



ROYAUME DU MAROC  
*Université Mohammed V – Rabat*  
*Faculté de Médecine et de Pharmacie*  
RABAT



Année 2022

N°: MS244/2022

**Mémoire de fin d'étude  
pour l'obtention du diplôme national  
de spécialité en : " pédiatrie "**

**SERVICE D'HEMATOLOGIE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE (SHOP) Hôpital d'enfant de  
Rabat (HER)**

**Chef du service : Pr Laila HESSISSEN**

**RESIDANAT EN PEDIATRIE**

**NEUROBLASTOME DE HAUT RISQUE: Année 2020**

Présenté par :

**Docteur MERYEM KABBAJ**

Sous la direction du

**Professeur M. kababri**

Le 10/02/2022

## Liste Figures

Figure 1 : Répartition selon l'âge de diagnostic du neuroblastome.....	7
Figure 2 : Répartition selon le sexe.....	8
Figure 3 : Répartition géographique des patients.....	9
Figure 4 : Répartition des patients selon les symptômes révélateurs.....	10
Figure 5 : Echographie abdominale (coupe axiale) montrant une masse rétro-péritonéale volumineuse dépassant la ligne médiane et englobant les gros vaisseaux. Archives du SHOP.....	11
Figure 6 : Sièges de la masse abdominale.....	12
Figure 7 : Image scanographique abdominale en coupe axiale.....	13
Figure 8 : Image de scintigraphie MIBG-iode 131 d'un Neuroblastome Surrénalien Gauche = plage d'hyperfixation intense intéressant la loge surrénalienne gauche ; Archives du SHOP.....	15
Figure 9 : Scintigraphie osseuse : anomalies de fixation au niveau de l'hémi-bassin gauche, le fémur droit chez un enfant de 3 ans. Archives du SHOP.....	16
Figure 10 : les types histologiques des neuroblastomes.....	17
Figure 11 : NMYC Protéine, Archives du Laboratoire.....	18
Figure 12 : Les métastases au moment du diagnostic du neuroblastome.....	20
Figure 13 : Evolution générale des patients atteint de neuroblastome de haut risque. ....	26
Figure 14 : Répartition des patients dans notre série selon la classification INSS. ....	27

## Liste Tableaux

Tableau 1 : critères d'inclusion Neuroblastome haut risque dans notre série.....	20
Tableau 2 : les différents stades du neuroblastome selon INSS (International Neuroblastoma Staging System).....	27

# Table des matières

Introduction .....	1
Matériel et méthode.....	3
1. TYPE ET POPULATION DE L'ETUDE.....	4
2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION .....	4
3. COLLECTE DES DONNEES : .....	5
Résultats .....	6
I. Caractéristiques épidémiologiques des patients : .....	7
1. Nombre de patient : .....	7
2. Age : .....	7
3. Sexe : .....	8
4. Répartition géographique : .....	8
II. Diagnostic du neuroblastome Haut risque : .....	9
1. Manifestations cliniques : .....	9
2. Manifestations Para cliniques : .....	10
A. Données de l'imagerie .....	10
1- Imagerie de la tumeur primitive .....	10
a- Echographie abdominale : .....	10
b- La tomodensitométrie : .....	12
c- Radiographie du thorax .....	14
2- Imagerie des métastases : .....	14
a. L'échographie : .....	14
b. La tomodensitométrie : .....	14
c. Scintigraphie à la MIBG : méta iodobindine guanidine .....	14
d. Scintigraphie osseuse : .....	15

B.	Etude de la moelle osseuse : .....	16
1.	Myélogramme .....	16
2.	Biopsie ostéo-médullaire : BOM.....	16
C.	Données anatomopathologiques : .....	16
1.	Étude histologique :.....	17
2.	Étude immuno-histochimique : .....	18
2.1.	Anticorps anti-synaptophysine et anti-chromogranine : .....	18
2.2.	Amplification du NMYC : .....	18
D.	Données biologiques : .....	18
1.	Hémogramme :.....	18
2.	Lactate déshydrogénase (LDH) :.....	19
3.	Ferritinémie : .....	19
4.	Les catécholamines urinaires : .....	19
III.	LOCALISATIONS DE LA TUMEUR .....	19
1.	Tumeur primitive :.....	19
2.	Localisations secondaires : .....	19
IV.	GROUPE DE RISQUE .....	20
V.	PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE : .....	21
A.	Chimiothérapie d'induction : .....	21
1.	Les cures de chimiothérapie : .....	21
2.	Toxicité de la chimiothérapie : .....	21
3.	Évaluation préopératoire :.....	22
B.	Traitement chirurgical : .....	23
C.	Chimiothérapie post opératoire : .....	23
D.	Cytaphérèse : .....	24
E.	Chimiothérapie haute dose et autogreffe des CSH :.....	24
a-	Au niveau de la tumeur primitive :.....	24

b- Au niveau des métastases :.....	24
c- Chimiothérapie haute dose :.....	24
F. Radiothérapie :.....	25
G. Traitement d'entretien par l'acide rétinoïque : .....	25
VI. L'ÉVOLUTION .....	26
1. Évolution générale :.....	26
2. Pronostic : .....	26
Conclusion.....	28
Annexes .....	30
RESUME.....	36
Références .....	40
Bibliographiques .....	40



# *Introduction*

## **INTRODUCTION :**

Le neuroblastome (NBL) est une tumeur pédiatrique du système nerveux sympathique dont la localisation initiale est soit les glandes surrénales, soit le tissu sympathique para-vertébral ou péri-vasculaire.

Le neuroblastome se caractérise par sa grande hétérogénéité ; Cette grande variabilité phénotypique repose sur des facteurs pronostiques, qui déterminent la distribution des neuroblastomes en groupes de risques différents. Ces facteurs sont principalement l'âge, le stade, et l'amplification de l'oncogène N-MYC, auxquels s'ajoutent d'autres paramètres tels que l'index de l'ADN, le score histopathologique, le taux sérique de LDH, ou le profil génomique des cellules tumorales.

Le neuroblastome de haut risque représente environ 50 % des cas, et dont le pronostic reste sombre malgré des stratégies thérapeutiques lourdes, associant la Chimiothérapie conventionnelle, la chirurgie, la chimiothérapie Haute dose suivie de l'autogreffe de cellules souches, la radiothérapie et le traitement de la maladie résiduelle.

Notre étude consiste à répondre à un certain nombre de questions :

- Quelles sont les particularités cliniques du neuroblastome haut risque ?
- Quelles sont les particularités para cliniques du neuroblastome haut risque ?
- Quelles sont les particularités thérapeutiques du neuroblastome haut risque ?
- Quelle est l'évolution de ces patients traités pour neuroblastome haut risque ?

Notre ambition, bien que modeste, est d'essayer de répondre à ces questions à la lumière des données actuelles de la littérature et d'apporter notre contribution à la suite d'une analyse rétrospective de 15 observations de patients atteints de NBL de haut risque colligé dans le service d'hématologie et oncologie pédiatrique à l'Hôpital d'enfants de Rabat durant une période allant du mois de janvier 2020 au mois de décembre 2020.



# *Matériel et méthode*

## **1. TYPE ET POPULATION DE L'ETUDE**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique portant sur tous les enfants atteints de neuroblastome de haut risque, suivis au sein du Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) à l'hôpital d'enfants de Rabat (HER) sur une période allant du mois de janvier 2020 au mois de Décembre 2020.

## **2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION**

### **Critères d'inclusion :**

- Les enfants chez qui le diagnostic a été confirmé par une étude histologique et ou cytologique ;
- