

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

ANNEE: 2011

THESE N°:

**PRISE EN CHARGE DU NEUROBLASTOME
THORACIQUE CHEZ L'ENFANT
A PROPOS DE 22 CAS**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Aziz SOMATI

Né le 01 Juin 1982 à Khemisset

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

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

JURY

Mr. M. N. BENHMAMOUCH Professeur de Chirurgie Pédiatrique	PRESIDENT
Mr. M. KISRA Professeur de Chirurgie Pédiatrique	RAPPORTEUR
Mr. M. KHATTAB Professeur de Pédiatrie	} JUGES
Mme. N. LAMALMI Professeur d'Anatomie Pathologique	
Mr. M. ABDELHAK Professeur de Chirurgie Pédiatrique	

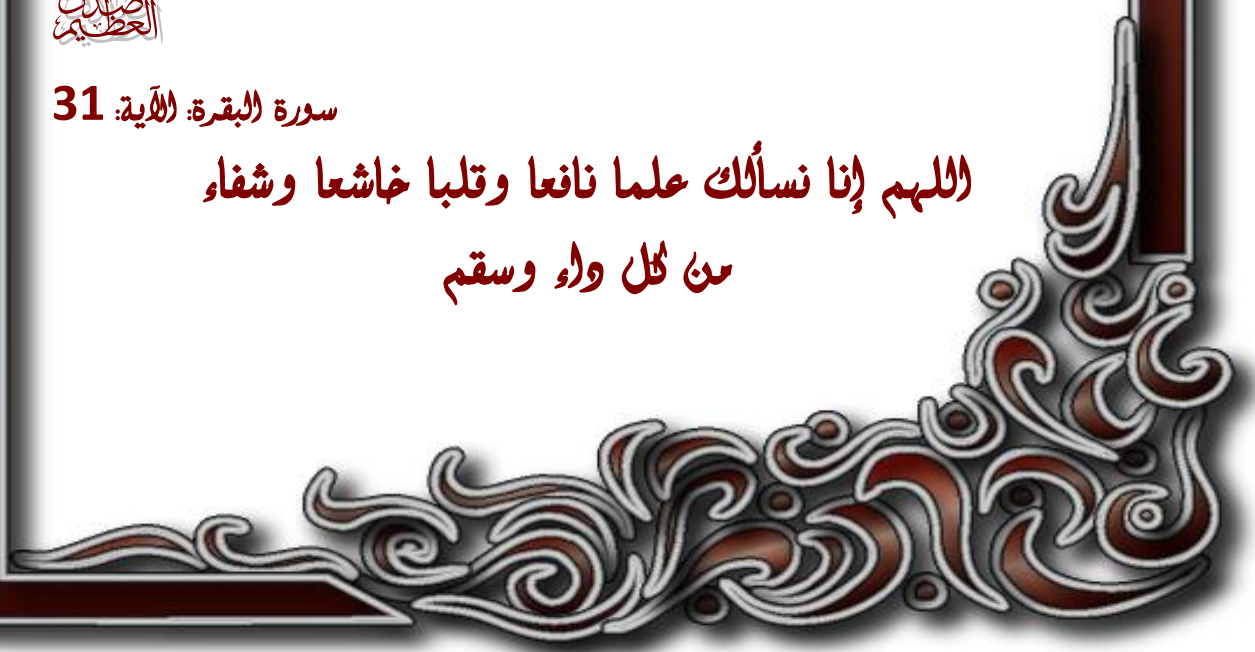
بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

اللَّهُ
صَلَّى
الْحَقُّ

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء
من كل واء وسقم





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

1.1.1.1 PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENS Aid Younes	Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid	Pathologie Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADN AOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie

53. Pr. CHAD Bouziane
 54. Pr. CHKOFF Rachid
 55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
 56. Pr. HACHIM Mohammed*
 57. Pr. HACHIMI Mohamed
 58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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

98. Pr. TAGHY Ahmed
99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

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

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

Mars 1994

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

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

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie

185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 186. Pr. HAIMEUR Charki*
 187. Pr. KANOUNI NAWAL
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 191. Pr. NAZI M'barek*
 192. Pr. OUAHABI Hamid*
 193. Pr. SAFI Lahcen*
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
 206. Pr. KHATOURI ALI*
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

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

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

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

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

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

Novembre 2000

- 227. Pr. AIDI Saadia
- 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
- 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
- 230. Pr. BENAMR Said
- 231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
- 232. Pr. CHERTI Mohammed
- 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
- 234. Pr. EL HASSANI Amine
- 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
- 236. Pr. EL KHADER Khalid
- 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
- 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
- 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
- 240. Pr. LACHKAR Azzouz
- 241. Pr. LAHLOU Abdou
- 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 243. Pr. MAHASSINI Najat
- 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 245. Pr. NASSIH Mohamed*
- 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Décembre 2001

- 247. Pr. ABABOU Adil
- 248. Pr. AOUAD Aicha
- 249. Pr. BALKHI Hicham*
- 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 252. Pr. BENAMAR Loubna
- 253. Pr. BENAMOR Jouda
- 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 255. Pr. BENNANI Rajae
- 256. Pr. BENOUACHANE Thami
- 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 258. Pr. BERRADA Rachid
- 259. Pr. BEZZA Ahmed*
- 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 263. Pr. CHAT Latifa
- 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 265. Pr. DAALI Mustapha*
- 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 270. Pr. EL MADHI Tarik
- 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil

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

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie

274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie

321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 325. Pr. OUJILAL Abdelilah
 326. Pr. RACHID Khalid *
 327. Pr. RAISS Mohamed
 328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 329. Pr. RHOU Hakima
 330. Pr. SIAH Samir *
 331. Pr. THIMOU Amal
 332. Pr. ZENTAR Aziz*
 333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie

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

AVRIL 2006

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

444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saïda*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leïla	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL

489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie

Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

1.1.1.1.1 PROFESSEURS

1.	Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2.	Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3.	Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4.	Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5.	Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6.	Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7.	Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8.	Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9.	Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
10.	Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11.	Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12.	Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13.	Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*



Dédicaces





*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots q il faut ...*

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

*Aussi c'est tout simplement que
je dédie cette thèse*

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A
SA MAJESTÉ LE ROI
MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.
Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A
SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÉR
MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.
A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

KHALID LAZRAK :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED JANATI IDRISSE :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération.

A Monsieur le Médecin Colonel Major

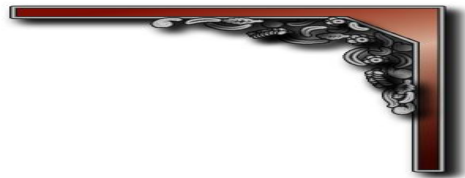
HDA ABDELHAMID :

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect

et notre profonde considération



Remerciements



*A notre maître et jury de thèse
Monsieur le professeur Khattab,
Professeur d'hémato-oncologie pédiatrique*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants de grand
honneur que vous nous faites en acceptant de présider le
jury de cette thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité
ont toujours suscité en nous grande estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude
et haute considération.*

*A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur Khattab,
Professeur d'hémato-oncologie pédiatrique*

*Nous vous sommes infiniment reconnaissants de grand
honneur que vous nous faites en acceptant de présider le
jury de cette thèse.*

*Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité
ont toujours suscité en nous grande estime.*

*Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude
et haute considération.*

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur M. Kissra

Professeur de Chirurgie pédiatrique

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve.

Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinent conseils.

Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

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

*A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur Abdelhak,
Professeur de chirurgie pédiatrique*

*Nous vous remercions vivement de l'honneur que
vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre
jury de thèse.*

*Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de
l'estime que je porte a votre personne.*

Veillez croire à nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse

Madamme le Professeur Lamalmi.

Professeur d'anatomo-pathologie

*Vous avez accepté de juger ce travail avec une
spontanéité et une simplicité émouvante.*

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir
siéger parmi le jury de cette thèse.*

*Nous tenons à vous exprimer nos sincères
remerciements et profond respect.*

*Veillez agréer ici l'expression de nos sincères
remerciements.*



SOMMAIRE



INTRODUCTION	01
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	04
MATERIELES ET METHODES	08
RESULTATS	10
I. Caractéristiques des patients	11
1. Age	11
2. Sexe.....	12
3. Répartition géographique.....	12
4. Localisations.....	14
5. Manifestations cliniques.....	14
II. Moyens diagnostiques	16
1. Imagerie.....	16
2. Biologie.....	21
3. Anatomopathologie.....	21
4. Classification pré thérapeutique.....	21
III. Traitements reçus	23
1. Chirurgie.....	23
2. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	23
3. Chimiothérapie adjuvante.....	24
4. Chimiothérapie palliative.....	24
5. Radiothérapie.....	24
IV. Evolution.....	25
V. Observations des malades	27
DISCUSSION	30
I. Epidémiologie.....	31
1. L'âge	31
2. Le sexe	31
3. Fréquence	31
4. Localisation	32
II. Symptomatologie clinique.....	33
III. Examens paracliniques	34
1. Biologiques.....	34
2. Radiologiques.....	34
3. Histo-pathologiques.....	40
4. Apports de la biologie moléculaire et de la cytogénétique.....	42

IV. Prise en charge thérapeutique.....	46
1. Traitement chirurgical.....	46
2. La vidéo-chirurgie.....	54
3. La radiothérapie.....	55
a) Radiothérapie externe.....	55
b) Radiothérapie ciblée par 131I-MIBG.....	57
4. Chimiothérapie.....	58
V. Perspectives thérapeutiques.....	60
1. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome.....	60
2. Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome.....	61
3. Traitements antiangiogéniques dans le neuroblastome.....	63
VI. Classifications pronostiques.....	77
1. Classification d'EVANS.....	77
2. Classification INSS.....	78
3. Classification TNM.....	78
4. Classification de « pédiatrie oncology group » POG.....	79
5. Classification INRC.....	79
6. Score de Philadelphie.....	81
VII. Evolutions particulières.....	82
1. Maturation en ganglioneurome.....	82
2. Evolution tardive.....	83
3. Tumeur secondaire.....	84
VIII. Particularités chez les patients de moins d'un an.....	87
1. Evolution de ces patients.....	87
2. Tumeur néonatale.....	88
3. Le diagnostic échographique anténatal.....	90
IX. Apport de la génétique.....	94
X. Suivi post-thérapeutique.....	97
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	99
RESUME.....	101
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	105

ABBREVIATIONS

NB : Neuroblastome

GNB : Ganglioneuroblastome

GN : Ganglioneurome

INSS : International Neuroblastoma Staging System

HVA : Acide Homovanillique

VMA : Acide Vanylmandélique

PDV : Perdue de vue

LDH : Lactate Deshydrogénase

TDM : Tomodensitométrie

IRM : Imagerie par resonance magnétique

MIBG : Méta-iodo-benzyl-guanidine

CO : Cyclophosphamide - Vincristine

CADO : Cyclophosphamide – Adriamycine - Vincristine

VP16 : Etoposide VP16

CARBO : Carboplatine

MKI : Index mitotique et caryorrhexitique

INPC : International pathology classification system

NGF : Nerve Growth Factor

EFS : Survie sans évènements

EPO : Erythropoeitine

POG : pédiatrie oncology group

ADP : Adénopathie

VCI : Veine cave inférieure

SIR : Standardized incidence ratio

AER : Absolute Excess Risk

SFOP : Société française d'oncologie pédiatrique.

HIS : Hémorragie intra-surrénalienne



INTRODUCTION



Le neuroblastome est une tumeur maligne embryonnaire du petit enfant, découverte principalement avant l'âge de 5 ans, et développée à partir des cellules dérivées des crêtes neurales. C'est une tumeur du système nerveux sympathique, qui peut être observée au niveau des chaînes sympathiques para-spinales et de la médullo-surrénale.

Environ 5% des neuroblastomes se développent au niveau des chaînes ganglionnaires sympathiques para-vertébrales cervicales, 20% au niveau thoracique, 70% dans le rétro-péritoine.

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

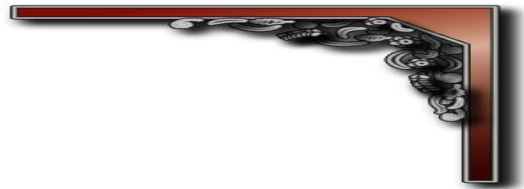
La particularité du neuroblastome se résume dans son hétérogénéité clinique et génétique, qui va de la tumeur presque bénigne à une autre de malignité extrême, ce qui rend son pronostic très variable, mais pour la majorité d'enfants, âgés de plus d'un an et avec une maladie métastatique d'emblée, le pronostic reste très sombre avec une survie globale de 25% en dépit d'un traitement agressif.

Sa prise en charge actuelle se base sur la chirurgie que ça soit complète ou non, avant ou après chimiothérapie et radiothérapie, en plus des traitements avec les agents de différenciation (acide rétinoïque), et la greffe de cellules souches autologues.

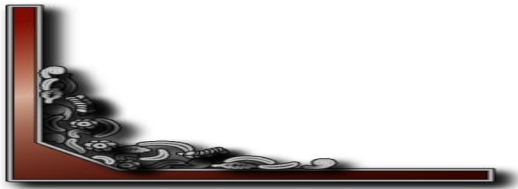
Plusieurs problématiques se posent devant cette stratégie de prise en charge, vue l'inopérabilité de certaines tumeurs, les séquelles et les

complications de la chirurgie classique, en plus de la toxicité de la chimiothérapie et de la radiothérapie. Ce qui nous pousse à s'intéresser sur l'efficacité de cette stratégie et sur la possibilité d'intégrer d'autres méthodes de traitement qui s'annoncent très prometteuses, comme la chirurgie mini-invasive et l'utilisation des anti-angiogéniques.

Notre travail va essayer d'analyser ces perspectives thérapeutiques et de savoir s'elles peuvent constituer une alternative ou au moins un complément aux traitements actuels.



Rappel embryologique



Pour avoir une image claire sur le neuroblastome il est important de bien comprendre l'origine embryologique de cette tumeur, chose qui nous aide à élucider les différents degrés de maturation possibles, ainsi que la grande variété de ses localisations.

Tout commence à partir de l'organogénèse des dérivés ectoblastiques où on assiste à un rapprochement des crêtes neurales pour former la gouttière neurale, qui donnera le tube neural (21^{ème} jour) c'est ce qu'on appelle la neurulation (174), et juste avant la fermeture complète de la gouttière neurale, se détachent des deux crêtes nerveuses des groupes de cellules qui formeront de part et d'autre du tube neural : les crêtes ganglionnaires (ou crêtes neurales) qui deviendront bandelettes ganglionnaires.

- Les bandelettes ganglionnaires donneront :
 - Les ganglions sympathiques
 - Les para ganglions et en particulier la médullo-surrénale.
- Le tube neural donnera le névraxe.

Sur le plan cellulaire, les sympathogonies, issues des crêtes neurales (cellules souches indifférenciés) migreront dès la 5^{ème} semaine du développement le long de la corde dorsale, et donneront deux lignées cellulaires :

- Les phéochromoblastes : à l'origine des cellules des para ganglions (tissus chromaffines) se trouvant dans la région rétro-péritonéale : en particulier dans la surrénale, dans les chaînes sympathiques thoraciques et abdominales, dans les glandes génitales, l'épicarde. Cellules sécrétant toutes des catécholamines.

- Les sympathoblastes : qui vont subir une maturation, et par la suite donneront les cellules des ganglions sympathiques latérovertébrale, s'étendant de la région cervicale à la région lombo-sacrée, et les ganglions viscéraux (ganglions pré-viscéraux, comme le plexus solaire, et intra-viscéraux comme le plexus de Meissner et d'Auerbach).

Les neuroblastomes sont des tumeurs se développant à partir des vestiges du système sympathique embryonnaire, qui se seraient, à un moment donné, désolidarisés du reste du système sympathique et ne l'auraient pas suivi dans sa maturation. Ces vestiges auraient subi à un moment variable, et pour des raisons inconnues, une transformation maligne.

De tout ce qui précède on remarque que :

Ces tumeurs peuvent être de nature, de degré de maturation, et par conséquent de malignités diverses.

On distingue donc, par ordre de maturation croissante :

- Les neuroblastomes (NB) ou sympathomes : tumeurs indifférenciés comprenant les sympathogoniomes et les sympathoblastomes.
- Les ganglioneuroblastomes (GNB) : tumeurs mixtes comportant en proportion variable des cellules embryonnaires malignes et des cellules ganglionnaires matures.
- Les ganglioneuromes (GN) : tumeurs histologiquement différenciées, faites entièrement de cellules matures et par conséquent bénignes.

Le traitement utilise cette propriété de maturation cellulaire pour essayer d'améliorer le pronostic de la maladie.

Concernant les localisations possibles de ces tumeurs :

- L'orbite
- La région cervicale postéro-latérale
- La gouttière thoracique latéro-vertébrale
- La région rétro-péritonéale
- Le pelvis

Mais elles peuvent siéger au niveau de tout point du corps où existent des cellules sympathiques.

Et la localisation thoracique, sujet de notre étude vient en second lieu après la localisation abdominale qui est la plus fréquente.



MATERIEL ET METHODES



Il s'agit d'une étude rétrospective regroupant des patients pris en charge au niveau du service de chirurgie A pédiatrique de l'hôpital d'enfant du CHU Ibn Sina de Rabat, en collaboration avec le service d'hémato-oncologie pédiatrique du même hôpital.

Notre travail s'étale sur une période de 10 ans allant de janvier 2001 à décembre 2010. Nous avons retenu seulement 22 dossiers d'enfants suivis pour neuroblastome thoracique, et les autres ont été exclus car ils ne remplissent pas tous les paramètres étudiés.

Les dossiers médicaux de chaque patient ont été consultés, et nous avons recueilli différentes informations concernant l'âge des 22 patients, leurs sexes, le type histologique, le stade de la maladie selon l'INSS, les moyens diagnostiques, et enfin les différents moyens thérapeutiques avec les résultats obtenus.

RESULTATS



I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS :

1. Age :

Notre travail a concerné 22 enfants, dont l'âge se situait dans une fourchette allant de 2mois à 9 ans, avec un âge moyen de moins de 3 ans et demi.

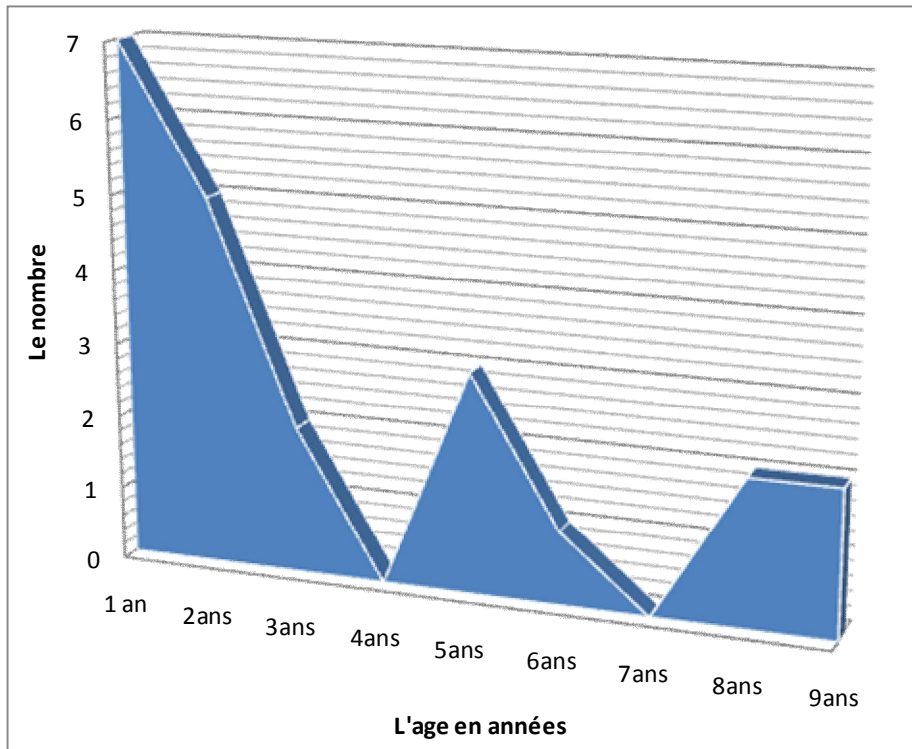


Figure 1 : L'âge au moment du diagnostic.

2. Sexe :

Sur nos 22 patients le nombre de filles est de 14 et celui des garçons est de 8, ce qui montre une prédominance féminine, soit un sexe ratio de 0,57.

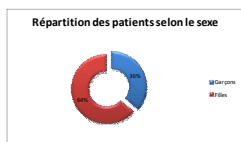


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe .

3. Répartition géographique :

Régions	Nombre de cas
Souss-Massa-Daraa	1
El Gharb-Chrarda-Bni Hssen	4
Chaouia-Ouardigha	1
Région orientale (Oujda)	2
Rabat-Salé-Zemmour-Zair	7
Méknes-Tafilalt	3
Taza-Al hoceima-Taounate	2
Tanger-Tétouan	2

Royaume du Maroc
Découpage régional



- 1 Oued Eddahab-Lagouira
- 2 Laâyoune-Boujdour-Sakia Lhamra
- 3 Guelmim-Smara
- 4 Souss-Massa-Darâa
- 5 El Gharb-Chrarda-Bni Hssen
- 6 Chaouia-Ouardigha
- 7 Marrakech-Tensift-El Haouz
- 8 Région Orientale
- 9 Grand Casablanca
- 10 Rabat-Salé-Zemmour-Zaër
- 11 Doukkala-Abda
- 12 Tadla-Azilal
- 13 Meknes-Tafilalet
- 14 Fes-Boulemane
- 15 Taza-Al Hoceima-Taouate
- 16 Tanger-Tetouan

4. Localisation :

Site de la tumeur	Nombre de cas
Médiastin supérieur	7
Médiastin antérieur	1
Médiastin inférieur	13
Extension loco-régionale (cervicale, abdominale, intra-canalaire, pélvienne)	12
Avec métastases	3
Non métastatique	19

5. Manifestations cliniques :

Chez la majorité de nos patients le diagnostic a été évoqué devant une **symptomatologie respiratoire** résistante aux traitements habituels (64% des cas), chez 22% des malades le mode de révélation était **des douleurs basithoraciques**, et chez 9% c'était l'association des deux symptômes.

Par ailleurs, la maladie a été révélée par une **symptomatologie neurologique** surtout des membres inférieurs chez 23% des patients (paralysie, paraparésie, impotence fonctionnelle).

La découverte de la maladie par des symptômes relatifs aux métastases concerne un seul cas (métastase osseuse), et un cas unique de découverte fortuite.

Les autres symptômes et/ou signes non spécifiques sont comme suit :

- Altération de l'état général (45,5%)
- Signes de compression médullaire : NB en sablier (27,3%)
- Perte ou stagnation du poids (22,7%)
- Circulation veineuse collatérale (4,5%)

II. MOYENS DIAGNOSTIQUES :

1. Imagerie :

➤ Radiographie Standard :

Tous nos malades ont bénéficié d'une radiographie thoracique, qui était le premier examen à réaliser dans la majorité des cas, et nous avons constaté les résultats suivants :

- Masse pulmonaire (45,5%)
- Masse médiastinal (54,5%)



Figure 3 : Radiographie thoracique montrant une masse

Médiastino-pulmonaire



Figure 4 : Masse apicale Gauche.

➤ Ehographie :

• Thoracique :

Elle a été réalisée chez 68% de nos patients (15 cas)

L'aspect échographique exclusif était celui d'une masse tissulaire bien limitée échogène et hétérogène avec 4 localisations à droite, 5 à gauche et 6 médianes.

La présence de calcifications caractéristiques a été retrouvée chez 45,5% des patients.

Concernant le volume de la masse tumorale : dans 60% des cas le diamètre dépasse 5cm, dans les 40% restants il varie entre 2,5 et 5cm.

• Abdominale :

Réalisée chez 86,3% des malades (19 cas), et elle est revenue normale dans la majorité des cas sauf deux patients ou on a trouvé un NB abdominal associé.

➤ Tomodensitométrie (TDM), Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

La TDM thoracique a été réalisée chez 82% de nos patients (18 cas), elle a mis en évidence l'existence : de calcifications (16% des masses), d'extension aux organes de voisinages dans 2 cas, l'extension endocanalaire dans 6 cas et médullaire dans 2 cas.

Seulement 14% des malades (3 cas) ont bénéficié d'une TDM abdominale, dont un est revenu en faveur d'un NB thoraco-abdominal.

L'IRM a été demandé chez 3 patients et a confirmé la localisation thoracique de la masse.



Figure 5 : TDM thoracique montrant une énorme masse thoracique chez l'une de nos patiente.

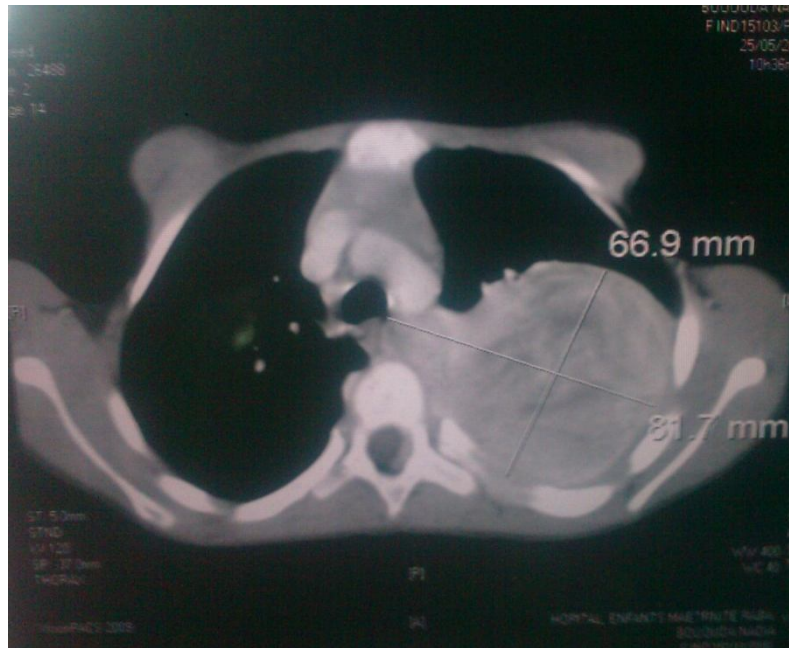


Figure 6 : Autre TDM montrant un NB thoracique gauche.

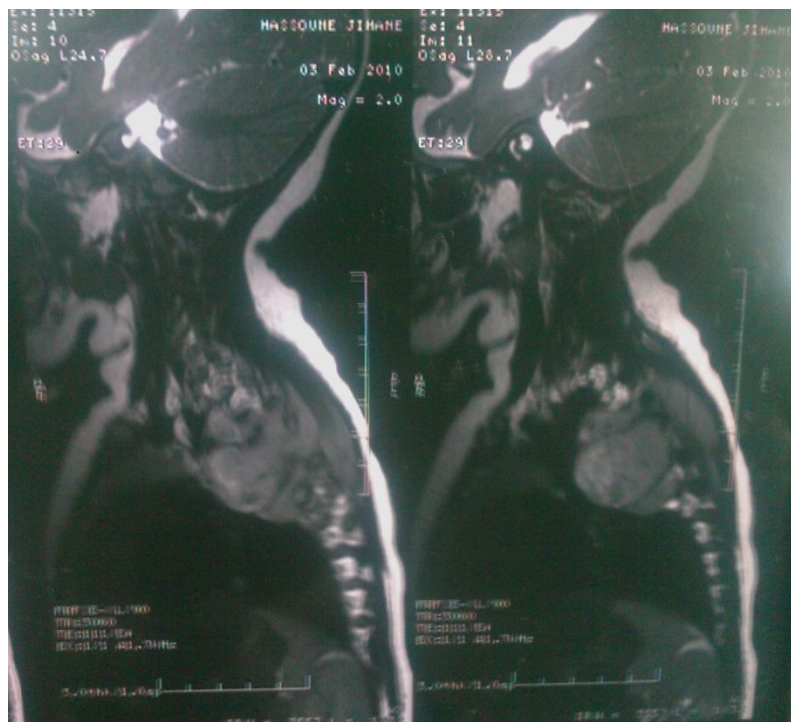


Figure 7: IRM sans injection du PC, montrant un NB thoracique



Figure 8 : IRM chez la meme patiente après injection du PC (Rehaussement).



Figure 9 : IRM médullaire en coupe axiale, montrant un NB

2. Biologie :

90% des NB sont sécrétants d'où la nécessité du recueil d'urines devant toute suspicion de NB.

Le dosage des catécholamines n'a pu être réalisé que chez 23% de nos patients (5 malades).

L'acide homovandillique (HVA) et l'acide vanyl mandélique (VMA) se sont révélés élevés chez 2 patients seulement, et normaux chez les 3 restants.

3. Anatomopathologie :

La biopsie a été réalisée chez 77% de nos malades (17 cas), elle a porté sur : la masse thoracique chez 14 patients, un nodule périphérique chez 2 malades et moelle osseuse dans un seul cas.

On a trouvé les types anatomopathologiques suivants :

- Neuroblastome : 73% des cas (16 patients) dont :
 1. NB. Bien différencié : 68% des cas (11 malades)
 2. NB. Moyennement différencié : 18% des cas (3malades)
 3. NB en voie de maturation : 12% des cas (2 malades)
- Ganglioneuroblastome : un seul cas
- Ganglioneurome : 3 cas

4. Classification pré-thérapeutique :

Le nombre de malades qui ont pu être classés après bilan d'extension est de 18, dans le but de guider l'attitude thérapeutique.

On a obtenu les résultats suivants :

Stade	Fréquence	Pourcentage
S1	2	11,1
S2	4	22,2
S3	5	27,8
S4	3	16,7
S4s	4	22,2

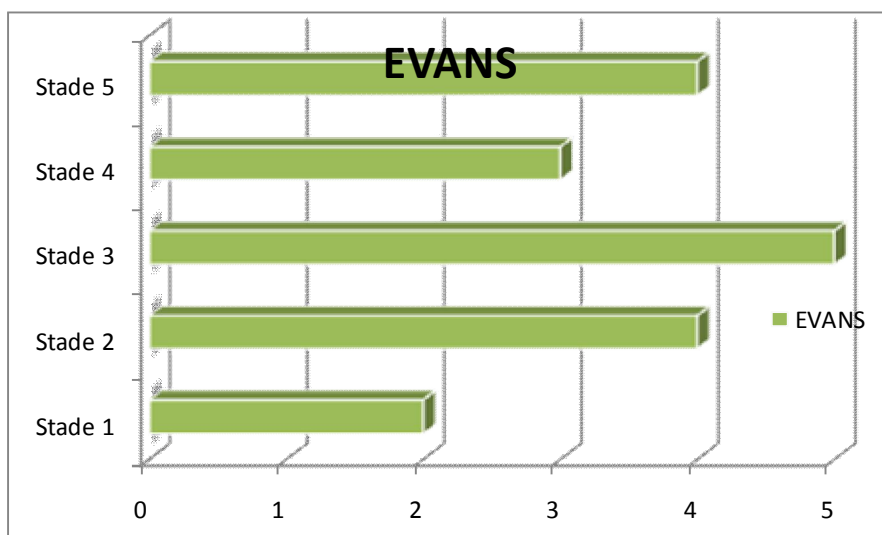


Figure 10 : répartition des patients selon la classification d'EVANS

III. TRAITEMENTS RECUS :

1. Chirurgie :

Elle n'a été possible que chez 68% de nos patients (15 cas), et ça été une chirurgie d'exérèse pour la totalité des cas : complète chez 46,7% des cas (7 patients) et incomplète chez 53,3% des cas (8 patients).

L'indication d'une chirurgie première a été posé seulement chez 3 de nos patients, mais la majorité ont bénéficié d'une chimiothérapie pré-opératoire (80% des cas).

La chirurgie seule a été indiquée dans un seul cas, ou elle a été jugée suffisante.

Les malades qui n'ont pas bénéficiés d'un traitement chirurgical (7 patients) se sont exclus soit pour l'inopérabilité de la tumeur ou l'abondant du traitement.

2. Chimiothérapie néo-adjuvante :

La chimiothérapie initiale a été administrée chez 60% de nos malades (19 cas). Les protocoles utilisés, leur indication a été étudiée en fonction de l'âge et leur stade selon la classification d'EVANS.

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

La majorité des patients (58% des cas) ont bénéficié d'un traitement à base du protocole alternant : CADO-VP16-CISPLATINE, dont 4 ont reçu 2 cycles, 3 ont reçu 3 cycles et 4 ont reçu 4 cycles dans le but d'obtenir une réponse positive satisfaisante.

Le protocole CADO-VP16-CARBO, adopté dernièrement, a été administré chez 2 patients.

Deux patients ont reçu seulement un traitement à base de CO, les 4 restants ont reçu respectivement : Endoxan, Oncovin+Endoxan, Vincristine+Endoxan et enfin CO+CADO-VP16-CISPLATINE.

3. Chimiothérapie adjuvante :

Le recours à cette chimiothérapie était nécessaire chez 59% de nos malades (13 cas).

Les protocoles utilisés : CADO-VP16-CISPLATINE chez 10 patients, et CADO-VP16-CARBO chez les 3 restants avec une moyenne de 2 cycles.

4. Chimiothérapie palliative :

Utilisée chez deux patients seulement à base d'ENDOXAN per os.

5. Radiothérapie :

Le recours à la radiothérapie post opératoire a été nécessaire chez un seul patient, avec une dose de 36 Gy.

IV. EVOLUTION PRONOSTIC

Pour faire une meilleur évaluation du pronostic de nos malades, on s'est basé sur la classification internationale du Neuroblastome (INSS), qui tient compte du type d'exérèse, complète ou incomplète, et des données de l'exploration chirurgicale.

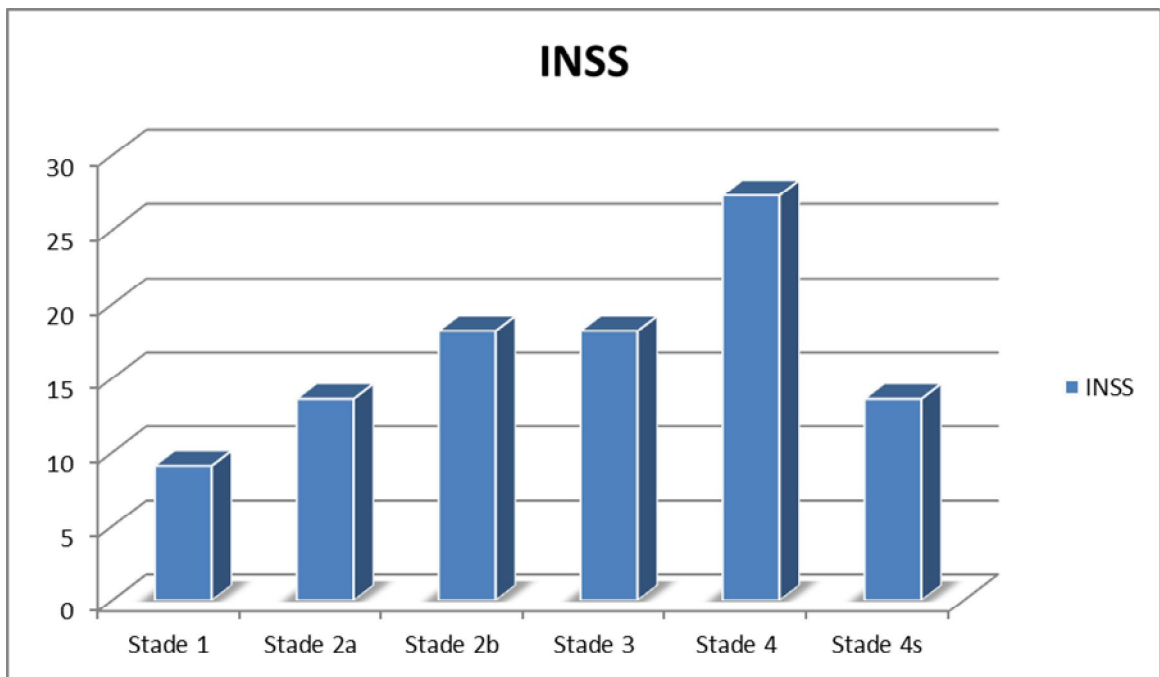


Figure 11 : répartition des patients selon la classification d'INSS

On constate d'après les données de cette classification que :

- 41% de nos patients avaient déjà des métastases au moment du diagnostic, dont 3 avaient moins d'un an.
- Les formes localisées dans notre série représentent 40% (9 cas).
- 45,4% des malades (10 cas) ont bien évolué avec rémission complète.

- 18% des cas (4 malades) sont décédés :
 - 2 avant chirurgie
 - 2 après chirurgie
- Les patients qui ont rechutés sont au nombre de 3 :
 - 2 après chirurgie complète
 - Un seul après chirurgie incomplète.

En dehors des malades totalement rétablis ou décédés, 27% des malades ont été perdus de vue.

V.OBSERVATIONS DES MALADES :

âge	Sexe	Origine	Localisation	Histologie	Traitement	Evolution
7mois	M	Oujda	Médiastin postérieur gauche étendu aux gouttières costo-vertébrales	Non concluante	<u>Chimiothérapie première</u> : VINCRISTINE ENDOXAN 2 cures	Perdu de vue (PDV)
5ans	F	Tanger	Médiastin postérieur	Ganglioneurome	<u>Chirurgie seule</u> Puis <u>chimiothérapie après rechute</u> : 4 cycles CADO-VP16-CISPLATINE	Rechute PDV
18 mois	F	Temara	Cervico-thoracique, surtout le médiastin antérieur et supérieur	Bien différencié	<u>Chimiothérapie néo-adj</u> : 3cures CO + VP16-CISPLATINE <u>Chirurgie</u> : 90% de la masse tumorale <u>Chimiothérapie adj</u> : 2cures CADO-VP16-CISPLATINE	PDV
18 mois	F	Hajeb	Cervico-thoracique médiastinal supérieur, avec extension intracanalair	Neuroblastome mature	<u>Chimiothérapie néo-adj</u> : 4cycles CADO-VP16-CISPLATINE <u>Chirurgie</u> : résection complète	Rechute PDV
8 mois	M	Kenitra	Thoraco-abdomino-pelvien avec métastases gg (sus claviculaires gauche, hile rénal, iliaque gauche)	Bien différencié	<u>Chimiothérapie néo-adj</u> : 2 cycles CADO-VP16-CISPLATINE <u>Chirurgie</u> : Incomplète, limites d'exérèse pathologiques <u>Chimiothérapie adj</u> : 1 cycle CADO-VP16-CISPLATINE	Décédé
6ans	F	Taza	Intra-thoracique gauche + envahissement médullaire	Bien différencié	Chimiothérapie seule ENDOXAN	Décédée
9ans	M	Tetouan	Médiastinal postérieur	Bien différencié	<u>Chimiothérapie</u> : 4cycles CADO-VP16-CISPLATINE	Rémission
9ans	M	Khouribga	Thoracique apical droit	Ganglioneuroblastome	<u>Chirurgie première</u> : incomplète <u>Chimiothérapie adj</u> : 4cycles CADO-VP16-CISPLATINE <u>Radiothérapie</u> : 36Gy	Rémission
6mois	M	Taza	Médiastinal postérieur droit comblant la gouttière costo-vertébrale	-----	Chimiothérapie : 3cures ONCOVIN-ENDOXAN	PDV

1 an	F	khemisset	Médiastinal postérieur gauche adhérente à la plèvre	Mature Bien différencié	Chimiothérapie pré-op : 2 cycles CADO-VP16-CISPLATINE Chirurgie : résection complète emportant la plèvre adhérente Chimiothérapie post-op : CADO-VP16-CISPLATINE	Rémission
5ans	M	Khénifra	Thoracique apical gauche	Bien différencié	<u>Chimiothérapie pré-op</u> : 4cycles <u>Chirurgie</u> : incomplète <u>Chimiothérapie post-op</u> : 3cures	Décédé
2mois	M	Khénifra	Médiastinal supérieur et moyen + extension endo-canaulaire + localisation hépatique secondaire	Bien différencié	<u>Chimiothérapie</u> : 10cures CYCLOPHOSPHAMIDE- ONCOVIN	Rémission
5ans et 1/2	F	Temara	Médiastinal postérieur gauche	Bien différencié	<u>Chimiothérapie néo-adj</u> : 3cycles CADO-VP16- CISPLATINE <u>Chirurgie</u> : <u>Chimiothérapie adj</u> : 1cycle CADO-VP16- CISPLATINE	Rémission sous surveillance
3ans	F	Sidi kacem	Neuroblastome cervico-thoracique	Bien différencié	<u>Chimiothérapie néo-adj</u> : 4cycles CADO-VP16- CISPLATINE <u>Chirurgie</u> : incomplète <u>Chimiothérapie adj</u> : 1cycle CADO-VP16- CISPLATINE	Rémission sous surveillance
9mois	M	Khemisset	Neuroblastome médiastinal postérieur pré et latéro-vertébral droit	Bien différencié	<u>Chimiothérapie néo-adj</u> : 1 cure CO <u>Chirurgie</u> : complète	Rémission
8ans	F	Rabat	Médiastinal postérieur droit avec extension endocanaulaire + métastases médullaires	Moyennement différencié	Chimiothérapie : ENDOXAN	PDV
8ans	F	Oujda	Médiastinal postérieur et costo-vertébral gauche + extension endocanaulaire	Bien différencié	<u>Chimiothérapie pré-op</u> : 2cycles CADO-VP16-CISPLATINE <u>Chirurgie</u> : complète Chimio post-op : 2cycles CADO-VP16-CISPLATINE	Sous traitement

18 mois	F	Rabat	Médiastinal postérieur	Peu différencié	<u>Chimiothérapie pré-op</u> : 3cycles CADO-VP16-CISPLATINE <u>Chirurgie</u> : incomplète <u>Chimiothérapie post-op</u> : 2cycles CADO-VP16-CIS	Rechute sous surveillance
14 mois	F	Sidi kacem	Médiastinal postéro-superieur droit + extension endo-canalaire	Moyennement différencié	Chimiothérapie : 2cures CO + 2cures CADO-VP16-CISPLATINE	Décédée
18 mois	F	Agadir	Neuroblastome cervico-thoracique avec localisation médiastinale supérieure et postérieure	NB en voie de maturation, remanié par la nécrose	<u>Chimiothérapie néo-adj</u> : 2 cycles CADO-VP16-CARBO <u>Chirurgie</u> : complète Macroscopiquement <u>Chimiothérapie adj</u> : 2 cycles CADO-VP16-CARBO	Rémission, sous surveillance
10 mois	F	Salé	Médiastinal postérieur gauche	Bien différencié	<u>Chirurgie</u> : première et complète <u>Chimiothérapie adj</u> : 2 cycles CADO-VP16-CARBO	Rémission, sous surveillance
3ans et demi	F	Ouazzane	Médiastino-pulmonaire avec extension centro-canalaire	Bien différencié	<u>Chimio néo-adj</u> : 2 cycles CADO-VP16-CARBO <u>Chirurgie</u> : incomplète <u>Chimio adj</u> : 2 cycles CADO-VP16-CARBO	Rémission, sous traitement



DISCUSSION



I. EPIDEMIOLOGIE :

1. L'âge :

L'âge moyen de nos patients présentant un NB thoracique, au moment du diagnostic, est de 3 ans avec 82% des cas âgés de moins de 6 ans dont 32% ont moins de 1 an au diagnostic.

Ceci rejoint les données de la littérature d'une façon approximative, car l'âge moyen pour toutes les localisations du NB est de 2 ans, et 90% d'entre eux ont moins de 6 ans, dont 36% âgés de moins d'un an.

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

2. Le sexe :

Selon la littérature il n'y a pas de prédominance de l'un des deux sexes sur l'autre.

Dans notre série on note une prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,57.

3. Fréquence :

On a constaté chez l'ensemble des patients traités pour NB, durant la période de notre étude, que le neuroblastome thoracique représente 10,7% de l'ensemble des cas, cette valeur est légèrement inférieure par rapport aux données de la littérature.

On note que le neuroblastome est le 2^{ème} cancer le plus fréquent chez l'enfant après les tumeurs cérébrales et représente à peu près 9% de l'ensemble des tumeurs de l'enfant.

4. Localisation :

Le NB thoracique vient en seconde position après la localisation abdominale (60% de l'ensemble des NB) avec un pourcentage de 15 à 20%.

Les autres localisations sont rares : Pelviennes (5%), Cervicales (5%), Encéphaliques exceptionnelles (1%).

Concernant la localisation thoracique, objet de notre étude, les publications montrent la prédominance de la localisation postérieure par rapport au médiastin, ensuite vient celle moyenne. Et on divisant le thorax en deux cotés droit et gauche on remarque une légère prédominance pour le premier.

Les données obtenues par notre étude montrent une prédominance de l'atteinte médiastinale postérieure ce qui rejoint les données de la littérature, et une presque égalité entre les deux cotés droit et gauche.

II. Symptomatologie clinique :

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation tumorale et du stade de la maladie.

Une tumeur localisée est en général asymptomatique et découverte fortuitement, alors que les enfants avec une maladie avancée sur le plan loco-régional présentent une symptomatologie en rapport avec l'organe touché, c'est le cas de notre série où 64% des cas ont présentés une détresse respiratoire, 23% une symptomatologie neurologique, alors que 22% ont eu des douleurs basithoraciques.

Une tumeur en sablier, c'est-à-dire engainant la moelle épinière, peut provoquer des signes de compression médullaire avec apparition de parésie ou paralysie.

L'opsoclonus/myoclonus est un syndrome paranéoplasique rare, une association de mouvements oculaires saccadés, d'une ataxie avec irritabilité et d'une régression psychomotrice.

Les métastases peuvent constituer le signe révélateur: Les sites métastatiques sont représentés par ordre de fréquence décroissante: Médullaire, osseuse, ganglionnaire et hépatique.

III. EXAMENS PARACLINIQUES :

1. Biologiques :

➤ Catécholamines urinaires :

Chez nos patients, 40% des neuroblastomes se sont révélés catécholamiono- sécréteurs, ce dosage a été effectué chez 23% des cas. Cette valeur est un peu moins de celle rapportée dans la littérature (90 à 95%), d'où l'intérêt du dosage de *al cyathionine* pour dévoiler les neuroblastomes non sécrétants (5 à 10%).

La non réalisation de cet examen chez 77% de nos malades est due au niveau socio-économique modeste de leurs familles ainsi qu'à l'absence d'une couverture médicale.

➤ LDH :

C'est un examen qui sert surtout à la surveillance au cours du traitement par des dosages répétés, c'est un examen disponible et à grand intérêt pronostique. Malheureusement, aucun de nos malades n'a pu bénéficier de ce dosage. Donc, il est nécessaire de prêter plus d'intérêt à cette exploration dont l'utilité a été déjà prouvée.

2. Radiologiques :

- La radiographie thoracique :

Devant une symptomatologie thoracique atypique, c'est l'examen de première intention. En présence d'un élargissement médiastinal, l'analyse sémiologique permet de rechercher des microcalcifications et de localiser la

masse dans le médiastin postérieur. Ce cliché montre parfois, en cas d'un NB abdominal étendu à l'espace inframédiastinal postérieur, le déplacement d'une ligne paramédiastinale (syndrome de l'iceberg).

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

- La TDM :

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

Les NB se présentent comme des masses de densité tissulaire, contenant des calcifications fines et irrégulières dans 79 % des cas (3) , faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies loco-régionales. Les atteintes métastatiques du crâne sont variées et doivent être connues : ostéolyse hétérogène des os de la base ou de la voûte, masses tissulaires sous-périostées le long de la paroi externe des orbites et prises de contraste rétro-

orbitaires entraînant une exophtalmie (traduction radiologique du syndrome de Hutchinson), prises de contraste épidurales prédominant le long des sutures ou sur le toit des orbites.

- Echographie :

Il s'agit d'un examen très utile dans le diagnostic et même la surveillance au cours du traitement. Il permet l'exploration des masses thoraciques et abdominales de l'enfant et dans le cadre du NB thoracique de chercher une éventuelle localisation abdominale associée. Il offre l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Son caractère non invasif permet de répéter l'examen en cours de traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie. Pour les NB abdomino-pelviens, l'échographie morphologique en temps réel peut être complétée par les techniques Doppler pour l'évaluation des rapports vasculaires.

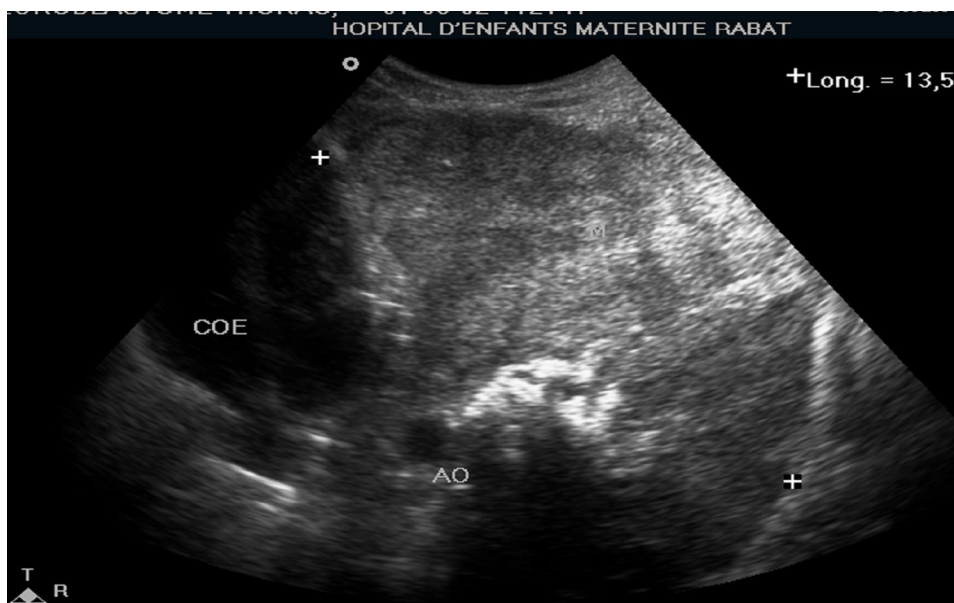


Figure 12. Echographie thoracique montrant une masse en faveur d'un NB.

Les NB se présentent en règle sous la forme de masses tissulaires échogènes contenant parfois des zones punctiformes hyperéchogènes plus ou moins atténuantes liées aux calcifications. L'existence de plages liquidiennes de nécrose tumorale est possible (4) et doit être signalée au chirurgien en raison du risque.

- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

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

En pondération T1, les NB ont un signal légèrement supérieur à celui du muscle, en T2, un relatif hypersignal (6). Les fines calcifications tumorales ne sont pas identifiées. Après injection de chélates de Gadolinium, les NB sont rehaussés de façon diffuse et souvent hétérogène (7).

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

- Scintigraphie à la MIBG :

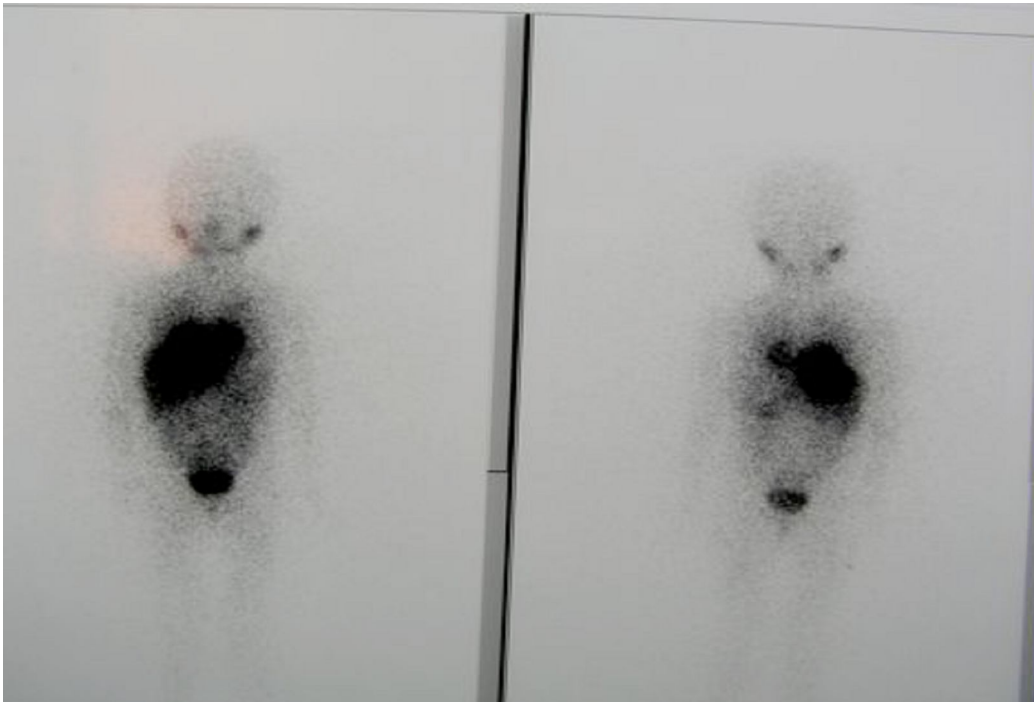


Figure 13 : Scintigraphie à MIBG chez un patient présentant un NB thoracique.

Cette technique permet une meilleure définition des limites tumorales ainsi qu'un meilleur dépistage des adénopathies, elle aide à la détection des tumeurs non palpables dans les sites d'accès difficile., notamment lors de la chirurgie des récidives **(8)**.

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

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

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

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

- Apport de l'imagerie dans la surveillance :

- La tumeur primitive :

Pour les localisations thoraciques, l'évaluation de la réduction de volume tumoral sous chimiothérapie est réalisée par TDM essentiellement. 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 (12, 13).

- Les localisations secondaires :

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

Une hétérogénéité hépatique en échographie ou TDM peut persister longtemps après la régression d'un syndrome de Pepper, et n'exclut pas le diagnostic de rémission complète **(13)**.

3. Histo-pathologiques :

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

On distingue:

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

Les ganglioneuroblastomes (NB à stroma riche) composés à plus de 50% de tissu stromal ganglioneuromateux ("nodulaires", "mélangés", ou "borderline" c'est à dire différenciés).

Et les ganglioneuromes bénins composés exclusivement d'éléments matures (cellules ganglionnaires et cellules de Schwann).

La forme particulière du NB in situ est connue depuis longtemps des pathologistes et représenterait un simple retard à la régression spontanée des neuroblastes fœtaux.

La classification histo-pronostique de Shimada reste aujourd'hui la référence, mais ne peut être faite que sur une pièce d'exérèse complète et avant chimiothérapie (Shimada 1984) **(14)**. Elle est basée sur l'âge de l'enfant et sur 3 critères histologiques: la richesse du stroma, le grade de différenciation et l'index mitotique et caryorrhexique (MKI).

Critères histologiques de mauvais pronostic (Shimada):

- NB à stroma riche nodulaire

- NB à stroma pauvre, si:

Âge > 5 ans

Histologie indifférenciée après 1,5 an

MKI >100 après 1,5 an

MKI > 200 avant 1,5 an

4. Apports de la biologie moléculaire et de la cytogénétique :

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

La révision de la classification pathologique (International pathology classification system = INPC) réalisée en 1999, a confirmé la signification pronostique de ce partage **(15)**. Le comportement agressif des tumeurs avec une histologie défavorable est fortement corrélé avec l'amplification de l'oncogène N-MYC, premier oncogène relevant dans le neuroblastome **(16)**.

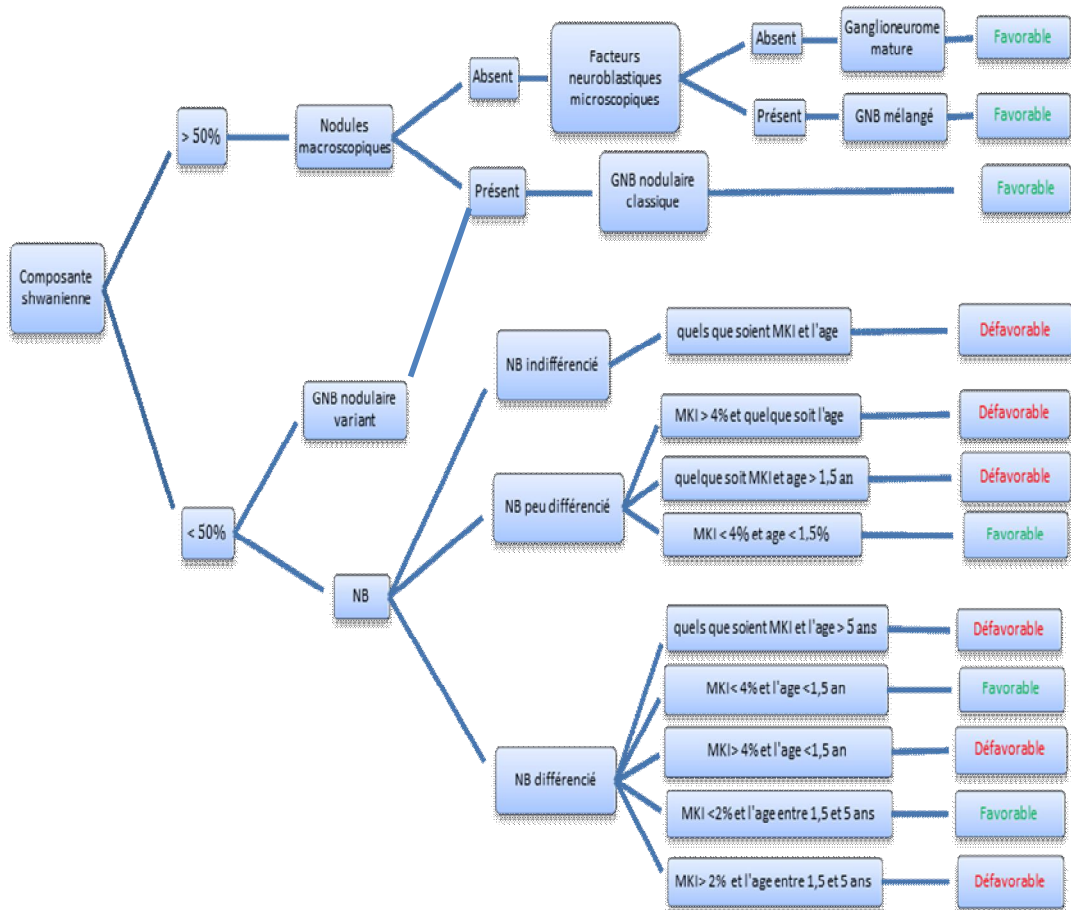


Figure 14. Classification INPC (15)

Abréviations : NB : neuroblastome, GNB : ganglioneuroblastome, MKI : index mitotique et caryorrhextique

Environ 20% des neuroblastomes présentent une amplification de l'oncogène N-MYC, c'est-à-dire la présence de multiples copies de ce gène dans les cellules de la tumeur. Cette anomalie, considérée aujourd'hui comme le marqueur biologique de référence, est généralement associée à une tumeur métastatique, à un âge de L 2 ans lors du diagnostic, et est corrélée avec un pronostic très défavorable en termes de survie **(17, 18)**.

Le contenu en ADN des cellules malignes joue un rôle pronostique surtout chez les enfants pendant leur première année de vie. Une hyperdiploïdie, le plus souvent une triploïdie, (présence de trois copies de chaque chromosome) est fréquente dans le neuroblastome localisé, chez l'enfant jeune et équivaut à une excellente survie à long terme **(19)**. Les tumeurs diploïdes sont au contraire clairement plus agressives.

Les anomalies génétiques telles que pertes et gains de certaines régions chromosomiques sont des manifestations fréquentes dans les tumeurs malignes. La perte d'une partie du bras court du chromosome 1, (del 1p), est souvent associée à des caractéristiques de haut risque du neuroblastome, telles qu'un âge avancé, une dissémination métastatique, une amplification de N-MYC, et une issue défavorable **(20, 21)**. Le gain, ou surreprésentation du bras long du chromosome 17 (17q gain) a été identifié comme l'altération génétique la plus fréquente du neuroblastome. Les gains du chromosome 17q, retrouvés dans 50 à 70% des tumeurs semblent être associés à un mauvais pronostic **(22, 23)**.

D'autres anomalies génétiques telles que des pertes au niveau 3p et 1 lq ont été récemment identifiées comme des facteurs pronostiques défavorables **(23, 24)**.

Les récepteurs aux neurotrophines sont des tyrosines kinases (Trk), dont l'expression est perturbée dans le neuroblastome. Ils jouent un rôle essentiel dans le développement normal du système nerveux **(25)**. L'expression de TrkA, le récepteur à haute affinité du facteur de croissance nerveux (NGF) est inversement corrélé avec l'amplification de N-MYC. Son expression est donc associée à un bon pronostic **(26)**. Au contraire, la présence de TrkB, récepteur à une autre neurotrophine, le BDNF, représente un facteur défavorable **(27)**.

Quel est l'impact de l'identification de multiples facteurs de pronostic ?

La mise en commun des facteurs isolés, étudiés de façon rétrospective et prospective dans différentes études cliniques américaines et européennes a permis de définir des groupes à risque et d'orienter la nature l'intensité du traitement selon ces paramètres **(23, 24)**.

IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Nous avons essayé à travers cette étude de faire une évaluation sur la place de la chirurgie dans la prise en charge des neuroblastomes en général et du NB thoracique en particulier.

Pour cela on va se focaliser sur les questions suivantes :

- Quelle est l'importance de la chirurgie d'exérèse, surtout complète, dans l'amélioration du pronostic du NB thoracique ?
- Quels sont les complications possibles de la chirurgie pour les localisations difficiles, surtout pélvienne ?
- Quelle est la place de la chirurgie laparoscopique dans la prise en charge du NB thoracique ?
- Est-ce que la chimiothérapie est nécessaire dans le traitement, et quels sont les protocoles qui ont donnés les meilleurs résultats ?
- Enfin, quelles sont les perspectives thérapeutiques ?

1. Traitement chirurgical :

Dans le cas des neuroblastomes localisés, le caractère opérable ou non de la tumeur est un élément décisionnel dans la stratégie thérapeutique initiale. Pour les formes inopérables d'emblée, une chimiothérapie néoadjuvante est nécessaire pour augmenter les possibilités d'exérèse complète et limiter les complications chirurgicales (28, 29, 30). Cependant, à la différence d'autres tumeurs embryonnaires (31), le neuroblastome possède la particularité histologique de pouvoir régresser ou mûrir, ne rendant pas l'exérèse microscopiquement complète toujours indispensable.

Quelques études (**32, 33, 34**) montrent que la qualité d'exérèse est un facteur important pour la survie sans récurrence de l'enfant. Cependant ces études n'incluent qu'un nombre restreint de patients, et surtout ne tiennent pas compte des caractéristiques moléculaires de ces tumeurs.

Etudiant l'impact de l'exérèse tumorale sur le devenir des patients, **D. von Schweinitz et al. (35)** ont repris les dossiers de 2251 patients traités dans les German Cooperative NB Studies NB79 – NB 97 (1979-1999). Parmi les 1132 patients ayant une tumeur localisée, 73,5% des patients ont une résection tumorale complète, 21,2% une résection partielle et 5,3% une biopsie. Il n'y a pas plus de complications chirurgicales lors de la première, la deuxième ou la troisième intervention pour un patient donné. Les enfants de plus d'un an dont la maladie est de stade III/3 profitent de manière significative par rapport aux autres patients d'une exérèse macroscopiquement complète : l'EFS à 5 ans est de $71 \pm 5\%$ si l'exérèse est macroscopiquement complète, contre $48 \pm 10\%$ si elle est incomplète et $22 \pm 14\%$ s'il s'agit d'une biopsie. Cette différence n'est pas retrouvée chez les patients âgés de moins d'un an. L'amplification de MYCN est recherchée pour 406 patients dont la tumeur est localisée. L'analyse des deux groupes en fonction du statut de MYCN montre qu'en présence d'une amplification de l'oncogène, la qualité de l'exérèse n'a pas d'effet significatif sur l'EFS.

Dans notre série nous avons observés un taux d'exérèse complète inférieur à 47%, ce qui est inférieur aux données de l'étude précédente.

Afin de mieux définir les critères d'opérabilité des tumeurs localisées et de proposer des indications chirurgicales, **Cecchetto et al. (36)**, pour le European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group, ont rapporté

les résultats d'une étude prospective multicentrique menée entre 1995 et 1999 ayant inclus 905 patients. Sur les 719 patients analysables, 352 (soit 49%) présentent des facteurs de risque lié à la chirurgie. Cent cinquante-cinq d'entre eux sont opérés d'emblée, avec une survenue de complications chirurgicales supérieure au groupe de patients opérés après chimiothérapie (17,4% versus 5,0%) et un taux de résection complète inférieur (46,5% versus 74,7%).

Site de la tumeur	Facteur de risque chirurgical	Nombre de patients
Cou (n=22)	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur englobant l'artère vertébrale - Tumeur englobant les autres principaux vaisseaux - Tumeur envahissant les racines du plexus brachial - Tumeur infiltrant la ligne médiane - Présence d'une extension thoracique - Tumeur en sablier - Autres 	<ul style="list-style-type: none"> 7 8 5 3 3 2 3
Thorax (n=79)	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur englobant les vaisseaux sous-claviers - Tumeur englobant les autres principaux vaisseaux - Tumeur du médiastin inférieur - Extension abdominale - Compression de la trachée ou des - bronches souches - Tumeur en sablier - Autres 	<ul style="list-style-type: none"> 22 4 15 11 14 22 12
Abdomen (n=251)	<ul style="list-style-type: none"> - Tumeur englobant le tronc cœliaque - Tumeur englobant l'artère mésentérique supérieure - Tumeur englobant l'aorte - Tumeur englobant la veine cave inférieure - Tumeur englobant les vaisseaux iliaques ou hypogastriques - Tumeur envahissant un ou deux pédicules rénaux - Tumeur infiltrant le pédicule portal - Envahissement d'un rein et/ou d'un uretère - Tumeur en sablier - Tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique - Infiltration musculaire - Autres 	<ul style="list-style-type: none"> 68 54 48 9 36 114 20 13 11 9 5 11

Tableau montrant les résultats de **Cecchetto et al.** Concernant les facteurs de risques chirurgicaux selon le site tumoral et leur fréquence (36).

Plus de 60% des tumeurs dans notre étude avaient leur plus grande dimension supérieure à 50 mm, en contact ou englobant les axes vasculaires principaux.

Nous avons observés un taux d'exérèse complète inférieur à 47%, ce qui est inférieur aux 74% d'exérèses complètes rapportées pour les 316 patients inclus dans le protocole NBL90 (37).

Au début des années 1990, la définition de « l'inopérabilité» était le résultat d'une évaluation subjective, dépendante de la précision des techniques d'imagerie et de l'expertise des équipes chirurgicales (38).

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

Chez les enfants présentant un neuroblastome localisé inopérable, l'efficacité et la sécurité d'une association de type CE et CADO a été largement décrite, avec des taux de survie supérieurs à 90% (39).

Dans notre étude, la chirurgie première a été indiquée seulement chez 13% de nos patients, et que ça soit complète ou non sur le plan macroscopique, les limites d'exérèse sont revenues pathologiques sur l'anatomopathologie.

la chimiothérapie néoadjuvante a été réalisée chez 59% de nos malades et a contribué à rendre opérables un nombre significatif d'enfants, puisque 46% d'entre eux ont pu bénéficier d'une exérèse complète, et que leur survie est comparable à celles des tumeurs «opérables».

Tout cela explique le taux de 45,4% de rémission complète dans notre série.

Il a été montré que la majorité des enfants avec un neuroblastome localisé de stades INSS 1 et 2 peuvent guérir par la chirurgie seule, et que la qualité de l'exérèse chirurgicale n'influence pas la survie (40,41). Chez les enfants porteurs d'un neuroblastome plus avancé (même non métastatique) INSS 3 ou stade III de Evans, le bénéfice d'une exérèse large a été évoqué (40).

Concernant la localisation cervico-thoracique, plusieurs études (162, 163, 164, 165, 166) ont montrés l'efficacité de l'abord chirurgical trans-manubrial tran-costal.

Nous présentant une expérience américaine récente sur la valeur de cette technique chirurgicale qui est celle de Ashwin P. et al. (167) et qui a montrée la possibilité de réséquer jusqu'à 99% de la masse tumorale avec bonne évolution post-opératoire.

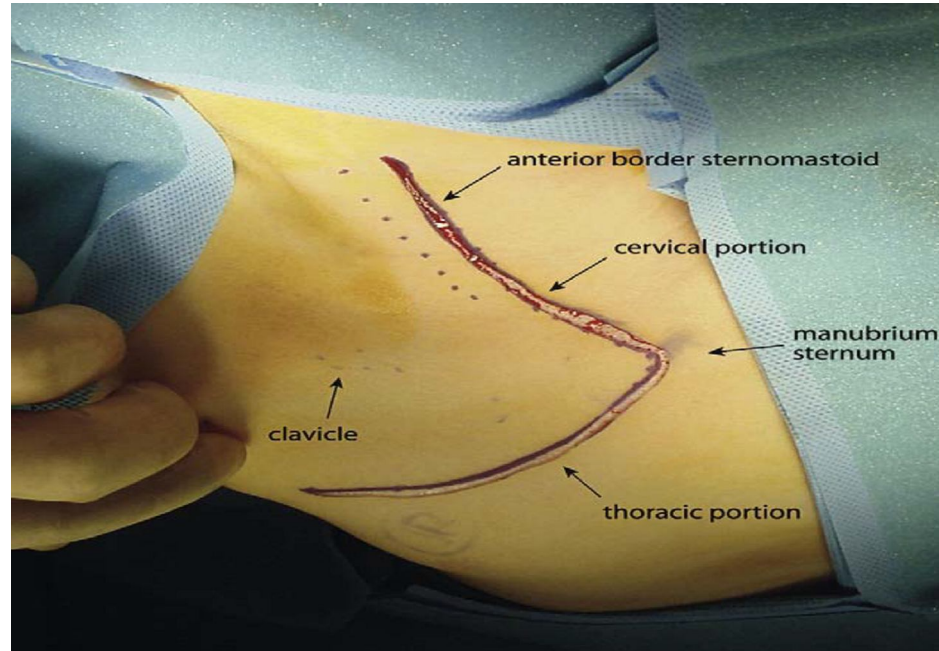


Figure 15 : L'incision (L-inversée) le long du bord antérieur du sterno-mastoidien, ensuite effectuée latéralement deux doigts au-dessous du clavicule.

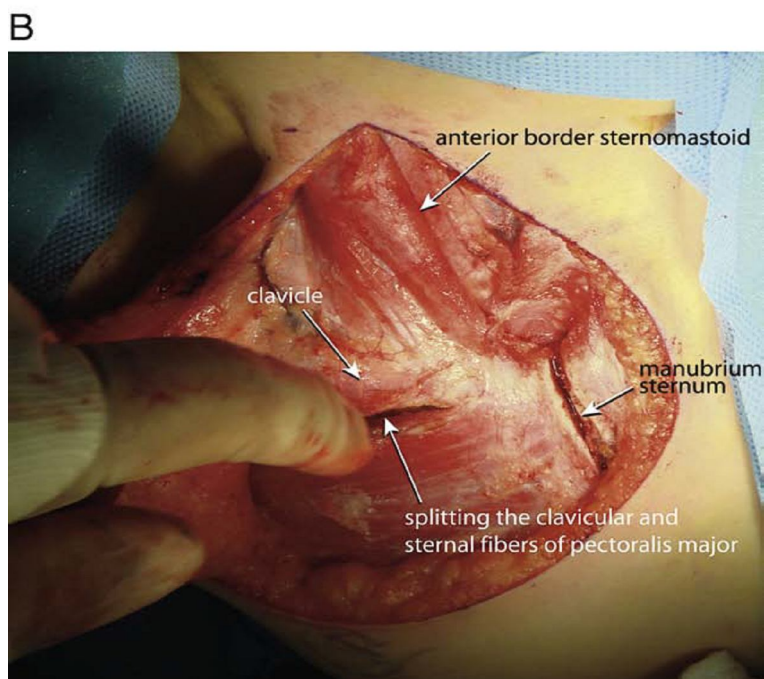
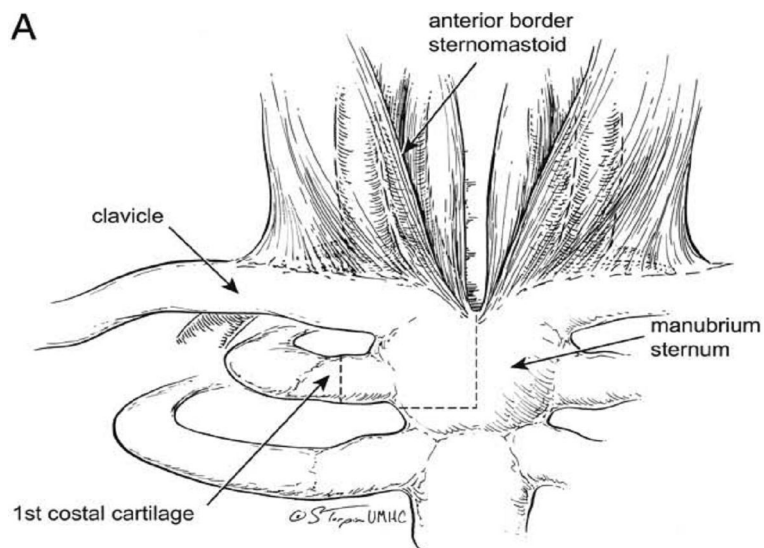


Figure 16 : A :Incision verticale à travers le manubrium sternal, puis tournant à 90 ° pour prendre le premier cartilage costal.
 B : incision à travers le manubrium sternal et la séparation entre clavicule et sternum à travers les fibres du muscle grand pectoral.

