To correlate the histological prognosis data with the clinical and evolution data of the disease. And emphasize the contribution of the study of NMYC expression by Immunohistochemistry as a prognosis factor.

Materials and methods: The clinical and histological prognosis data of 67 patients diagnosed in the LACP and / or supported in the CHOP, between January 2014 and January 2017, have been carried. All patients under the age of 15, having anatomopathological diagnosis evidence, are included in the study. The evaluation of NMYC expression is detected by immunohistochemistry, and its results are correlated with the clinical factors.

Results: NPTs accounted for 8.08% of all CHOP-treated cancers in our series, with a mean age at diagnosis of 26 months and a sex ratio of 1.29. The main localization of NPT was abdominal in 76% (left adrenal 39%). The anatomopathological diagnosis was performed on biopsy in 58 cases (87%), on biopsy-osteomedullary in 5 cases (7%), and on excision in 4 cases (6%), found 95% (55 cases). Neuroblastoma, 3% (2 cases) Ganglioneuroblastoma and 2% (1 case) of ganglioneuroma. Survival at 12 months was 81.6% in patients with a negative NMYC, and 53.1% in those with NMYC positive.

Conclusion: The immunohistochemical study of NMYC expression in our cases confirmed that patients with positive immunostaining for NMYC had a poor prognosis than those with negative immunostaining. These results suggest that NMYC overexpression is associated with an unfavorable prognosis. The immunohistochemical study of NMYC expression is useful for predicting the patient's prognosis.

العنوان: التعبير عن NMYC بواسطة الكيمياء المناعية في الأورام العصبية المحيطة : الارتباط السريري المرضي.

المؤلفة: فتيحة أستاوي

مديرة الأطروحة: الأستاذة نجاة لمعلمي

الكلمات الأساسية: ورم الخلايا العصبية، NMYC، معامل الانقسام و الكاربيوركسي، الكيمياء المناعية، التكهن

الأهداف: ربط البيانات النسبية لمعيار تكهن الأنسجة مع البيانات المرضية السريرية والتطور للمرض. والتركيز على مساهمة دراسة تعبير NMYC بواسطة الكيمياء المناعية كعامل النذير.

المواد والطرق: البيانات السريرية المرضية والنسجية عن 67 مريضاً تم تشخيصهم في مختبر علم الأمراض بمستشفى الأطفال بالرباط و / أو المعالجين في مركز أمراض الدم والأورام عند الأطفال، بين يناير 2014 ويناير 2017، تم تدوينها. يتم الكشف عن تعبير NMYC عن طريق الكيمياء المناعية، و تم ربط نتائجها مع العوامل المختلفة.

النتائج: استأثرت أورام الخلايا العصبية بنسبة 8.08 ٪ من جميع السرطانات المعالجة بمركز الدم و الأورام عند الأطفال في سلسلتنا، مع متوسط العمر عند التشخيص 26 شهرا ونسبة الجنسين 1.29. كان التوطن الرئيسي لهذه الأورام هو البطني 76 ٪ (الغدة الكظرية 39 ٪). التشخيص التشريحي الدقيق، الذي تم إجراؤه على خزعة في 58 حالة (87 ٪)، على خزعة نخاع العظمي في 5 حالات (7 ٪)، وعلى الورم المستأصل في 4 حالات (6 ٪)، وجد 95 ٪ (55 حالة)، ورم الخلايا البدائية العصبية، 3 ٪ (حالتان). الأورام الأرومية العصبية و 2 ٪ (حالة واحدة) من أورام الغليسيونيوروما. كان البقاء على قيد الحياة في 12 شهرا 81.6 ٪ في المرضى NMYC سلمي، و 53.1 ٪ في أولئك الذين لديهم NMYC إيجابي.

الخلاصة: الدراسة المناعية من تعبير NMYC في حالاتنا أكدت أن المرضى الذين يعانون من حدث المناعية الإيجابية ل NMYC كانت سيئة التكهن من أولئك الذين يعانون من حدث المناعية السلبية، وتشير هذه النتائج أن حدوث تعبير ل NMYC يرتبط مع التكهن السيئ. الدراسة المناعية من تعبير NMYC مفيد للتنبؤ بمصير المريض.

REFERENCES

REFERENCES

- [1] **Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B et al.** The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* **1999** ; 86 : 364-72.
- [2] **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.
- [3] **Peuchmaur M, D'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP et al.** Revision of the international neuroblastoma pathology classification. *Cancer* **2003** ; 98 : 2274-81.
- [4] **Rubie H.** Neuroblastome. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2001, 12p.*
- [5] **Couanet D, Valteau-Couanet D.** Neuroblastome. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2006.80, 2001, 12p.*
- [6] **Peuchmaur M.** Peripheral neuroblastic tumors : anatomopathological classification. *Ann Pathol.* **2004** Dec ; 24(6) : 556-67
- [7] **Gammill, L.S., and M. Bronner-Fraser.** 2003. Neural crest specification: migrating into genomics. *Nature reviews.* 4:795–805.
- [8] **Brodeur GM.** Neuroblastoma : biological insights into a clinical enigma. *Nature reviews. Cancer* 2003, 3(3): 203-216.
- [9] **Janoueix-Lerosey I, G Schleiermacher and O Delattre.** Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 2010, 29(11):1566-1579.
- [10] **Harris, M.L., and C.A. Erickson.** 2007. Lineage specification in neural crest cell pathfinding. *Dev Dyn.* 236:1–19.
- [11] **Sauka-Spengler, T., and M. Bronner-Fraser.** 2008. Evolution of the neural crest viewed from a gene regulatory perspective. *Genesis.* 46:673–82.
- [12] **Maris JM.** Recent advances in neuroblastoma. *New England Journal of Medicine* 2010, 362(23): 2202-2211.

- [13] **Johnsen, J.I., P. Kogner, A. Albiñ, and M.A. Henriksson.** 2009. Embryonal neural tumours and cell death. *Apoptosis*. 14:424–38.
- [14] **Andon A, Pein F, Valteau-Couanet D, et al.** Le neuroblastome 2004.
- [15] **DeVita, V. T., Lawrence, T. S., Rosenberg, S. A., DePinho, R. A. & Weinberg, R. A. DeVita, Hellman, and Rosenberg's.** *Cancer: Principles & Practice of Oncology*.
- [16] **Virchow R.** Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. In. *Die Krankhaften Geschwulste*. Vol 2. 1864-65.
- [17] **Wright JH.** Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med*. 1910; 12:556–61.
- [18] **Fouzia Msefer Alaoui,** Diagnostic précoce des cancers de l'enfant au Maroc, MANUEL DE FORMATION A L'ATTENTION DES MEDECINS DE PROXIMITE, Association l'Avenir
- [19] **Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL:** Neuroblastoma. *Lancet* 2007, 369(9579):2106-2120
- [20] **Miller RW, Young Jr JL, Novakovic B.** Childhood cancer. *Cancer*1995;75:395–405
- [21] **Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL.** Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75:2186–95.
- [22] **Grosfeld JL.** Risk-based management of solid tumors in children. *Am J Surg* 2000; 180:322-7.
- [23] **Mounia Alzemmouri,** Diagnostic précoce des cancers de l'enfant au Maroc. MANUEL DE FORMATION A L'ATTENTION DES MEDECINS DE PROXIMITE, Association l'Avenir
- [24] **Tonini GP, Longo L, Coco S, Perri P.** Familial neuroblastoma: a complex heritable disease. *Cancer Lett* 2003; 197: 41-45.

- [25] **Bourdeaut, F., D. Trochet, I. Janoueix-Lerosey, A. Ribeiro, A. Deville, C. Coz, J.F. Michiels, S. Lyonnet, J. Amiel, and O. Delattre.** 2005. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Cancer letters*. 228:51–8.
- [26] **Perel Y, Valteau-Couanet D, Michon J, Lavrand F, Coze C, Bergeron C, Notz A, Plantaz D, Chastagner P, Bernard F et al.** [Prognosis of neuroblastoma in childhood. Methods of assessment and clinical use] .*Arch Pediatr*2004, 11(7):834-842.3.
- [27] **Bergeron MPB-VeC.** Pédiatrie II Neuroblastome et Medulloblastome, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.
- [28] **Candito M, Billaud E, Chauffert M, Collet-Emard JM, Desmoulin D, Garnier JP, et al.** Diagnostic biochimique du phéochromocytome et du neuroblastome. *Ann Biol Clin* 2002 ; 60/1 : 15-36.
- [29] **Schweigguth O.** Tumeurs solides de l'enfant. Paris : Flammarion médecine-Sciences, 1979.
- [30] **Hartmann O, Scopinoro M, Fournade MF, Sarrazin D, Lemerle J.** Neuroblastomes traits à l'institut Gustave Roussy de 1975 à 1979: cent soixante-treize cas. *Arch Fr Pédiatr* **1983**; 40: 15-21.
- [31] **Kanelo Y, Kanda N, Mascki N.** Current urinary mass screening for catécholamines métabolites at 6 months of age may be detecting only a small portion of high risk neuroblastomas: a chromosome and NMYC amplification study. *J Clin Invest* **1990**; 8: 2005-2013.
- [32] **Evans AE, Baum E, Chard R.** Do infants with IVs neuroblastoma need treatment?. *Arch Dis Child* 1981; 56: 271-274.
- [33] **Hom M, Blatt J.** Continued remission in children with neuroblastoma despite elevation of urinary catecholamines metabolites. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 202-206.

- [34] **Joshi W, Cantor AB, Brodeur GM, Look AT, Altshuler G, et al.** Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma: a study of histologic grade, DNA index, NMYC gene copy and lactic deshydrogenase in patients in the pediatric oncology group. *Cancer* 1993; 71:3173-3181.
- [35] **Hann HL, Stahlhut MW, Evans AE.** Serum ferritin as a prognostic indicator in neuroblastoma: biological effects of isoferritins. In: Evans AE, D'Angio GJ, Seeger RC eds. *Advances in neuroblastoma research*. New York: AR liss, 1985:331-345.
- [36] **Mora J, Gerald WL, Qin J, Cheung NK.** Evolving significance of prognostic markers associated with treatment improvement in patients with stage 4 neuroblastoma. *Cancer* 2002; 94: 2756-65.
- [37] **N. Aloui-Kasbi, S. Felah, I. Bellagha , S. Barsaoui , A. Hammou.** Le neuroblastome : apport de l'imagerie Neuroblastoma: imaging findings: hôpital d'enfants de Tunis.
- [38] **Cohen MD.** International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1994;12:1991–3.
- [39] **Meyer JS, Harty MP, Khademian Z.** Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10:275–302.
- [40] **Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL.** Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: radiologic–pathologic correlation. *Radiographics* 2002;22: 911–34.
- [41] **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.
- [42] **Hirata T, Tatara H, Zaizen Y, et al.** Role of ultrasound in managing neuroblastoma detected by mass screening: a proposed ultrasonographic grading for children with neuroblastoma. *J Clin Ultrasound* 1995;23:305–13.
- [43] **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..

- [44] **Bagatell R, Morgan E, Cosentino C, Whitesell L.** Two cases of pediatric neuroblastoma with tumor thrombus in the inferior vena cava. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24: 397–400.
- [45] **Neuenschwander S, Ollivier L, Toubeau M, et al.** Local evaluation of abdominal neuroblastoma stage III and IV: use of US, CT, and ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. *Annales de Radiologie* 1987;30:491–6.
- [46] **Petjak M, Tiel-van Buul MM, Staalman CR, et al.** Diagnostic imaging in abdominal neuroblastoma: is there a complementary role of MIBG-scintigraphy and ultrasonography? *Eur J Pediatr* 1997;156:610–5.
- [47] **Couanet D, Hartmann O, Piekarski JD, et al.** Apport de la tomodensitométrie dans le bilan d'extension des neuroblastomes de l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1981;38:315–8.
- [48] **Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL, et al.** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1999;17:193–8.
- [49] **Kornreich L, Horev G, Kaplinsky C, et al.** Neuroblastoma: evaluation with contrast enhanced MR imaging. *Pediatr Radiol* 1991;21:566–9.
- [50] **Lebtahi N, Gudinchet F, Nenadov-Beck M, et al.** Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRI. *J Nucl Med* 1997;38: 1389–92.
- [51] **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.
- [52] **Perel Y, Conway J, Kletzel M, et al.** Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:13–8.
- [53] **Juweid ME, Menda Y, O'Dorisio MS, et al.** ¹¹¹In-pentetreotide versus bone scintigraphy in the detection of bony metastases of neuroblastoma. *Nucl Med Commun* 2002;23: 983–9.
- [54] **Ng YY, Kingston JE.** The role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clinical Radiology* 1993;47:226–35.

- [55] **Slovis 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.
- [56] **Kohdera U, Hattori K, Hattori Y, et al.** Cystic neuroblastoma identified by prenatal ultrasonography. *Pediatr Radiol* 1998; 28:198–200.
- [57] **Lynn AA, Parry SI, Morgan MA, Mennuti MT.** Disseminated congenital neuroblastoma involving the placenta. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:741–4.
- [58] **Daneman A, Baunin C, Lobo E, Pracros JP, et al.** Disappearing suprarenal masses in the fetus and neonate *Pediatric Radiology* 1997;27:675–81.
- [59] **Deeg KH, Bettendorf U, Hofmann V.** Differential diagnosis of neonatal adrenal haemorrhage and congenital neuroblastoma by colour coded Doppler sonography and power Doppler sonography. *Eur J Pediatr* 1998; 157:294–7.
- [60] **Petit T, de Lagausie P, El Ghoneimi A, et al.** Postnatal management of cystic neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:411–4.
- [61] **Faulkner LB, Tintori V, Tamburini A, Paoli A, Garaventa A, Viscardi E, et al.** High-sensitivity immunocytologic analysis of neuroblastoma cells paired blood and marrow samples. *J Hemato ther* 1998;7:361-6.
- [62] **Beiske K, Ambros PF, Burchill SA, Cheung IY, Swerts K.** Detecting minimal residual disease in neuroblastoma patients –the present state of the art. *Cancer Lett* 2005; 228: 229-40.
- [63] **Sétha Douc-Rasy, David Goldschneider, Karine Million et Jean Bénard.** Volume 20, Number 3, 317 - 324 Mars 2004.
- [64] **Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugieres L, et al.** Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008; 455 : 967-70.
- [65] **Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, et al.** Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008 ; 455 : 930-5.
- [66] **Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, et al.** Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 2004 ; 74 : 761-4.

- [67] **Capasso M, Devoto M, Hou C, et al.** Common variations in BARD1 influence susceptibility to high-risk neuroblastoma. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 718-23.
- [68] **Capasso M, Diskin SJ.** Genetics and genomics of neuroblastoma. *Cancer Treat Res* 2010 ; 155 : 65-84. ;
- [69] **Diskin SJ, Hou C, Glessner JT, et al.** Copy number variation at 1q21.1 associated with neuroblastoma. *Nature* 2009 ; 459 : 987-91.
- [70] **Maris JM, Mosse YP, Bradfield JP, et al.** Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2585-93.
- [71] **Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D et al.** The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009, 27(2):289-297.
- [72] **Brodeur GM, et al.** International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6:1874–81.
- [73] **Brodeur GM, et al.** Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *Prog Clin Biol Res* 1994;385:363–9.
- [74] **M. Breton, N. Jehanno, V. Lebon, J.L. Alberini, M. Wartski.** Imagerie fonctionnelle et métabolique du neuroblastome en 2016 Functional and metabolic imaging of neuroblastoma in 2016.
- [75] **Brisse HJ, et al.** Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243–57.
- [76] **Hann HW, Evans AE, Siegel SE, Wong KY, Sather H, Dalton A, et al.** Prognostic importance of serum ferritin in patients with Stages III and IV neuroblastoma: the Childrens Cancer Study Group experience. *Cancer Res* 1985;45:2843–8.
- [77] **Zeltzer PM, Marangos PJ, Evans AE, Schneider SL.** Serum neuron-specific enolase in children with neuroblastoma. Relationship to stage and disease course. *Cancer* 1986;57:1230–4.

- [78] **Ladisch S, Wu ZL.** Detection of a tumour-associated ganglioside in plasma of patients with neuroblastoma. *Lancet* 1985; 1:136–8.
- [79] **Berthold F, Kassenbohmer R, Zieschang J.** Multivariate evaluation of prognostic factors in localized neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16:107–15.
- [80] **Berthold F, Hunneman DH, Harms D, Kaser H, Zieschang J.** Serum vanillylmandelic acid–homovanillic acid contributes to prognosis estimation in patients with localised but not with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1992; 28A:1950–4.
- [81] **Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, Kuroiwa M, Matsuyama S.** 3,4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) metabolism in screening-detected and non-screening-detected neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:21–32.
- [82] **Louise Galmiche,** REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JANVIER 2017 - N°488 Service d'Anatomie Pathologique Hôpital Necker-Enfants Malades.
- [83] **Janoueix-Lerosey I, et al.** Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1026–33.
- [84] **Gains J, et al.** Ten challenges in the management of neuroblastoma. *Future Oncol* 2012;8:839–58.
- [85] **Canete A, et al.** Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol* 2009;27:1014–9.
- [86] **Weiss WA, Aldape K, Mohapatra G, Feuerstein BG, Bishop JM.** Targeted expression of MYCN causes neuroblastoma in transgenic mice. *EMBO J* 1997; 16:2985–95.
- [87] **Tonini GP, Boni L, Pession A, Rogers D, Iolascon A, Basso G, et al.** MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except in stage 4s: the Italian experience with 295 children. *J Clin Oncol* 1997; 15:85–93.
- [88] **Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM.** Amplification of NMYC sequences in primary human neuroblastomas: correlation with advanced disease stage. *Prog Clin Biol Res* 1985;175: 105–13.

- [89] **Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, et al.** Association of multiple copies of the NMYC oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1985; 313:1111–6.
- [90] **Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi VV, Smith EI, et al.** Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1998;16:2007–17.
- [91] **Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, Michon J, Coze C, Defachelle AS, et al.** Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions: results of the French society of pediatric oncology. *Br J Cancer* 2000;83:973–9.
- [92] **Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, et al.** Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children’s Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000;18:1260–8.
- [93] **Sartelet H, Grossi L, Pasquier D, Combaret V, Bouvier R, Ranchere D, et al.** Detection of NMYC amplification by FISH in immature areas of fixed neuroblastomas: more efficient than Southern blot/PCR. *J Pathol* 2002;198:83–91.
- [94] **Valent A, Benard J, Clause B, Barrois M, Valteau-Couanet D, Terrier-Lacombe MJ, et al.** In vivo elimination of acentric double minutes containing amplified MYCN from neuroblastoma tumor cells through the formation of micronuclei. *Am J Pathol* 2001;158:1579–84.
- [95] **Combaret V, Audouy C, Iacono I, Favrot MC, Schell M, Bergeron C, et al.** Circulating MYCN DNA as a tumor-specific marker in neuroblastoma patients. *Cancer Res* 2002;62:3646–8.
- [96] **Bordow SB, Norris MD, Haber PS, Marshall GM, Haber M.** Prognostic significance of MYCN oncogene expression in childhood neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998;16:3286–94.

- [97] **Cohn SL, London WB, Huang D, Katzenstein HM, Salwen HR, Reinhart T, et al.** MYCN expression is not prognostic of adverse outcome in advanced-stage neuroblastoma with nonamplified MYCN. *J Clin Oncol* 2000;18:3604–13.
- [98] **Norris MD, Bordow SB, Haber PS, Marshall GM, Kavallaris M, Madafiglio J, et al.** Evidence that the MYCN oncogene regulates MRP gene expression in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1997; 33:1911–6.
- [99] **Shohet JM, Hicks MJ, Plon SE, Burlingame SM, Stuart S, Chen SY, et al.** Minichromosome maintenance protein MCM7 is a direct target of the MYCN transcription factor in neuroblastoma. *Cancer Res* 2002; 62:1123–8.
- [100] **Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, Douglass EC, Castle berry RP, Bowman LC, et al.** Clinical relevance of tumor cell ploidy and NMYC gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9:581–91
- [101] **Ladenstein R, Ambros IM, Potschger U, Amann G, Urban C, Fink FM, et al.** Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:83–92.
- [102] **Bown N, Cotterill S, Lastowska M, O’Neill S, Pearson AD, Plantaz D, et al.** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1999; 340:1954–61.
- [103] **Maris JM, Weiss MJ, Guo C, Gerbing RB, Stram DO, White PS, 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.
- [104] **Nakagawara A, Arima M, Azar CG, Scavarda NJ, Brodeur GM.** Inverse relationship between trk expression and NMYC amplification in human neuroblastomas. *Cancer Res* 1992; 52:1364–8.
- [105] **Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, Azar CG, Cantor AB, Brodeur GM.** Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993;328:847–54.

- [106] **Suzuki T, Bogenmann E, Shimada H, Stram D, Seeger RC.** Lack of high-affinity nerve growth factor receptors in aggressive neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:377–84.
- [107] **Norris MD, Bordow SB, Marshall GM, Haber PS, Cohn SL, Haber M.** Expression of the gene for multidrug-resistance-associated protein and outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996;334: 231–8.
- [108] **Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, Matsuura Y, Piatyszek MA, Shay JW.** Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1995;1:249–55.
- [109] **Castle VP, Heidelberger KP, Bromberg J, Ou X, Dole M, Nunez G.** Expression of the apoptosis-suppressing protein bcl-2, in neuroblastoma is associated with unfavorable histology and NMYC amplification. *Am J Pathol* 1993; 143:1543–50.
- [110] **Perel Y, Amrein L, Dobremez E, Rivel J, Daniel JY, Landry M.** Galanin and galanin receptor expression in neuroblastic tumours: correlation with their differentiation status. *Br J Cancer* 2002; 86:117–22.
- [111] **Berger A, Tuechler C, Almer D, Kogner P, Ratschek M, Kerbl R, et al.** Elevated expression of galanin receptors in childhood neuroblastic tumors. *Neuroendocrinology* 2002;75:130–8.
- [112] **Takeda O, Handa M, Uehara T, Maseki N, Sakashita A, Sakurai M, et al.** An increased NM23H1 copy number may be a poor prognostic factor independent of LOH on 1p in neuroblastomas. *Br J Cancer* 1996;74:1620–6.
- [113] **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.
- [114] **Torrisani, J. et F. Lopez.** (2003) “Methylation de l’AND et régulation épigénétique des cancers.” *Hépatogastro* 6 : 455-67.
- [115] **Knudson AG.** Chasing the cancer demon. *Annu Rev Genet* 2000;34:1–19.
- [116] **Oppenheimer, O., M. Alaminos, W.L. Gerald.** (2003) “Genomic medicine and neuroblastoma.” *Expert Rev Mol Diagn* 3 :39-54.

- [117] **Teitz, T., T. Wei, M.B. Valentine, et al.** (2000) “Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN.” *Nat Med* 6:529–35.
- [118] **Banelli B, Gelvi I, Di Vinci A, Scaruffi P, Casciano I, Allemanni G, Bonassi S, Tonini GP, Romani M.** Distinct CpG methylation profiles characterize different clinical groups of neuroblastic tumors. *Oncogene*. 2005; 24(36):5619-28.
- [119] **Van Noesel MM, van Bezouw S, Salomons GS, Voute PA, Pieters R, Baylin SB, Herman JG, Versteeg R.** Tumor-specific down-regulation of the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand decoy receptors DcR1 and DcR2 is associated with dense promoter hypermethylation. *Cancer Res*. 2002; 62(7):2157-61.
- [120] **Dammann, R., C. Li, J. Yoon, et al.** (2000) “Epigenetic inactivation of a RAS association domain family protein from the lung tumour suppressor locus 3p21.3.” *Nat Genet* 25: 315–19
- [121] **Astuti D, Agathangelou A, Honorio S, Dallol A, Martinsson T, Kogner P, Cummins C, Neumann HP, Voutilainen R, Dahia P, Eng C, Maher ER, Latif F.** RASSF1A promoter region CpG island hypermethylation in pheochromocytomas and neuroblastoma tumours. *Oncogene*. 2001; 20(51):7573-7.
- [122] **Wong, I.H., J. Chan, J. Wong, P.K. Tam.** (2004) “Ubiquitous aberrant RASSF1A promoter methylation in childhood neoplasia.” *Clin Cancer Res* 10:994-1002.
- [123] **Harada K, Toyooka S, Maitra A, Maruyama R, Toyooka KO, Timmons CF, Tomlinson GE, Mastrangelo D, Hay RJ, Minna JD, Gazdar AF.** Aberrant promoter methylation and silencing of the RASSF1A gene in pediatric tumors and cell lines. *Oncogene*. 2002; 21(27):4345-9.
- [124] **Yang Q, Zage P, Kagan D, Tian Y, Seshadri R, Salwen HR, Liu S, Chlenski A, Cohn SL.** Association of epigenetic inactivation of RASSF1A with poor outcome in human neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15; 10(24):8493-500.

- [125] **Pérel Y, Notz A, Valteau-Couanet D, Michon J, Lavrand F, Coze C, Bergeron C, Plantaz D, Chastagnier P, Bernard F, Thomas C, Rubie H.** Le pronostic du neuroblastome de l'enfant. Méthodes d'étude et utilisation en pratique clinique. Archives de Pédiatrie 2004 ; 11834- 842.
- [126] **Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al.** Revisions of the international criteria for neuroblastome diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993; 11:1466–77.
- [127] **https://www.gustaveroussy.fr/?p_m=pediatrie&p_id=2907** – dernière visite 20-03-2018.
- [128] **Muller, S and Matthay, K.K** (2009) Neuroblastom : Biology and staging. Current Oncology Reports Vol 11, Num 6, 431-438.
- [129] **Kushner BH, LaQuaglia, M P, Bonilla, M.A et al,** (1994) Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in patients over one year of age Journal Of Clinical Oncology 12, 2607-13.
- [130] **Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, et al.** Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ¹³¹I metaiodobenzylguanidine. Cancer 2003; 97(5):1332-8. .
- [131] **Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, et al.** Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2005; 6: 649-58. ;
- [132] **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al.** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. N Engl J Med 1999; 341: 1165-73. .
- [133] **Bowman LC, Hancock ML, Santana VM, Hayes FA, Kun L, Parham DM.** Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma: the St Jude Children's research hospital experience, 1962 to 1988. J Clin Oncol 1991; 9:1599-1608.

- [134] **Kushner BH, O'Reilly RJ, Mandel LR, Gulati SC, Laquaglia M, Cheung NK.** Myeloablative combination chemotherapy without total body irradiation for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 274-279. .
- [135] **Hartmann O, Kalifa C, Benhamou E, Patte C, Flamant F, Jullien Cetal.** Treatment of advanced neuroblastoma with high-dose melphalan and autologue bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 16: 165-169.
- [136] **Pritchard J, Germond S, Jones D, De Kraker J, Love S.** Is high dose melphalan of value in treatment of advanced neuroblastoma: preliminary results of a randomized trial by the European neuroblastoma study group (ENSG). *Proc Am soc Clin Oncol* 1986; 5: 205.
- [137] **Kushner BH, O'Reilly RJ, Laqualgia M, Cheung NK.** Dose intensive use of cyclophosphamide in ablation of neuroblastoma. *Cancer* 1990; 66: 1080-1100.
- [138] **Hartmann O, Banhamou E, Beaujan F, Kalifa C, Lejars O, Patte C, et al.** Repeated high-dose chemotherapy followed by purged autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1205-1211. ;
- [139] **Hartmann O, Valteau-Couanet D, Vassal G, Lapierre V, Brugieres L, Delgado R, et al.** Prognostic factors in metastatic neuroblastoma in patients over 1 year of age treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: a multivariate analysis in 218 patients treated in a single institution. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 789-795.
- [140] **Raguenez G, Douc-Rasy S, Blanc E, Goldschneider D, Barrois M, Valteau-Couanet D, Benard J.** A functional gene map is required to adapt therapy of metastatic neuroblastoma. *Bull Cancer* 2001; 88(3): 295-304.
- [141] **Goldsmith KC, Hogarty MD.** Targeting programmed cell death pathways with experimental therapeutics: opportunities in high-risk neuroblastoma. *Cancer Lett* 2005; 228: 133-141.
- [142] **SIOPEN 2012;** HR-NBL-1/SIOPEN trial. *European Journal of Cancer*, 2012; 48(16):3063-3072.

- [143] **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.
- [144] **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.
- [145] **Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al.** Unresectable localized neuroblastome : improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d’Oncologie Pédiatrique (SFOP). *Br J Cancer* 1998; 77: 2310-7.
- [146] **Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, Stram DO, O’leary MC, Harris RE, et al.** Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: a report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2382-9.
- [147] **Wolden SL, Gollamudi SV, Kushner BH, La Quaglia M, Kramer K, Rosen N, Abramson S, Cheung NV.** Local control with multimodality therapy for stage 4 neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46(4): 969-74.
- [148] **Lombroso J, Hartmann O, Schlumberger M.** Therapeutic use of [131I] metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. “Société Française d’Oncologie Pédiatrique” and Nuclear Medicine co investigators. *J Nucl med* 1991; 35(4): 220-3.
- [149] **Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheung 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.
- [150] **[Http://www.ihope.fr/soins-traitements/les-soins-de-support-et-suivis](http://www.ihope.fr/soins-traitements/les-soins-de-support-et-suivis)** - dernière visite 20-03-2018.
- [151] **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. .

- [152] **Rubie H, Plantaz D, Coze C, Micgon J, Frappaz D, Baranzelli MC, et al.** Localised and unresectable neuroblastoma in infants : excellent outcome with primary chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 247- Neuroblastoma Study Group, Société Française d'Oncologie Pédiatrique.
- [153] **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.
- [154] **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.
- [155] **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.
- [156] **Taylor M, Rossler J, Georger 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.
- [157] **Pezzolo A, Parodi F, Corrias MV, et al.** Tumor origin of endothelial cells in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:376–83.
- [158] **Meitar D, Crawford SE, Rademaker AW, et al.** Tumor angiogenesis correlates with metastatic disease, NMYC amplification, and poor outcome in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1996;14:405–14.
- [159] **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.
- [160] **Breit S, Rossler J, Fotsis T, et al.** NMYC down-regulates activin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 274:405–9.
- [161] **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.

- [162] **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.
- [163] **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; 93:153–61.22.
- [164] **Sartelet H, Fabre M, Castaing M, et al.** Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas. *Cancer* 2007; 110: 1096–106.
- [165] **Jain RK.** Antiangiogenic therapy for cancer: Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19:7–16.
- [166] **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al.** Treatment of high risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999;341:1165–73. 46.
- [167] **Ribatti D, Alessandri G, Baronio M, et al.** Inhibition of neuroblastoma-induced angiogenesis by fenretinide. *Int J Cancer* 2001; 94:314–21.
- [168] **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.
- [169] **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.
- [170] **Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al.** Angiogenesis and antiangiogenesis in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2002; 38:750–7.
- [171] **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.
- [172] **Brem S.** Angiogenesis and Cancer control: From concept to therapeutic trial. *Cancer Control* 1999;6:436–58.

- [173] **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.
- [174] **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.
- [175] **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.
- [176] **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.
- [177] **Mertens AC.** Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7):723-6.
- [178] **Freyer DR, Brugieres L.** Adolescent and young adult oncology: transition of care. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(5 suppl):232-8.
- [179] **Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR.** Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8) : 2864-7.
- [180] **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.
- [181] **Spix C, Pastore G, Sankila R et al. .** Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European journal of cancer* 2006 ; 42(13), 2081-2091.
- [182] **Emmanuel Desandes, Jacqueline Clavel et al .**Cancer Incidence Among Children in France, 1990–1999.
- [183] **Normand C, Michon J, Janoueix-Lerosey I, et al.** Les altérations génétiques dans le neuroblastome et leur apport pour la prise en charge thérapeutique. *BullCancer* 2011 ; 98 : 477-488.

- [184] **Ljungman G, Jakobson Å, Österlundh G, et al.** Incidence and survival analyses in children with solid tumours diagnosed in Sweden between 1983 and 2007. *Acta paediatrica* 2011; 100(5): 750-757.
- [185] **Cancer incidence and survival among children and adolescents:** United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program; 1999. NIH Publication No. 00–4649.
- [186] **SEER Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program** (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs, Nov 2002 Sub (1973–2000), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2003, based on the November 2002 submission.
- [187] **Stiller CA, & Parkin DM.** International variations in the incidence of neuroblastoma. *International journal of cancer* 1992 ; 52(4): 538-543.
- [188] **Parkin DM, International Agency for Research on Cancer.** International Incidence of Childhood Cancer, Vol. II. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1998.
- [189] **J. R. Park, A. Eggert, H. Caron.** Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Pediatric Clinics of North America*. Volume 55, Issue 1, February 2008; 97–120.
- [190] **Msefer Alaoui F.** Les cancers de l'enfant au Maroc: état des fièvres. *Espérance Médicale*. 2002 ; 9 : 64-8.
- [191] **Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, et al.** Incidence des cancers de l'enfant en France: données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004. *BEH*, 2010 ; 49:497-500.
- [192] **AlTonbary Y., Hassan T, Mansour A, et al** Clinico-epidemiology of neuroblastoma in north east Egypt: A 5-year multicenter study. *Oncology letters* 2015; 10(2): 1054-1062.
- [193] **Hesseling PB, Ankone K, Wessels G, et al.** Neuroblastoma in southern Africa: Epidemiological features, prognostic factors and outcome. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, 1999; 19(4): 357-363.