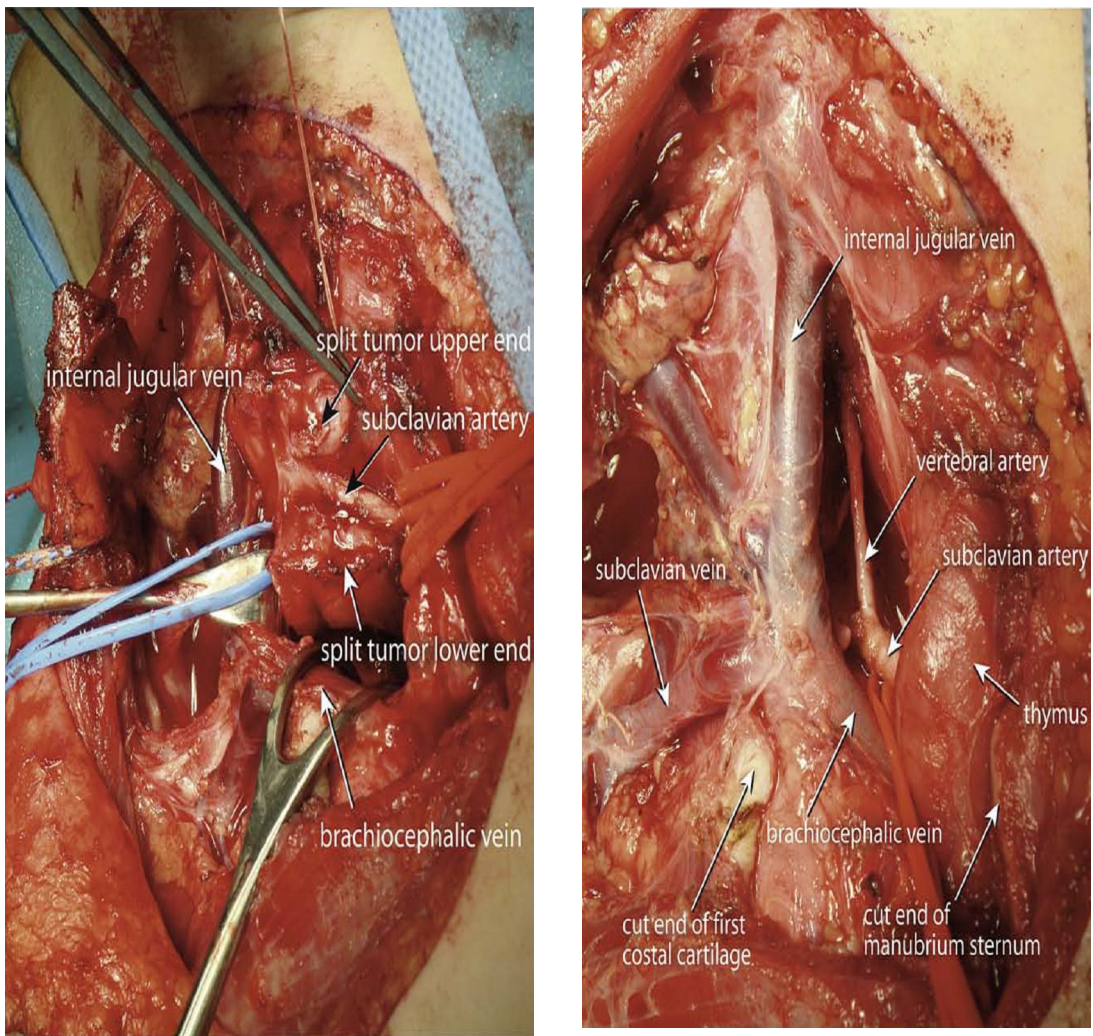


Figure 17 : montrant la technique chirurgicale trans-manubriale trans-costale

G.Haase et al suggèrent que des chirurgies larges, au besoin itératives, visant à réaliser une exérèse complète peuvent avoir un intérêt **(42)**.

Concernant la localisation abdominale, de précédentes études ont montré le pronostic défavorable de la localisation abdominale **(43)**. A l'inverse, la localisation est connue pour avoir un meilleur pronostic, peut être en relation avec un profil biologique moins agressif et une incidence plus faibles des stades avancés. L'incidence des neuroblastomes pelviens présentés ici est de 7,5% au sein de la cohorte des neuroblastomes localisés des deux études NBL90 et NBL94, ce qui est sensiblement plus élevé que l'incidence de moins 2% rapportées dans des séries de neuroblastomes stade 4 **(44, 45)**.

Et pour la localisation pelvienne, une large étude européenne **(46)**, montre que l'incidence globale des neuroblastomes pelviens était de 3% (43/1277), variant de 7,2% parmi les non- métastatiques à 1,4% dans les stades 4. De plus, l'incidence de l'amplification du N-Myc était de 10% dans les séries contemporaines de neuroblastomes localisés SFCE **(47)**.

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

Au total, nos données montrent une excellente survie des enfants traités pour un neuroblastome thoracique non métastatique. L'efficacité de la stratégie reposant sur une chimiothérapie pré-opératoire suggère que la question de l'opérabilité doit être considérée très attentivement au diagnostic, plutôt que d'envisager une chirurgie d'emblée aux résultats parfois aléatoires et avec un

risque de séquelles potentiellement lourdes. Considérant l'excellent pronostic des enfants en rémission partielle, laisser un résidu post-opératoire paraît acceptable lorsqu'un sacrifice neurologique important semble nécessaire pour réussir une exérèse complète. Toutefois l'objectif de la chirurgie dans le neuroblastome thoracique reste certainement la résection complète de la tumeur.

2. La vidéo-chirurgie :

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

Des équipes japonaises ont été à l'origine de ce développement (48), profitant des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique (49).

En France, plusieurs équipes ont développé une expérience préliminaire de surrénalectomie laparoscopique (50, 51) et d'exérèse de neuroblastomes surrénaliens (52), débouchant sur un travail multicentrique récent (53).

Dans ce travail nous montrons que, dans des cas sélectionnés de neuroblastomes thoraciques, la laparoscopie permet une exérèse complète de la tumeur sans augmenter la morbidité et sans compromettre le résultat oncologique (53). Il s'agit cependant d'une étude rétrospective, non comparative.

Des expériences parallèles ont été rapportées pour la chirurgie du neuroblastome thoracique par voie de thoracoscopie (54, 55), démontrant une excellente faisabilité de la technique dans des cas sélectionnés, avec une qualité d'exérèse satisfaisante et l'absence de morbidité spécifique. Si la faisabilité de la vidéo-chirurgie dans ces indications n'est donc pas à démontrer, le bénéfice est difficile à évaluer. Les meilleures indications sont par définition des tumeurs

sans risque chirurgical majeur, dont l'exérèse en chirurgie conventionnelle a une morbidité propre assez faible.

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

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

3. La radiothérapie :

a) Radiothérapie externe :

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, cependant la place de la radiothérapie dans la prise en charge des formes localisées reste à définir. En revanche il est démontré qu'elle est un déterminant majeur dans la survenue d'un second cancer (56, 57).

Les plus anciennes études (58, 59), montrent un apport de la radiothérapie dans le contrôle local de la maladie, mais ces études ne tiennent pas compte des caractéristiques moléculaires des tumeurs et les traitements systémiques sont différents de ceux actuellement utilisés.

D'autres études plus récentes (60, 61), ne montrent pas de bénéfice lié à la radiothérapie dans la survie sans événement. A ce jour, il n'existe pas d'essai

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

K. Matthay et al (60) rapportent pour le children's cancer group, les résultats d'études ouvertes entre 1991 et 1996 traitant 228 patients ayant une maladie de stade 3 (classification Evans) selon les facteurs pronostics : âge, amplification N-MYC, classification histopronostique de Shimada, taux sérique de ferritine.

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

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

L'étude italienne d'A. Garaventa et al (61) déjà décrite, va dans le même sens que la précédente. Les dossiers de 145 cas traités entre 1979 et 1990 sont repris. La radiothérapie sur le lit tumoral est systématique dans les protocoles AIEOP NB 79 et AIEOP NB 80. Que le patient soit en rémission complète ou en rémission partielle après l'induction et la chirurgie, la radiothérapie n'a pas apporté de bénéfice aux patients par rapport à ceux traités par la chimiothérapie seule.

Ces études ne confortent sur une attitude d'abstention de la radiothérapie chez les patients présentant une tumeur localisée inopérable. Un seul de nos patients a été traité par la radiothérapie après une chirurgie incomplète et chimiothérapie, avec rémission. Mais vu son utilisation très limitée on ne peut pas juger de son efficacité.

b) Radiothérapie ciblée par 131I-MIBG :

Bien que développée depuis les années 1980, la place de la 131I-MIBG thérapeutique reste encore à définir. Ce traitement a une efficacité démontrée comme traitement antalgique dans les situations palliatives, il stabilise également la progression tumorale pendant un temps donné (62). La toxicité hématologique requiert parfois le support de cellules souches périphériques (63).

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

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

Dans notre étude, aucun de nos patients n'a eu un traitement par 131I-MIBG thérapeutique. En vu du devenir de nos patients, et bien que certaines études avec un recul plus court n'aillent pas dans ce sens, nous pensons que ce

type de traitement peut être délétère, notamment par la survenue de second cancer, sans que le bénéfice soit démontré.

4. Chimiothérapie :

La chimiothérapie initiale est capitale dans la stratégie de traitement du neuroblastome. En effet, il s'agit d'une tumeur chimiosensible. Elle va donc permettre de :

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

Il a été montré, depuis plus de 40 ans déjà et dans différents essais thérapeutiques qu'on peut guérir des enfants avec neuroblastome inopérable au début grâce à une chimiothérapie conventionnelle associée à de la chirurgie (64).

Cette chimiothérapie doit être réalisée avant la chirurgie, afin de la faciliter et de permettre une exérèse macroscopiquement complète, mais aussi afin de limiter les complications (65), améliorant ainsi le pronostic des enfants.

Une chimiothérapie de type alternance de cures CADO et de cures VP-Carbo telle que celle actuellement réalisée en France et utilisée dernièrement chez nous, permet aux patients avec une tumeur inopérable au diagnostic et sans amplification N-MYC d'avoir un pronostic se rapprochant de celui des patients avec une tumeur opérable (66).

La majorité de nos patients (58% des cas) ont bénéficié d'un traitement à base du protocole alternant des cures de CADO et VP16-CISPLATINE, et 3 seulement ont été traités par le nouveau protocole CADO-VP16-CARBO. Ce

dernier paraît plus efficace, même si le nombre réduit de patients et la durée d'évaluation insuffisante ne permettent pas de bien juger les résultats.

Dans le cas particulier des patients dont la tumeur amplifie N-MYC, une intensification du traitement avec une chimiothérapie à haute dose et une irradiation locale est nécessaire pour un meilleur contrôle de la maladie (67).

D'après les résultats des protocoles NBL 90 rapportés en 1998 par H. Rubie et al (66), la réponse à la chimiothérapie n'est pas un facteur pronostique. Les principales hypothèses rapportent qu'une diminution modérée de la taille de la tumeur peut être suffisante pour permettre une chirurgie radicale et que les tumeurs répondant le moins à la chimiothérapie sont les plus matures, présentant donc un risque de rechute moins important.

Dans notre série, seuls 8 patients (36%) ont une réponse initiale supérieure à 50% et arrivant jusqu'à 98%. Et comme constatation deux de nos patients ayant bénéficiés d'une chimiothérapie initiale avec un minimum de 2 cycles, ont eu une chirurgie satisfaisante et par la suite une rémission avec un recul supérieur à 5 ans.

Les patients qui ont reçu plus de 4 lignes de chimiothérapie au total ont eu de bons résultats clinico-radiologiques par rapport aux autres.

V. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :

1. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome :

La formation des néovaisseaux tumoraux est le résultat de plusieurs mécanismes dont le bourgeonnement de micro vaisseaux à partir de vaisseaux sanguins préexistants avec recrutement de cellules endothéliales avoisinantes(68).

Plusieurs travaux récents ont démontré que l'angiogénèse tumorale était aussi dépendante du recrutement de progénitures endothéliales issus de la moelle osseuse et capables de se différencier in situ en cellules endothéliales matures afin de compléter l'angiogénèse assurée par l'endothélium préexistant (processus appelé vasculogénèse) (69). La plupart des auteurs s'accordent pour penser que les différents mécanismes impliqués (bourgeonnement, vasculogénèse ou cooption) peuvent non seulement dépendre de la nature de la tumeur, mais peuvent coexister et être étroitement intriqués (68).

Tous les mécanismes d'angiogénèse connus et décrits à ce jour semblent être présents dans la néoangiogénèse du NB (figure 17). Le processus le mieux décrit dans le NB est le « sprouting » ou bourgeonnement de micro vaisseaux à partir des capillaires préexistants sous l'influence de facteurs proangiogéniques tels que le vascular endothelial growth factor-A (VEGF- A), le basic fibroblast growth factor (bFGF), et l'angiopoétine (Ang) (70,71).

Nous avons récemment rapporté la présence de progéniteurs endothéliaux circulants dans le sang périphérique de patients ayant un NB (72).

Enfin, une étude récente a démontré l'existence de micro vaisseaux dans un NB contenant l'amplification N-MYC, expliquant ainsi l'origine tumorale des cellules endothéliales analysées et apportant la preuve d'un phénomène supplémentaire de « mimétisme vasculaire » dans l'angiogénèse du NB (73).

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.

- L'oncogène N-MYC :

L'oncogène N-MYC, fréquemment amplifié dans les NB de haut risque, est associé à un index vasculaire élevé et un pronostic sombre (74). Ce constat a amené à penser que N-MYC pourrait réguler certains aspects de l'angiogénèse dont la surexpression des facteurs proangiogéniques. La majorité des études n'ont pas retrouvé de corrélation entre l'amplification de N-MYC et une augmentation de l'expression des facteurs proangiogéniques tels que VEGF, bFGF et MMP. En revanche, quelques travaux ont suggéré que N-MYC pouvait influencer l'angiogénèse du NB en supprimant l'expression de facteurs inhibiteurs. La biologie agressive des NB avec amplification de N-MYC semble liée à la répression de 3 facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse (75).

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 (76).

Des études in vitro ont démontré que N-MYC inhibe l'activine A par répression de son promoteur (77).

- **Les cellules de Schwann :**

Contrairement aux tumeurs amplifiant N-MYC, les NB de faible risque sont caractérisés par une histologie dite « favorable » ou' il est fréquent d'observer un composant stromal riche en cellules de Schwann quiescentes (78).

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

Des études ont montré que ces cellules produisaient plusieurs inhibiteurs de l'angiogénèse dont l'inhibiteur tissulaire des metalloprotéinases (TIMP2), le pigment epithel-derived growth factor (PEDF) et une protéine sécrétée acide et riche en cystéine (secreted protein acidic and rich in cystein [SPARC]) (79, 80).

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.

- **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 iactor-1 (HIF) dont un des gènes cibles est le facteur de croissance proangiogénique VEGF-A (71).

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 (71).

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 (81). 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 (82).

3. Traitements antiangiogéniques dans le neuroblastome :

La capacité de cibler le système vasculaire tumoral a ouvert des perspectives très prometteuses dans le traitement du cancer. Aujourd'hui, plus de 70 molécules antiangiogéniques sont décrites et sont, pour la majorité, actuellement évaluées dans des essais cliniques pour des tumeurs de l'adulte(83).

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

Les inhibiteurs indirects de l'angiogénèse bloquent la production ou l'activité des molécules proangiogéniques produites par la tumeur elle-même

comme le VEGF ou les récepteurs à tyrosine kinase du VEGF ou PDGF. Les inhibiteurs dits mixtes, tels que les inhibiteurs de l'EGFR ou l'interféron-alpha, agissent à la fois au niveau des cellules endothéliales et tumorales (84).

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

- Les dégâts engendrés au niveau d'un seul vaisseau sanguin tumoral peuvent avoir un effet sur un grand nombre de cellules tumorales dépendantes de celui-ci pour leur apport sanguin.
- Les vaisseaux tumoraux se « normalisent » après administration d'un traitement antiangiogénique, permettant aux agents de chimiothérapie de mieux accéder à la tumeur pour exercer leur effet cytotoxique ;
- Cibler les cellules endothéliales peut avoir un effet bénéfique de contrôle sur la maladie résiduelle minime inaccessible à la chimiothérapie standard, en supprimant les cellules quiescentes résiduelles et dormantes en phase G₀/1 ;
- La résistance aux agents antiangiogéniques est rare et contraste avec les résistances tumorales fréquemment développées contre les chimiothérapies puisque ces traitements ciblent des cellules normales et non des cellules tumorales.

Le plus souvent, les traitements antiangiogéniques sont utilisés en association avec une chimiothérapie standard (84). Cependant, de nombreuses questions persistent sur les mécanismes d'action des traitements antiangiogéniques.

Les réponses apportées à ces questions permettront très probablement d'optimiser leur utilisation en clinique.