- [194] **Aydn G., Kutluk MT, Büyükpamukçu M et al.** Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2009; 31(7): 471-480.
- [195] **Traoré F, Eshun F, Togo B, et al.** Neuroblastoma in Africa: A Survey by the Franco-African Pediatric Oncology Group. *Journal of Global Oncology*, 2016; JGO001214.
- [196] **Juárez-Ocaña S, Palma-Padilla V, González-Miranda et al.** Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children 1996–2005. *BMC cancer*, 9(1), 266, 2009.
- [197] **Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL:** Neuroblastoma. *Lancet* 2007, 369(9579):2106-2120.
- [198] **Aldağal SM, & Turki AM.** Clinico-pathological patterns of a rare presentation of abdominal neuroblastoma in children. *African Journal of Paediatric Surgery* 2013; 10(2) : 100.
- [199] **Pein F, Bernard J, Couanet D et al.** Le neuroblastome 2004.
- [200] **Juárez-Ocaña S, Palma-Padilla V, González-Miranda et al.** Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children 1996–2005. *BMC cancer*, 9(1), 266, 2009.
- [201] **Kohl NE, Legouy E, DePinho RA, Nisen PD, Smith RK, Gee CE, Alt FW.** Human N-myc is closely related in organization and nucleotide sequence to c-myc. *Nature*, 1986 ; 319(6048) : 73-7.
- [202] **Stanton LW, Schwab M, Bishop JM.** Nucleotide sequence of the human N-myc gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986 ; 83(6) : 1772-6.
- [203] **Wada RK, Pai DS, Huang J, Yamashiro JM, Sidell N.** Interferon-gamma and retinoic acid down-regulate N-myc in neuroblastoma through complementary mechanisms of action. *Cancer Lett*, 1997 ; 121(2) : 181-8.
- [204] **Tuthill MC, Wada RK, Arimoto JM, Sugino CN, Kanemaru KK, Takeuchi KK, Sidell N.** Nmyc oncogene expression in neuroblastoma is driven by Sp1 and Sp3. *Mol Genet Metab*, 2003 ; 80(1-2) : 272-80.

- [205] **Van Noesel MM et Versteeg R.** Pediatric neuroblastomas: genetic and epigenetic 'Danse Macabre'. *Gene*, 2004 ; 325 : 1-15.
- [206] **Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, Hammond D.** Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*. 1985 Oct 31;313(18):1111-6.
- [207] **Westermann F et Schwab M.** Genetic parameters of neuroblastomas. *Cancer Lett*, 2002 ;184(2) : 127-47.
- [208] **Van Roy N, Van Limbergen H, Vandesompele J, Van Gele M, Poppe B, Laureys G, De Paepe A, Speleman F.** Chromosome 2 short arm translocations revealed by M-FISH analysis of neuroblastoma cell lines. *Med Pediatr Oncol*, 2000 ; 35(6) : 538-40.
- [209] **Valent A, Le Roux G, Barrois M, Terrier-Lacombe MJ, Valteau-Couanet D, Léon B, Spengler B, Lenoir G, Bénard J, Bernheim A.** MYCN gene overrepresentation detected in primary neuroblastoma tumour cells without amplification. *J Pathol*, 2002 ; 198(4) : 495-501.
- [210] **Valent A, Guillaud-Bataille M, Farra C, Lozach F, Spengler B, Terrier-Lacombe MJ, Valteau-Couanet D, Danglot G, Lenoir GM, Brison O, Bénard J, Bernheim A.** Alternative pathways of MYCN gene copy number increase in primary neuroblastoma tumors. *Cancer Genet Cytogenet*, 2004 ; 153(1) : 10-5.
- [211] **Jakobovits A, Schwab M, Bishop JM, Martin GR.** Expression of N-myc in teratocarcinoma stem cells and mouse embryos. *Nature*, 1985 ; 318(6042) : 188-91.
- [212] **Zimmerman KA, Yancopoulos GD, Collum RG, Smith RK, Kohl NE, Denis KA, Nau MM, Witte ON, Toran-Allerand D, Gee CE, et al.** Differential expression of myc family genes during murine development. *Nature*, 1986 ; 319(6056) : 780-3.
- [213] **Stanton BR, Perkins AS, Tessarollo L, Sassoon DA, Parada LF.** Loss of N-myc function results in embryonic lethality and failure of the epithelial component of the embryo to develop. *Genes Dev*, 1992 ; 6(12A) : 2235-47.

- [214] **Sawai S, Shimono A, Wakamatsu Y, Palmes C, Hanaoka K, Kondoh H.** Defects of embryonic organogenesis resulting from targeted disruption of the N-myc gene in the mouse. *Development*, 1993 ; 117(4) : 1445-55.
- [215] **Strieder V et Lutz W.** Regulation of N-myc expression in development and disease. *Cancer Letters*, 2002 ; 180 : 107-119.
- [216] **Charron J, Malynn BA, Fisher P, Stewart V, Jeannotte L, Goff SP, Robertson EJ, Alt FW.** Embryonic lethality in mice homozygous for a targeted disruption of the N-myc gene. *Genes Dev*, 1992 ; 6(12A) : 2248-57.
- [217] **Wakamatsu Y, Watanabe Y, Nakamura H, Kondoh H.** Regulation of the neural crest cell fate by N-myc: promotion of ventral migration and neuronal differentiation. *Development*, 1997 ; 124(10) : 1953-62.
- [218] **Hansford LM, Thomas WD, Keating JM, Burkhardt CA, Peaston AE, Norris MD, Haber M, Armati PJ, Weiss WA, Marshall GM.** Mechanisms of embryonal tumor initiation: distinct roles for MycN expression and MYCN amplification. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004 ; 101(34) : 12664-9.
- [219] **Lutz W, Stöhr M, Schürmann J, Wenzel A, Löhr A, Schwab M.** Conditional expression of Nmyc in human neuroblastoma cells increases expression of alpha-prothymosin and ornithine decarboxylase and accelerates progression into S-phase early after mitogenic stimulation of quiescent cells. *Oncogene*, 1996 ; 13(4) : 803-12.
- [220] **Thiele CJ, Reynolds CP, Israel MA.** Decreased expression of N-myc precedes retinoic acid-induced morphological differentiation of human neuroblastoma. *Nature*, 1985 ; 313(6001) : 404-6.
- [221] **Pession A, Tonelli R, Fronza R, Sciamanna E, Corradini R, Sforza S, Tedeschi T, Marchelli R, Montanaro L, Camerin C, Franzoni M, Paolucci G.** Targeted inhibition of NMYC by peptide nucleic acid in N-myc amplified human neuroblastoma cells: cell-cycle inhibition with induction of neuronal cell differentiation and apoptosis. *Int J Oncol*, 2004 ; 24(2) : 265-72.
- [222] **Wallick CJ, Gamper I, Thorne M, Feith DJ, Takasaki KY, Wilson SM, Seki JA, Pegg AE, Byus CV, Bachmann AS.** Key role for p27Kip1, retinoblastoma protein

- Rb, and MYCN in polyamine inhibitor-induced G1 cell cycle arrest in MYCN-amplified human neuroblastoma cells. *Oncogene*, 2005 ; 24(36) : 5606-18.
- [223] **Bell E, Premkumar R, Carr J, Lu X, Lovat PE, Kees UR, Lunec J, Tweddle DA.** The role of MYCN in the failure of MYCN amplified neuroblastoma cell lines to G1 arrest after DNA damage. *Cell Cycle*, 2006 ; 5(22) : 2639-47.
- [224] **Schweigerer L, Breit S, Wenzel A, Tsunamoto K, Ludwig R, Schwab M.** Augmented MYCN expression advances the malignant phenotype of human neuroblastoma cells: evidence for induction of autocrine growth factor activity. *Cancer Res*, 1990 ; 50(14) :4411-6.
- [225] **Goodman LA, Liu BC, Thiele CJ, Schmidt ML, Cohn SL, Yamashiro JM, Pai DS, Ikegaki N, Wada RK.** Modulation of N-myc expression alters the invasiveness of neuroblastoma. *Clin Exp Metastasis*, 1997 ; 15(2) : 130-9.
- [226] **Zaizen Y, Taniguchi S, Suita S.** The role of cellular motility in the invasion of human neuroblastoma cells with or without N-myc amplification and expression. *J Pediatr Surg*, 1998 ; 33(12) : 1765-70.
- [227] **Dang-Tan T. & Franco E. L.** Diagnosis Delays in Childhood Cancer. *Cancer* 2007; (110)4: 703-713.
- [228] **Schwab M, Alitalo K, Klemptner KH, Varmus HE, Bishop JM, Gilbert F, Brodeur G, Goldstein M, Trend J.** Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature*, 1983 ; 305 : 245-248
- [229] **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;11:1466–77.
- [230] **Shao J, Lu ZH, Huang WY et al.** A single center clinical analysis of children with neuroblastoma. *Oncology letters* **2015**; 10(4) : 2311-2318.
- [231] **Kang Y, Cheon J, Lee S, Chung J , & Kang K.** Clinical Significance of FDG PET/CT in the Pediatric Neuroblastoma. *Journal of Nuclear Medicine*, **2016**;57(supplement 2): 1508-1508.

- [232] **Avanzini S, Faticato G, Sementa R et al.** Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique. *European Journal of Pediatric Surgery* **2016**.
- [233] **Bae G, Suh YL, Sung W, & Kim J S.** Morphologic Alteration of Metastatic Neuroblastic Tumor in Bone Marrow after Chemotherapy. *Korean journal of pathology* **2013**; 47(5): 433.
- [234] **Burgues O, Navarro S, Noguera R et al.** Prognostic value of the International Neuroblastoma Pathology Classification in Neuroblastoma (Schwannian stromapoor) and comparison with other prognostic factors: a study of 182 cases from the Spanish Neuroblastoma Registry. *Virchows Archiv* **2006**; 449(4): 410-420.
- [235] **Monclair T, Ambros P, Pearson AD, et al.** The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(2): 289-297.
- [236] **Spitz R et al.** Fluorescence in situ hybridization analyses of chromosome band 1p36 in neuroblastoma detect two classes of alterations. *Genes Chromosomes Cancer* **2002**; 34:299–2002.
- [237] **E. Hiyama, K. Hiyama, T. Yokoyama, and T. Ishii.** Immunohistochemical Analysis of N-myc Protein Expression in Neuroblastoma: Correlation With Prognosis of Patients. *Journal of Pediatric Surgery*, Vol 26, No 7 (July), **1991**: pp 838-843.
- [238] **H. Hashimoto, Y. Daimaru, M. Enjoji, A. Nakagawara.** N-myc gene product expression in neuroblastoma. *J Clin Pathol* **1989**;42:52-55.
- [239] **C. R. Bartram and F. Berthold.** Amplification and expression of the *N-myc* gene in neuroblastoma. *Eur J Pediatr* (**1987**)146:162-165
- [240] **LE CLAIR M.D.** Place de la chirurgie dans les neuroblastomes de l'enfant. Thèse de Doctorat (École Doctorale CHIMIE-BIOLOGIE). Faculté de Médecine-Université de Nantes. Juin **2008**.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 169

سنة : 2018

تعبير NMYC بواسطة الكيمياء المناعية في الأورام العصبية المحيطية: الارتباط السريري المرضي

(تجربة مختبر التشريح الدقيق بمستشفى الأطفال بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: فتيحة استاوي

المزودة في: 19 غشت 1992 بورزازات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم الخلايا العصبية - NMYC - معامل الانقسام والكاربيوركسي -
الكيمياء المناعية - التكهن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: محمد الخطاب أستاذ في طب الأورام السرطانية عند الأطفال
مشرف	السيدة: نجاة لعلمي أستاذة في علم التشريح الدقيق
أعضاء	السيدة: ليلى أحسيسن أستاذة في طب الأورام السرطانية عند الأطفال
عضو مشارك	السيد: رشيد أولحيان أستاذ في جراحة الأطفال
	السيدة: زيتونية الحماني أستاذة في علم التشريح الدقيق