- TNP 470 :

Le TNP-470 est le premier inhibiteur sélectif de la prolifération endothéliale identifié capable d'inhiber la méthionine aminopeptidase-2 (MetAP2), enzyme importante pour la prolifération et la migration endothéliale(85).

Plusieurs essais cliniques de phases I et II avec cette molécule sont actuellement en cours dans des cancers de l'adulte tel que le cancer du col de l'utérus, du pancréas et du rein (86).

Administré en combinaison avec d'autres substances cytotoxiques comme le cisplatine, le paclitaxel ou le Cyclophosphamide, le TNP- 470 agit de façon synergique en potentialisant les effets antitumoraux des autres substances.

De nombreuses études précliniques rapportent l'utilisation de TNP-470 dans des modèles murins de NB (85).

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

- Thalidomide :

La thalidomide a été utilisée pour la première fois dans les années 1950 en tant que sédatif non toxique et antiémétique, mais a été rapidement retirée à cause de sa tératogénicité importante. Depuis, des travaux ont suggéré que les

anomalies de membres observées après exposition fœtale à la thalidomide pourraient être la conséquence d'une inhibition de la croissance vasculaire (87).

Aujourd'hui, la thalidomide est évaluée en tant qu'inhibiteur de l'angiogénèse et traitement anticancer. Des résultats obtenus dans un modèle murin de xénogreffe de NB suggèrent que la thalidomide pourrait contrôler l'angiogénèse mais serait sans effet significatif sur la croissance tumorale (88).

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

Parmi 21 patients traités et évaluables, seulement 1 patient avait une réponse partielle et un autre patient avait une maladie stable, démontrant une efficacité thérapeutique très modeste (89).

Cependant, il existe un cas étonnant rapporté d'un patient ayant un NB de stade 4 en rechute réfractaire ayant été traité de façon compassionnelle par thalidomide et ayant montré une réponse complète après 6 mois de traitement(90).

- Endostatine :

L'endostatine est un fragment de 20 kDa de l'extrémité C-terminale du collagène XVIII qui inhibe la prolifération endothéliale in vitro ainsi que la croissance tumorale lorsqu'elle est administrée par voie systémique (85).

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

L'endostatine a été évaluée en tant que substance antiangiogénique dans le NB. Dans un modèle murin, l'efficacité thérapeutique de l'endostatine était augmentée lors d'une administration en perfusion continue ou en combinaison à une approche immunomodulatrice (91).

Aussi, une stratégie associant l'endostatine à une immunothérapie a montré une certaine efficacité antitumorale avec un effet synergique permettant de prévenir la formation de tumeurs palpables chez 15 des 24 (63 %) souris (92).

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

Les effets observés étaient :

- Une diminution des taux urinaires de VEGF-A et bFGF
- Une réduction de la perfusion sanguine tumorale (mesurée en imagerie par résonance magnétique dynamique) ;
- Une diminution des taux de progéniteurs endothéliaux circulants ;
- Une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales.

Cependant, l'efficacité de l'endostatine dans le cancer est remise en question car les résultats rapportés n'ont pas pu être reproduits par d'autres laboratoires (85).

- **Angiostatine :**

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

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

L'évaluation préclinique de l'angiostatine dans le NB a été réalisée grâce à une approche de thérapie génique avec un adénovirus recombinant codant pour l'angiostatine humaine kringle 1-3 fusionné avec le sérum albumine humaine (AdK3-HSA) (93).

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

- Thrombospondine :

Secrétée dans les matrices extra- et per cellulaire, la thrombospondine- 1 (TSP-1) est une glycoprotéine capable d'inhiber, elle aussi, la prolifération et la migration endothéliale. Les souris déficitaires pour la TSP-1 présentent une augmentation de la vascularisation tumorale suivie d'une croissance tumorale accrue (94).

Un travail a mis en évidence la répression de la TSP-1 par méthylation de son promoteur dans un sous-groupe de NB indifférenciés et de stade avancé ainsi que dans des lignées tumorales (95).

Inversement, cet inhibiteur est bien exprimé dans la majorité des NB de stade localisé. Récemment, l'ABT-510, un peptide dérivé de la TSP-1, a montré

la capacité d'inhiber la croissance de xénogreffes de NB établies à partir de 2 lignées amplifiant N-MYC (96).

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

- Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (Avastin) :

Une des avancées majeures de ces dernières années dans le traitement des cancers a été l'approbation du bevacizumab (Avastin^W) par la FDA et l'Agence européenne du médicament (EMA) dans le traitement du cancer colorectal métastatique en combinaison avec une chimiothérapie standard (84).

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

Kim et al. ont réalisé des études préliminaires dans un modèle murin de NB avec un anticorps monoclonal anti-VEGF et le VEGF-TRAP (VEGF fusionné avec un segment Fc d'immunoglobuline) (97).

En combinant ces stratégies anti-VEGF avec le topotecan, ils ont observé une suppression partielle de la croissance tumorale ainsi qu'une inhibition significative du rebond de croissance habituellement observée à l'arrêt du traitement par chimiothérapie (97).

La première étude préclinique évaluant le bevacizumab dans le NB a montré une réduction significative de la croissance tumorale in vivo sans toxicité par réduction de l'angiogénèse (98).

Récemment, un autre travail a montré que le bevacizumab entraînait des altérations physiologiques des vaisseaux tumoraux qui amélioreraient la

distribution et donc l'efficacité des chimiothérapies (99). Il est possible d'imaginer un effet similaire en clinique où la « normalisation » de la vascularisation tumorale et l'amélioration de la perfusion sanguine pourraient favoriser la distribution des chimiothérapies systémiques. Cela souligne que l'inhibition du VEGF dans le NB est une stratégie particulièrement intéressante qui doit être explorée puisqu'elle pourrait notablement améliorer l'activité antitumorale des chimiothérapies actuelles.

Les données cliniques avec le bevacizumab chez des patients pédiatriques sont limitées.

Dans une étude récente, le bevacizumab a été utilisé de façon compassionnelle chez 15 patients atteints de tumeurs solides récurrentes ou progressives (100). L'objectif initial de l'étude était d'évaluer la toxicité du bevacizumab en association avec d'autres chimiothérapies standard.

De façon intéressante, les auteurs ont observé un certain degré d'efficacité antitumorale chez ces patients avec 2 cas de maladie stable et 3 réponses partielles chez des patients pourtant lourdement traités auparavant. Cette étude préliminaire mais très encourageante souligne l'importance d'explorer de façon prospective un traitement par bevacizumab chez ces patients, notamment à un stade plus précoce de la maladie.

- Inhibiteurs des récepteurs au VEGF :

Le récepteur VEGF peut être inhibé par des anticorps ciblant la région extracellulaire du récepteur ou par de petites molécules interférant avec son domaine à activité tyrosine kinase (TK). Plusieurs anticorps dirigés contre le VEGFR-2 (KDR) ont été développés. Parmi eux, le DC-101 a apporté la preuve

de principe qu'un anticorps anti-VEGFR-2 pouvait fortement inhiber la prolifération tumorale. Le DC-101 est un anticorps monoclonal de rat dirigé contre le VEGFR-2 de souris. Seul ou en combinaison avec la vinblastine à faible dose, le DC-101 était capable d'inhiber la croissance de cellules originaires d'un NB de bon pronostic et non N-MYC amplifié (101).

Le rationnel de cette association était de combiner les effets antivasculaires de la chimiothérapie à faible dose à ceux de la stratégie anti-VEGF.

Une régression totale des tumeurs de grandes tailles était observée avec l'association de ces 2 substances.

Pour être efficace, ces anticorps doivent être administrés par voie intraveineuse. Inversement, les petites molécules inhibitrices des récepteurs à tyrosine kinase (RTK) ont l'avantage de pouvoir être administrées par voie orale. Parmi les inhibiteurs de RTK les plus connus, le Sugen 5416 (SU5416, SemoxinalW) est un antagoniste spécifique de VEGFR-1 (Fit- 1) et -2 (KDR), bloquant la phosphorylation de Flk-1 médiée par VEGF (85, 86).

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

Dans des modèles *in vivo* de NB, cette substance a montré une efficacité en réduisant l'angiogénèse tumorale (102). L'efficacité était majorée lorsque le SU5416 était associé à la chimiothérapie ou à la radiothérapie. La réduction de

croissance tumorale était observée malgré une augmentation des taux plasmatiques de VEGF-A pendant le traitement.

Le sunitinib (Sutent^W, SU11248) est un nouvel TKI ciblant de multiples récepteurs qui présente à la fois des effets antiprolifératifs et antiangiogéniques via l'inhibition simultanée de VEGFR, PDGFR-beta et c-Kit (103).

Récemment, le sunitinib a reçu l'accord de la FDA et l'EMA pour le traitement du cancer du rein avancé ou métastatique après échec de traitement par interféron-alpha ou interleukine-2 et pour le traitement du cancer gastro-intestinal (gastro-intestinal stromal tumor [GIST]) résistant à l'imatinib [88].

Le sunitinib a été évalué dans des modèles murins de xénogreffes de tumeurs solides pédiatriques (104). De façon intéressante, le sunitinib a montré une activité inhibitrice significative sur un large panel de tumeurs pédiatriques, cependant un plus faible taux d'inhibition de croissance tumorale était observé pour le modèle de NB.

Le sorafenib (Nexavar^W, BAY 43-9006) est le 3^{ème} TKI ciblant le VEGFR en cours d'essais de phase III dans les tumeurs solides de l'adulte, qui a récemment reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du cancer du rein avancé [88].

Nous avons réalisé une revue générale des TKI avec une attention particulière pour leur potentiel en oncologie pédiatrique (105).

- Inhibiteurs de metalloproteinases matricielles :

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

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

MarimastatW (BB-2516) est un inhibiteur synthétique de MMP-1,-2, -3, -7, et -9 et constitue le premier MMPI oralement bio-disponible testé chez l'homme[89].

Les résultats d'études cliniques de phase I, II et III utilisant le MarimastatW seul ou en association avec d'autres régimes de chimiothérapie ont cependant montré une toxicité dose-limitante dans les pathologies musculosquelettiques.

L'expression de MMP-2 et MMP-9 est corrélée à un mauvais pronostic dans les cancers du rein, de l'ovaire, du poumon et du colon. De ce fait, le BAY 12-9566 (TanomastatW) a été développé comme un inhibiteur sélectif de ces 2 MMP, disponible par voie orale.

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

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

- Les rétinoïdes :

Parmi les stratégies thérapeutiques actuelles du NB, les rétinoïdes sont utilisés dans le traitement de consolidation des NB de stade 4 en situation de maladie résiduelle minime (106).

Les rétinoïdes exercent leur effet en induisant une différenciation des neuroblastes immatures. De plus, les rétinoïdes et notamment le fenrétinide, un rétinoïde synthétique récemment développé, ont démontré un effet antiangiogénique dans différents modèles expérimentaux. Ces effets comprennent la prévention d'une néoangiogénèse tumorale in vivo, l'inhibition

du bourgeonnement vasculaire dans le modèle de membrane chorioallantoïde (CAM) de poulet, et la transformation in vitro d'un phénotype de cellule tumorale angiogénique en phénotype antiangiogénique (107).

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

- Chimiothérapie métronomique :

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

Il existe de nombreux protocoles évaluant la chimiothérapie métronomique dans les tumeurs pédiatriques. Dans le travail de Sterba et al., 22 patients ayant une rechute de tumeur solide dont 4 NB ont été traités selon le protocole combiné oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy (COMBAT) utilisant le celecoxib, l'acide 13 -cis-rétinoïque, avec des cycles de temzoloïde métronomique et etoposide à faible dose (108).

Les 4 patients NB ont présenté des réponses : 3 partielles et 1 stabilité de la maladie. Dans l'étude de Stempak et al. utilisant le celecoxib en combinaison avec la vinblastine ou la Cyclophosphamide, 32 patients en rechute de tumeurs solides pédiatriques ont pu être traités dont 3 ayant un NB (109).

Quatre patients (13 %) avaient une maladie stable (28 à 78 semaines) même si aucune réponse partielle ou complète n'a été observée. Ces travaux

suggèrent que la chimiothérapie métronomique pourrait avoir une place dans le traitement de maintien du NB afin de consolider la rémission et combattre la maladie résiduelle minime.

- Bisphosphanates :

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

Lorsque les métastases osseuses apparaissent, les cellules tumorales stimulent anormalement l'activité des ostéoclastes. Par conséquent, plusieurs études cliniques et précliniques ont étudié les effets des bisphosphonates sur la survenue et les complications des métastases osseuses. Les bisphosphonates sont des molécules inhibitrices de la résorption osseuse, capables de se fixer avec une très forte affinité à l'os et bloquer l'activité des ostéoclastes et les effets des cellules tumorales.

Différents travaux réalisés, notamment, chez l'adulte montrent que les bisphosphonates sont également capables d'avoir une activité antitumorale directe, soulevant un vif intérêt quant à leur utilisation en oncologie.

L'acide zolédronique (Zometa^W) est un nouveau dérivé synthétique de bisphosphonate.

Dans un modèle murin de NB avec métastase osseuse, l'acide zoledronique était évalué pour son activité antiostéoclastique et antitumorale en association à une chimiothérapie cytotoxique (110).

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

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

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

De surcroît, l'acide zolédronique entraînait une réduction de la croissance tumorale plus importante que le TNP-470.

Des études cliniques avec les bisphosphonates, et plus particulièrement l'acide zolédronique, pourraient se révéler très pertinentes.

VI. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES :

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

1. Classification d'EVANS :

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

2. Classification INSS :

Stade	Tumeur	Exérèse macroscopique	Ganglions locorégionaux	Métastases à distance
1	Localisée	Complète	Non	Non
2A	Localisée	Incomplète	Non	Non
2B	Localisée	Complète/Incomplète	Oui, envahis (homolatéraux)	Non
3	▪ Unilatérale infiltrant la ligne médiane.	Non résécable	Oui/Non	Non
	▪ Oui unilatérale.	Oui/Non	Oui, envahis controlatéraux	
	▪ Oui médiane, bilatérale	Non résécable	Oui/Non	
4	N'importe quel stade local			Os, moelle, ganglion à distance, foie...
4S	Comme stade 1 ou 2 Age < 1 an			Oui, mais seulement peau, foie, moelle

3. Classification TNM :

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

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

4. Classification de « pédiatrie oncology group » POG :

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

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

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

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

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

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

5. Classification INRC :

Cette classification définit la réponse au traitement.

Réponse Tumeur primitive Métastases :

RC Pas de tumeur Pas de tumeur ; catécholamines normales.

BRP Diminution de 90- Pas de tumeur; catécholamines normales.99°/°
Hyperfixation 99TC squelettique résiduelle possible.

RP Diminution > 50°/° Diminution de tous les sites mesurables > 50°/°.

Os et moelle osseuse : diminution de nombre de sites positifs > 50°/° ; pas plus d'un territoire envahis1.

RM Pas de nouvelles lésions : réduction d'une lésion mesurable > 50°/° (primitif ou métastases) et réduction des autres lésions < 50°/° ; progression < 25°/° de toute lésion.

NR Pas de nouvelle lésion, réduction < 50°/° et progression < 25°/° de toutes les lésions.

MP Toute nouvelle lésion ; augmentation >25°/° d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire.

6. Score de philadelphie (Pour les stades 4s) :

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

Appareil	Sévérité	Score
Gastro-intestinal		
Vomissements > 107° des apports	Léger	1
Vomissements répétés, nécessitant une réhydratation IV	Sévère	2
Respiratoire		
Polypnée > 60 bat/min avec besoin d'O2	Léger/modéré	1
Besoin de CPAP ou de ventilation artificielle	Sévère	2
Retour veineux		
Œdèmes des membres inférieurs	Léger	1
Atteignant le scrotum et/ou le sacrum	Sévère	2
Rénal		
Oligurie, diurèse < 2ml/kg/h	Léger	1
Oligurie avec des signes d'insuffisance rénale	Sévère	2
Hépatique		
Thrombopénie /CIVD plaquettes < 50.109/L	sévère	2

VII. EVOLUTIONS PARTICULIERES :

1. Maturation en ganglioneurome :

- Les neuroblastomes possèdent la propriété de mûrir spontanément ou sous traitement avec une évolution considérée par la suite comme favorable. Dix de nos patients ont un diagnostic histologique de ganglioneurome après traitement. Bien que ce diagnostic nous confirme la décision d'abstention thérapeutique, la tumeur étant inopérable, leur devenir est incertain.
- 80 patients ont eu des métastases au diagnostic, avec une métastase unique ganglionnaire ou une atteinte médullaire focale (stade 4s).
- Rapidement, la maladie a été contrôlée sur le plan métastatique et le principal enjeu est resté l'opérabilité de la tumeur. Lors de la surveillance ultérieure, la maladie ne semble plus avoir le potentiel métastatique, correspondant à une probable maturation en ganglioneurome.
- F.A Hayes et al (111) rapportent en 1989 plusieurs cas de patients présentant un ganglioneurome. Sur une série de 11 patients, 5 patients ont un neuroblastome qui a mûri après chimiothérapie ou radiothérapie. Quatre de ces patients sont métastatiques au diagnostic, et le traitement initial ne permet pas une régression tumorale mais une stabilisation de la maladie. Des biopsies répétées ont confirmé la maturation tumorale en ganglioneurome, également dans les sites métastatiques. A l'arrêt du traitement, la tumeur est restée stable ou a été lentement évolutive, sans potentiel métastatique. Cependant les

auteurs mettent en garde contre le diagnostic difficile d'un ganglioneurome chez un patient traité initialement pour neuroblastome car ces tumeurs sont hétérogènes et une biopsie ne permet pas de confirmer l'absence du contingent immature.

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

2. Evolution tardive :

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

Pour les patients atteints de neuroblastomes métastatiques, la plupart des rechutes surviennent dans les deux années qui suivent le diagnostic, cependant plusieurs publications rapportent des cas isolés de rechutes tardives (112, 113, 114, 62]. Celles-ci surviennent après un intervalle libre de 9,5 ans et 19 ans. 11 n'y a pas de caractéristique particulière pour ces malades : la tumeur initiale est de stade de I à IV et IVs selon la classification d'Evans, certains patients ont été en rémission complète et d'autres gardent un résidu tumoral avant la rechute. Celle-ci est localisée ou métastatique.

L'étude de S.J Cotteril et al (115) rapporte les rechutes tardives dans une cohorte de patients traités entre 1982 et 1990. Quatre cent vingt sept enfants sont suivis au delà de cinq ans. Parmi eux, aucun patient n'a une maladie stable avec un résidu tumoral. Parmi les 406 patients en première rémission, 14 rechutent entre 5,1 et 11,1 ans après le diagnostic.

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

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

3. Tumeur secondaire :

La survenue de seconde tumeur chez les patients traités dans l'enfance pour un cancer est un risque reconnu. Il devient plus important actuellement avec l'amélioration de la survie (116). Les principaux facteurs de survenue sont l'exposition à une thérapie spécifique comme la radiothérapie ou certaines chimiothérapies, mais aussi la susceptibilité génétique de chaque patient (117).

Dans le cas du neuroblastome, le Standardized incidence ratio (SIR) est de 6,59 (intervalle de confiance à 95%) et l'incidence cumulative à 20 ans est de 1,87% (118), ce résultat est obtenu à partir d'une population traitée entre 1970 et 1986.

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

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

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

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

Cependant l'étude de Garaventa et al (119) décrit la survenue de seconde tumeur chez ces patients.

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

Une étude de B. Kushner et al (120) a montré que les traitements actuels comportant des doses importantes d'agents alkylants et d'inhibiteur de la topoisomérase. Ils entraînent un risque augmenté de survenue de myélodysplasie/leucémie, alors que le neuroblastome n'est pas intrinsèquement associé à cette maladie.

VIII. PARTICULARITES CHEZ LES PATIENTS DE MOINS D'UN AN :

1. Evolution de ces patients :

Bien qu'il soit reconnu que les patients âgés de moins d'un an au diagnostic aient un pronostic meilleur, 44% des patients de cette série appartiennent à cette catégorie d'âges, alors que dans l'ensemble des neuroblastomes, environ 30% des patients sont âgés moins d'un an au diagnostic (121). Le bon pronostic global des nourrissons est en partie expliqué par le phénomène de régression tumorale spontanée qui ne rend pas l'exérèse complète indispensable à la rémission complète du patient (122).

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

Entre 1995 et 1999, la SFOP (123) a traité les nourrissons de moins d'un an, dont la tumeur est inopérable, localisée et sans amplification de N-MYC par des cures de chimiothérapie de type Ciclophosphamide-Vincristine à faible dose, dont le but était de diminuer les risques de séquelle.

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

rémission complète pour 3 et une rémission partielle pour un avec un suivi médian de 24 mois après la rechute.

2. Tumeur néonatale :

Le neuroblastome est la plus fréquente des tumeurs malignes qui surviennent en période néonatale (124). La localisation est surrenalienne dans plus de 70% des cas et rétro péritonéale (hors surrenale) dans 10% des cas (125).

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

Dans une série de 53 patients rapportée par F. Sauvat et al (126), le diagnostic présumé sur les caractéristiques radiologiques et biologiques est: neuroblastome dans 22 cas, hématome de la surrenale dans 12 cas, dysplasie rénale dans 2 cas, séquestration pulmonaire dans un cas. Pour treize cas, le diagnostic n'a pas pu être posé initialement. A l'échographie, il s'agit d'une tumeur pouvant se présenter sous forme d'une masse solide isoechogène, d'une masse kystique hypoéchogène ou d'une tumeur mixte.

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

M.B Mishalowski et al (127) ont rapporté une série de 52 neuroblastomes localisés du nouveau-né traités entre 1990-1999.

Trente-sept enfants ont été opérés d'emblée, avec un résidu macroscopique pour deux d'entre eux. Deux patients sont décédés de complications hémorragiques post-opératoires, tous les deux ayant une tumeur abdominale médiane. Quatorze patients ont été considérés comme inopérables,

et ont reçu une chimiothérapie première selon les protocoles français NBL 90 et NBL 94, avec une non réponse dans deux cas. L'exérèse chirurgicale a été complète pour tous les patients opérés. Un patient est décédé lors de P investigation initiale suite aux complications de la biopsie à l'aiguille.

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

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

Dans une étude rétrospective concernant 271 de neuroblastomes fœtaux ou néonataux, H. Isaacs (125) rapporte en 2007 une proportion de 6,2% de tumeurs de stade 3 selon l'INSS, plus de 50% des patients étant de stade 1 ou 2. La survie est de 94% dans ce groupe où tous les patients ont été traités par la chirurgie seule ou par la chirurgie et la chimiothérapie.

L'excellent pronostic de ce groupe de patients est associé à des caractéristiques favorables. Le caractère kystique de la tumeur est un facteur de bon pronostic (125, 128), D'ailleurs les neuroblastomes kystiques ont une histologie proche de ceux in situ qui possèdent la propriété de régresser spontanément (129). La majorité des tumeurs ont des caractéristiques biologiques correspondant au type 1 selon la classification proposée par G.M Brodeur et décrite antérieurement (130, 131, 132).

Parmi les cas rapportés dans les différentes études (125, 128, 131), les patients présentant une tumeur inopérable sont en rémission complète ou sont

décédés de complications aiguës. A notre connaissance, il n'y a pas dans la littérature de cas de neuroblastome néonatal stable avec une tumeur en place.

3. Le diagnostic échographique anténatal :

La première observation de diagnostic prénatal de neuroblastome a été rapportée en 1983 (133). La localisation la plus fréquente de neuroblastomes de ce type était la surrenale. Des localisations thoraciques, rétropéritonéales ou cervicales ont été exceptionnellement décrites (134, 135).

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

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

Devant une image hétérogène ou kystique, le diagnostic différentiel le plus fréquent est l'hémorragie intra-surrénalienne (HIS). Un contexte de souffrance foetale, d'hypoxie périnatale ou de travail difficile, est évocateur d'une HIS mais des formes précoces ont été décrites (136). D'autres diagnostics sont possibles : cavités dilatées du pôle supérieur d'un système urétéro-pyélo-caliciel double, kyste surrenalien ou kyste du pôle supérieur du rein, duplication gastrique, lymphangiome kystique, kyste neurentérique.

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

En général le diagnostic de séquestration est porté au deuxième trimestre de la grossesse et la masse peut être hyperéchogène (137). Parfois l'artère nourricière est visible en Doppler couleur.

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

Un diagnostic de certitude est donc difficile à obtenir avant la naissance. Des gestes de ponction ou de biopsie in utero ont été rapportés par certains auteurs (138, 139), mais le risque fœtal lié à une biopsie de la tumeur paraît disproportionné dans les cas habituels de lésion surrénalienne isolée. Par ailleurs aucun cas d'aneuploïdie n'a été rapporté et l'analyse du caryotype ne doit pas être systématique. La décision d'une amniocentèse doit prendre en compte le caractère isolé et typique de la lésion, ainsi que les autres éléments du calcul de risque d'aneuploïdie.

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

Chez ces patients, la lésion surrénalienne était isolée, mais, dans de rares cas rapportés dans la littérature, des signes associés ont été notés : hydramnios, anasarque fœtale, métastases hépatiques, troubles du rythme fœtal, oligoamnios, retard de croissance intra-utérin, souffrance fœtale aiguë (140, 141, 142, 143).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IX. Apport de la génétique :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Il serait également intéressant d'analyser ces tumeurs sur le plan moléculaire lors de la réévolution. Ces tumeurs qui, après avoir été à peu près quiescentes pendant de nombreuses années, elles reprennent un potentiel de croissance, avec notamment un caractère métastatique qui n'existait pas

auparavant. La question qui se pose, est l'identification du facteur déclenchant ce nouveau comportement après parfois plus de 20 ans de stabilité.

Tableau : Classification en fonction de critères cliniques et biologiques (21)

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

X. Suivi post-thérapeutique :

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

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

Dans notre série, ces événements sont très graves car ils aboutissent au décès du patient. Ce suivi ne doit pas être nécessairement très rapproché, car il ne semble pas utile de faire un diagnostic précoce de réévolution ou seconde tumeur et il est important d'aider le patient à avoir la meilleure qualité de vie possible. Une relation de confiance doit être instaurée entre le patient et l'équipe soignante.

De plus, le suivi médical doit également permettre au patient d'être pris en charge de manière adéquate lorsque la masse tumorale pose un problème local, notamment lors du désir de grossesse chez une jeune femme.

La question primordiale est comment organiser le suivi médical. Il y a lieu de constater que la plupart des services de pédiatrie ne sont pas adaptés pour assurer la prise en charge d'adultes avec leurs spécificités et leurs comorbidités propres, 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.

Quarante-quatre pour cent d'entre eux ont mis en place un suivi systématique et 93% de ces jeunes adultes sont vus par un oncologue pédiatre.

Un oncologue d'adultes (13%) ou un médecin généraliste (8%) participent plus rarement à cette prise en charge.

Une des solutions proposées pourrait être une prise en charge commune avec le médecin traitant à partir des recommandations élaborées par les oncologues pédiatres. 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



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

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

Après une période où beaucoup de tumeurs localisées présentant des facteurs de risque ont été opérées d'emblée, avec une morbidité importante, le message «pédagogique» de l'intérêt d'un traitement néo-adjuvant a été largement diffusé auprès de la communauté chirurgicale.



RESUMES



RESUME

Thèse n° : La prise en charge du neuroblastome thoracique chez l'enfant (à propos de 22 cas)

Auteur : Aziz SOMATI

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

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

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

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

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

SUMMARY

Thesis: Thoracic Neuroblastoma in child about 22 cases.

Author: Aziz SOMATI

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

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

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

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

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

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

ملخص

أطروحة رقم :

بغنوان: معالجة ورم العصبية الصدري عند الطفل بصدد 22 حالة

من طرف : عزيز الصماتي

الكلمات الأساسية : ورم العصبية الصدري - تغير مركز الورم - التصنيفات التوقعية - المعالجة بالجراحة - المعالجة بمضادات تكوين الأوعية الدموية.

ورم العصبية هو ورم خبيث يصيب الطفل ويتميز بتنوع سريري كبير يتطور من مرض بسيط تقريبا إلى مرض عضال.

إن العوامل التوقعية التي تفسر هذا المتغير تتمثل في السن و مرحلة تقدم المرض ومجموعة من الخصائص البيولوجية التي تسمح بتركيز ورم العصبية في مجموعات ذات مخاطر مماثلة التي تحدد استراتيجيات علاجية مختلفة. فالجراحة الخاصة بورم العصبية يجب أن تأخذ في الحسبان هذه المتغيرات.

من خلال هذه الدراسة نحاول إيجاد توازن بين الفائدة الأكلوجية للاستئصال الكامل و مخاطر المضاعفات في حصر ورم العصبية أو مخاطر لآثار المرض, كما ندرس أهمية الجراحة في حدها الأدنى للأورام المتجنزة للطفل مع تقييم فعالية الجراحة التنظيرية لورم العصبية الصدري.

إن استراتيجيات مضادات تكوين الأوعية الدموية الواعدة في مجال ورم العصبية تشتمل بصفة مؤكدة على عوامل قادرة على إيقاف وكبح مختلف مسالك تكوين الأوعية الدموية و كذلك مختلف آليات هذا التكوين.

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

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



BIBLIOGRAPHIE



- (1) **Meyer JS, Harty MP, Khademian Z.** Imaging of neuroblastoma and Wilms' tumor. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002 ;10 ;275-302.
- (2) **Lonergan GJ, Schwab CM, Suarze ES, Carlson CL.** Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma : radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2002 ;22 ;911-34
- (3) **Stark DD, Moss AA, Brasch RC et al.** Neuroblastoma : diagnostic imaging and staging. *Radiology* 1983; 148: 101-5.
- (4) **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.
- (5) **Haliloglu M, Hoffer F, Gronemeyer S, Rao B.** Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 1999;29: 863-8.
- (6) **Cohen MD, Weetman R, Provisor A et al.** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. *AJR* 1984; 143: 1241-8.
- (7) **Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL et al.** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1999 ; 17 : 193-8.
- (8) **Martelli H, Ricard M, Larroquet M et al.** Intraoperative localisation of neuroblastoma in children with 123I- or 125I-radiolabeled metaiodobenzylguanidine. *Surgery* 1998 ; 123 : 51-7.
- (9) **Beierwaltes WH.** Adrenal scanning. In : *Textbook of Nuclear Medicine: Clinical applications.* Rocha AFG Arbet JC edit Philadelphia 1979.
- (10) **Beierwaltes WH.** Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15: 163-9.
- (11) **Lumbroso JD, Guermazi F, Hartmann O et al.** Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma: sensitivity and specificity, a review of 115 scans. *Prog Clin Biol Res* 1988; 271: 689-705.

- (12) **Ng YY, Kingston JE.** The role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clinical Radiology* 1993 ; 47 : 226-35
- (13) **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.
- (14) **Hervé Brisse* Jean Michon*, Dominique Couanet**, Sylvia NeuenSchwander*,** *Institut Curie, Paris **Institut Gustave Roussy, Villejuif.
- (15) **Brodeur GM,** Neuroblastoma : Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003 ; 3 : 203-16.
- (16) **Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al.** The international neuroblastoma pathology classification. *Cancer* 1999 ; 86 : 364-72
- (17) **Shimada H, Stram DO, Chatten J, et al.** Identification of subsets of neuroblastomas by combined histopathologic and N-myc analysis. *J Nat Cancer Inst* 1995 ; 87 : 1470-6.
- (18) **Seeger RC, Brodeur GM, Salter H, et al.** Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* 1986; 313: 1111-6.
- (19) **Gansler T, Chatten J, Varello M, et al.** Flow Cytometric DNA analysis of neuroblastoma. Correlation with histology and clinical outcome. *Cancer* 1986; 58: 2453-8.
- (20) **Caron H, Van Sluis P, de Kraker J, et al.** Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Eng J Med* 1996 ; 334 : 225-30.
- (21) **Maris JM, Weiss MJ, Guo C, et al.** Loss of hetrozygosity 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.

- (22) **Brown N, Cotterill S, Lastowska M, et al.** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Eng J Med* 1999 ; 340 : 1954-61.
- (23) **Vandesompele J, Baudis M, De Preter K, et al.** Unequivocal delineation of clinicogenetic subgroups and development of a new model for improved outcome prediction in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 2280-99.
- (24) **Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al.** Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3080-90.
- (25) **Le Douarin NM.** The avian embryo as a model to study the development of the neural crest: A long and still ongoing story. *Mech Dev* 2004; 121: 1089-102.
- (26) **Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, et al.** Association between the high levels of the TRK Gene and favourable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 847-54.
- (27) **Nakagawara A, Ohira M.** Comprehensive genomics linking between neural development and cancer : Neuroblastoma as a model. *Cancer Letters* 2004 ; 204 : 213-24.
- (28) **Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, et al.** Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8483-9.
- (29) **Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al.** Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP). *Br J Cancer* 1998;77(12):2310-7.

- (30) **Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE.** Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 1991;26(9):1113-7; discussion 1117-8.
- (31) **Jereb B, Tournade MF, Lemerle J, Voute PA, Delemarre JF, Ahstrom L, et al.** Lymph node invasion and prognosis in nephroblastoma. *Cancer* 1980;45 (7):1632-6.
- (32) **O'Neill JA, Littman P, Blitzer P, Soper K, Chatten J, Shimada H.** The role of surgery in localized neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1985;20(6):708-12.
- (33) **Haase GM, Wong KY, deLorimier AA, Sather HN, Hammond GD.** Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989;24(2):194-200.
- (34) **Powis MR, Imeson JD, Holmes SJ.** The effect of complete excision on stage III neuroblastoma: a report of the European Neuroblastoma Study Group. *J Pediatr Surg* 1996;31(4):516-9.
- (35) **Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F.** The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12(6):402-9.
- (36) **Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, et al.** Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8483-9.
- (37) **Rubie H, Hartmann O, Michon J, et al.** N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma : results of the french NBL90 study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1171-1181.
- (38) **Caraventa A, de Bernardi B, Pianca C, et al.** Localized an unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1770-1779

- (39) **Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al.** Improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. *Br J cancer* 1998 ; 77 : 2310-2317.
- (40) **Evans AO, d'Angio GJ, Koop CE.** The role of multimodal therapy in patients with local and regional neuroblastoma. *J Pediatr surg* 1984 ; 19 : 77-80.
- (41) **Matthay KK, Salter HN, Seeger RC, et al.** excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7: 236-44.
- (42) **Haase GM, O'Leary MC, Ramsey NK, et al.** Aggressive surgery combined and intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr surg* 1991; 26: 1119-1123.
- (43) **Caraventa A, de Bernardi B, Pianca C, et al.** Localized an unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1770-779.
- (44) **Cose C, Hartmann O, Michon J, et al.** NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French society of pediatric oncology. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3433-40.
- (45) **Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al** : Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma : A perspective Children's Cancer Group study. *J Oncol* 2000 ; 18 : 1260-1268.
- (46) **Cottarril SJ, Pearson AD, Pitchard J, et al** : Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma ; results of the european neuroblastoma study group survey 1982-1992. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 901-908
- (47) **Rubie H, Hartmann O, Michon J, et al.** N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma : results of the french NBL90 study. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1171-1181

- (48) **Bertani-Dziedzic L, Dziedzic SW, Gitlow SE** : Catecholamine metabolism in neuroblastoma in Pochedly C(ed) : neuroblastoma : tumor biology and therapy. Boca Raton, FL, CRC, 1990, pp 69-90.
- (49) **Berthold F, trechow R, ustch S, et al.** prognostic factors in metastatic neuroblastoma: a multivariate analysis of 182 cases. *Amm J, Pediatr hematol oncol* 1992; 14: 207-15.
- (50) **Bowman LC, Castelberry RP, Cantor A, et al.** Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: A Pediatric oncology group study. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 373-80.
- (51) **Bown N, Cotteril S, Lastowska M, et al.** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Eng J Med* 1999; 340: 1954-61.
- (52) **Bricolli A, Rocca M, Salome M, et al.** Resection of reccurent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104: 1721-1725.
- (53) **Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al.** Revisions of the international criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477.
- (54) **Brodeur GM, Seeger Rc, Barrett A, et al.** International criteria for diagnosis staging response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1998; 6: 1874-81.
- (55) **Brodeur GM, Seeger Rc, Schwab M, et al.** Amplification of N-Myc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced diseas stage. *Science* 1984; 224: 1121-4.
- (56) **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 tretment. *Int J Cancer* 2003 ; 107(5) : 791-6.
- (57) **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 tumors during childhood. *Int J Cancer* 2004 ; 110 : 87-93.

- (58) Castelberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuker G, Smith IE, Nitschke R, et al.** Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 789-95.
- (59) Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, Kretshmar C, Lavery R, Sallan SE.** Neuroblastoma: the joint center for radiation therapy/ Dana-Farber cancer Institute/Children's Hospital experience. *J Clin Oncol* 1984; 2(7): 719-32.
- (60) Garaventa A, De Bernardi B, Pianca C, Donfrancesco A, Cordero de Montezemolo L, Di tulli MT, et al.** Localized but unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. Italian cooperative Group for Neuroblastoma, *J Clin Oncol* 1993 ; 11(9) : 1770-9.
- (61) Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al.** Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging : a children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(4): 1256-64.
- (62) Lambroso J, Hartmann O, Schlumberger M.** Therapeutic use of (131I) metaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. SFOP and Nuclear Medicine Co-investgators. *J Nucl Biol Med* 1991; 35(4): 220-3.
- (63) Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, Cheng SC, et al.** Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine -131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25(9) : 1054-60.
- (64) Richards MJ, Joo P, Gilbert EF.** The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. *Cancer* 1976; 38(4): 1847-52.
- (65) Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE.** Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 1991; 26(9): 1113-7; discussion 1117-8.

- (66) **Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Cose C, Frappaz D, et al.** Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatinetoposide. Neuroblastoma Study Group of the Societe française d'oncologie pediatrique (SFOP). Br J Cancer 1998, 77(12): 2310-7.
- (67) **Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, et al.** High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification Cancer 2004 ; 101(5) : 1081-9.
- (68) **Dome B, Hendrix MJ, Paku S, et al.** Alternative vascularization mechanisms in cancer : Pathology and therapeutic implications. Am J Pathol 2007 ; 170 : 1-15.
- (69) **Asahara T, Masuda H, Takahashi T, et al.** Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. Circ Res 1999. 85:221-8.
- (70) **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.
- (71) **Rosler 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.
- (72) **Taylor M, Rosler 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 * congré de la société internationale d'oncologie pédiatrique. Berlin 2008.
- (73) **Pezzolo A, Parodi F, Corrias MV, et al.** Tumor origin of endothelial cells in human neuroblastoma. J Clin Oncolo 2007 ; 25 : 376-83

- (74) **Meitar D, Crawford SE, Rademaker AW, et al.** Tumor angiogenesis correlates with metastatic disease, N-myc amplification, and poor outcome in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 405-14.
- (75) **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
- (76) **Shramm 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.
- (77) **Breit S, Rossler J, Fotsis T, et al.** N-myc down-regulates activin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 274 : 405-9.
- (78) **Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al.** Neuroblastoma. *Lancet* 2007 ; 369 : 2106-20.
- (79) **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.
- (80) **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.
- (81) **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.
- (82) **Sartelet H, Fabre M, Castaing M, et al.** Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas. *Cancer* 2007 ; 110 : 1096-106.
- (83) **Jain RK.** Antiangiogenic therapy for cancer : Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005 ; 19 : 7-16.
- (84) **Jain RK.** Antiangiogenic therapy for cancer : Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005 ; 19 : 7-16.

- (85) **Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al.** Angiogenesis and antiangiogenesis in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 750-7.
- (86) **Brem S,** Angiogenesis and cancer control: from concept to therapeutic trial. *Cancer Control* 1999; 6: 436-58.
- (87) **D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al.** Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2082-5.
- (88) **Kaicker S, McCrudden KW, Beck L, et al.** Thalidomide is antiangiogenic in a xenograft model of neuroblastoma. *Int J Oncol* 2003 ; 23 : 1651-5.
- (89) **Gilheaney SW, Lyden DC, Sgouros S, et al.** A phase II trial of thalidomide and cyclophosphamide in patients with recurrent or refractory pediatric malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 49 : 261-5.
- (90) **Gesundheit B, Moser A, Or R, et al.** Successful antiangiogenic therapy for neuroblastoma with thalidomide. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5321-4.
- (91) **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.
- (92) **Davidoff AM, Leary MA, Ng CY, et al.** Autocrine expression of both endostatin and green fluorescent protein provides a synergistic antitumor effect in murine neuroblastoma model. *Cancer Gene Ther* 2001;8:537-45.
- (93) **Joseph JM, Bouquet C, Opolon P, et al.** High level of stabilized angiostatin mediated by adenovirus delivery does not impair the growth of human neuroblastoma xenografts. *Cancer Gene Ther* 2003; 10: 859-66
- (94) **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.
- (95) **Yang QW, Liu S, Tian Y, et al.** Methylation-associated silencing of the thrombospondin-1 gene in human neuroblastoma. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 6299-310.

- (96) **Yang Q, Tian Y, Liu S, et al.** Thrombospondin-1 peptide ABT-510 combined with valproic acid is an effective antiangiogenesis strategy in neuroblastoma. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 1716-24.
- (97) **Kim ES, Soffer SZ, Huang J, et al.** Distinct response of experimental neuroblastoma to combination antiangiogenic strategies. *J Pediatr Surg* 2002 ; 37 : 518-22.
- (98) **Segestrom L, Fuchs D, Backman U, et al.** The anti-VEGF antibody bevacizumab potently reduces the growth rate of highrisk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res* 2006 ; 60 : 576-81.
- (99) **Dickson PV, Hamner JB, Sims TL, et al.** Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 3942-50.
- (100) **Benesch M, Windelberg M, Sauseng W, et al.** Compassionate use of bevacizumab (Avastin) in children and young adults with refractory or recurrent solid tumors. *Ann Oncol* 2008 ; 19 : 807-13.
- (101) **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 : R15-21.
- (102) **Backman U, Svensson A, Christofferson R.** Importance of vascular endothelial growth factor A in the progression of experimental neuroblastoma. *Angiogenesis* 2002 ; 5 : 267-74.
- (103) **O'Farrel AM, Abrams TJ, Yeun HA, et al .** SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101: 3597-605.
- (104) **Maris JM, Courtright J, Houghton PJ, et al.** Initial testing (stage 1) of sunitinib by the pediatric preclinical testing program. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 42-8.
- (105) **Rosler J, Georger B, Taylor M, et al.** Small molecule tyrosine kinase inhibitors : potential role in pediatric malignant solid tumors. *Curr Cancer Drug Targets* 2008 ; 8 : 76-85.

- (106) **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al.** Treatment of highrisk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1165-73.
- (107) **Ribatti D, Alessandri G, Baronio M, et al.** Inhibition of neuroblastoma-induced angiogenesis by fenretinide. *Int J Cancer* 2001 ; 94 : 314-21.
- (108) **Combined biodifferenciating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children : Single-center pilot study.** *Onkologie* 2006 ; 29 : 308-13.
- (109) **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.
- (110) **Peng H, Sohara Y, Moats RA, et al.** The activity of zoledronic acid on neuroblastoma bone metastasis involves inhibition of osteoclasts and tumor cell survival and proliferation. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 9346-55.
- (111) **Bckman U, Svensson A, Christofferson RH, et al.** The biphosphonate, zoledronic acid reduces experimental neuroblastoma growth by interfering with tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 2008 ; 28 : 1551-7.
- (112) **Hayes FA, Green AA, Rao BN.** Clinical manifestations of ganglioneuromee. *Cancer* 1989; 63(6): 1211-4.
- (113) **Keller SM, Papazoglou S, McKeever P, Baker A, Roth JA.** Late occurrence of malignancy in a ganglioneurome 19 years following radiation therapy to a neuroblastoma. *J Surg Oncol* 1984; 25(4): 227-31.
- (114) **Cervera A, Kingston JE, Malpas JS.** Late recurrence of neuroblastoma : a report of five cases and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 1990 ; 7(4) : 311-22.
- (115) **Kato K, Ishikawa K, Toyoda Y, Kigasawa H, Aida N, Nishi T, et al.** Late recurrence of neuroblastoma stage 4S with unusual clinicopathologic findings. *J Pediatr Surg* 2001 ; 36(6) : 953-5.

- (116) Cotterim SJ, Pearson AD, Pritchard J, Kohler JA, Foot AB.** Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more : a report from the European Neuroblastoma Study Group " survey" . *Med Pediatr Oncol* 2001 ; 36(1) : 235-8.
- (117) Green DM.** Late effects of treatment for cancer during childhood and adolescence. *Curr Probl Cancer* 2003 ; 27(3) : 127-42.
- (118) Malkin D, Jolly KW, Barbier N, Look AT, Friend SH, Gebhart MC, et al.** Germline mutations of the p53 tumor-suppressor gene in children and young adults with second malignant neoplasms. *N Engl J Med* 1992; 326(20): 1309-15.
- (119) Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens Ac, Hammond S, et al.** Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer inst* 2001; 3(8):618-29.
- (120) Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, Di Cataldo A, Bertolazzi L, Pizzitola MR, et al.** Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2003 ; 97(5) : 1332-8.
- (121) Kushner BH, Cheung NK, Kramer K, Heller G, Jhanwar SC.** Neuroblastoma and treatment –related myelodysplasia/ leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 1998; 16(12): 3880-9.
- (122) Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G, Brisson L, Robinson L, Shuster J, et al.** A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North of America. *J Clin Oncol* 1992 ; 10(2) : 323-9.
- (123) Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, Ohkawa H.** Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. *J Pediatr Surg* 1998 ; 33(11) : 1690-4.
- (124) Rubie H, Coze C, Plantaz D, Munzer C, Defachelles AS, Bergeron C, et al.** Localised and unresectable neuroblastoma in infants : excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. *Br J Cancer* 2003 ; 89(9) : 1605-9.

- (125) **De Bouyn-Icher C, Minard-Colin V, Isapof A, Khuong Quang DA, Redon I, Hartmann O.** Tumeurs solides malignes neonatales : à propos de 71 cas. *Arch Pediatr* 2006 ; 13(12) : 1486-94.
- (126) **Isaacs H, Jr.** Fetal and neonatal neuroblastoma : retrospective review of 271 cases. *Fetal Pediatr Pathol* 2007 ; 26(4) : 177-84.
- (127) **Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, Medioni J, Rubie H, Algrain Y, et al.** Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perirenal period : a retrospective multicenter study. *Cancer* 2002; 94(9): 2474-80.
- (128) **Michalowski MB, Rubie H, Michon J, Montamat S, Bergeron C, Coze C, et al.** Neuroblastomes localisés du nouveau-né : 52 cas traités de 1990 à 1999. *Arch Pediatr* 2004 ; 11(7) : 782-8.
- (129) **Turkel SB, Itabashi HH.** The natural history of neuroblastic cells in the fetal adrenal gland. *AM J Pathol* 1974; 76(2): 225-44.
- (130) **Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS.** Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997 ; 19(2) : 93-101.
- (131) **Granata C, Fagnani AM, Gambini C, Boglino C, Bagnulo S, Cecchetto G, et al.** Features and outcome of neuroblastoma detected before birth. *J Pediatr Surg* 2000 ; 35(1) : 88-91.
- (132) **Nuchtern JG.** Perinatal neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2006 ; 15(1) : 10-6.
- (133) **Fenart D, Deville A, Donzeau M, Bruneton JN.** Neuroblastome rétro-péritonéal diagnostiqué in utero. *J Radiol* 1983 ; 64 : 359-61.
- (134) **Ho PTC, Estroff JA, Kozakewich H, Shamberger RC, Lillehei CW, Grier HE, et al.** Prenatal detection of neuroblastoma: a ten-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993; 92: 358-64.

- (135) **Gorincour G, Dugougeat-Pilleul F, Bouvier R, Lorthois-Ninou S, Devonec S, Gaucherand P, et al.** Prenatal presentation of cervical congenital neuroblastoma. *Prenat diagn* 2003 ; 23 : 690-3.
- (136) **Schwazler P, Bernard J-P, Senat M-V, Ville Y.** Prenatal diagnosis of fetal adrenal masses : differentiation between hemorrhage and solid tumor by color doppler sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 351-5.
- (137) **Curtis MR, Mooney DP, Vaccaro TJ, Williams JC, Cendron M, Shorter NA, et al.** Prenatal ultrasound characterization of the suprarenal mass: distinction between neuroblastoma and subdiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration. *J Ultrasound Med* 1997; 16: 75-83.
- (138) **Toma P, Lucigrai G, Marzoli A, Lituania M.** Prenatal diagnosis of metastatic adrenal neuroblastoma with sonography and MR imaging. *AJR* 1994; 162: 1183-4.
- (139) **Suresh S, Indrani S, Vijayalakshmi S, Nirmala J, Meera J.** Prenatal diagnosis of cerebral neuroblastoma by fetal brain biopsy. *J Ultrasound Med* 1993; 5: 303-6.
- (140) **Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, Tugal O, Beneck D, Leslie D, et al.** Prenatally diagnosed neuroblastoma. *Cancer* 1997; 80: 304-10.
- (141) **Newton ER, Louis F, Dalton ME, Feingold M.** Fetal neuroblastoma and catecholamine-induced maternal hypertension. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 49S-52S.
- (142) **Hainaut F, Bouton JM, Plot C, Denhez M.** Anasarque foeto-placentaire secondaire à un neuroblastome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987 ; 16 : 367-72.
- (143) **Newton ER, Louis F, Dalton ME, Feingold M.** Fetal neuroblastoma and catecholamine-induced maternal hypertension. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 49S-52S.
- (144) **Hainaut F, Bouton JM, Plot C, Denhez M.** Anasarque foeto-placentaire secondaire à un neuroblastome. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987 ; 16 : 367-72

- (145) **Le Bouar G, Lassel L, Loeuillet-Olivo L, d'Hervé D, Poulain P.** Le neuroblastome métastatique anténatal : critères pronostiques – à propos d'un cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003 ; 32 : 740-4.
- (146) **Baunin C, Rubie H, Robert A, Lenoir S, Guitard J, Sarramon MF, et al.** Diagnostic anténatal d'un neuroblastome. *Pédiatrie* 1991 ; 46 : 601-6.
- (147) **Nagasako H, Ijichi O, Shinkoda Y, Ikarimoto N, Kaji T, Nakame K, et al.** Fetal ultrasonography to prevent irreversible sequelae of neonatal neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2004 ; 21 : 157-60.
- (148) **Hartmann O, Pein F, Caillaud JM, Bayle C, Couanet D, Gauthier F, et al.** Neuroblastomes . In : Lemerle J, editor. *Cancers de l'enfant*. Paris : Flammarion ; 1989.p. 387-427.
- (149) **Holgerson LO, Subramanian S, Kirpekar M, Mootabar H, Marcus JR.** Spontaneous resolution of antenatally diagnosed adrenal masses. *J Ped Surg* 1996; 31: 153-5.
- (150) **De Luca JL, Rousseau T, Durand C, Sagot P, Sapin E.** Diagnostic and therapeutic dilemma with large prenatally detected cystic adrenal masses. *Fetal Diagn Ther* 2000; 17: 11-6.
- (151) **Brodeur GM.** Neuroblastoma : biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(3): 203-16.
- (152) **Simon T, Spitz R, Hero B, Berthold F, Faldum A.** Risk estimation in localized unresectable single copy MYCN neuroblastoma by the status of chromosomes 1p and 11q. *Cancer Lett* 2006 ; 237(2) : 215-22.
- (153) **De Cremoux P, Jourdan-Da-Silva N, Courtier J, Tran-Perennou C, Schleiermacher G, Fehlbaum P, et al.** Role of chemotherapy resistance genes in outcome of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 48(3) : 311-7.
- (154) **Lavenius E, Gestblom C, Johansson I, Nanberg E, Panhlman S.** Transfection of TRK-A into human neuroblastoma cells restores their ability to differentiate in response to nerve growth factor. *Cell Growth Differ* 1995 ; 6(6) : 727-36.

- (155) **Ambros IM, Zellner A, Roald B, Amann G, Ladenstein R, Printz D, et al.** Role of ploidy, chromosome 1p, and schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med* 1996 ; 334(23) : 1505-11.
- (156) **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.
- (157) **Mertens AC.** Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; 48(7) : 723-6.
- (158) **Freyer DR, Brugieres L.** Adolescent and young adult oncology: transition of care . *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(5 suppl): 232-8.
- (159) **Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR,** Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8): 2864-7.
- (160) **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.
- (161) **Marcus M, Malek, Kevin P. et al.** Thoracic neuroblastoma: a retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoracoscopic and open approaches to resection. *Journal of Pediatric Surgery* (2010) 45, 1622–1626.
- (162) **Cormier JM.** Voie d'abord: abord de l'artere sous-claviere. In: Patel J, Leger L, editors. *Nouveau traite de technique chirurgicale. Tome V.* Paris: Masson et Cie; 1970. p. 107-40.
- (163) **Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, et al.** Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1993;105:1025-34.
- (164) **Ledger M, Leeks N, Ackland T, et al.** Short malunions of the clavicle:an anatomic and functional study. *J Shoulder Elbow Surg* 2005;14(4): 349-54.

- (165) Grunenwald D, Spaggiari L.** Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors. *Ann Thoracic Surg* 1997;63:563-6.
- (166) Sauvat F, Brisse H, Magdeleinat P, et al.** The transmanubrial approach: a new operative approach to cervicothoracic neuroblastoma in children. *Surgery* 2006;139:109-14.
- (167) Ashwin P. Pimpalwar et al.** Cervicothoracic neuroblastoma arising from the stellate ganglion in children: the use of muscle and bone sparing transmanubrial transcostal approach. *Journal of Pediatric Surgery* (2008) 43, 31–34

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجميل الذي يستحقونه .
- وأبأن أأمارس مهنتي بأبأنزع من ضميري وبأشرفي في أبأعلا صحة مريض هدي في الأأول .
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأبأن أأحافظ بأكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأبأن أأعتبر سائر الأأطباء إأخوة لي .
- وأبأن أقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأبأن أأحافظ بأكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بأحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بأكل هذا أتعهد عن كامل إأختيار ومقسما بأشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

**علاج ورم العصبي الصدري
عند الطفل
بصدد 22 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : عزيز الصماتي

المزاد في: 01 يونيو 1982 بالخميسات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ورم العصبي الصدري – تغير مركز المرض – الترتيبات التنبؤية – العلاج الجراحي -
العلاجات المضادة لتكون الأوعية الدموية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد نجيب بنحماموش

أستاذ في جراحة الأطفال

مشرف

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيد: محمد خطاب

أعضاء

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: نجاة لعلمي

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: امبارك عبد الحق

أستاذ في جراحة الأطفال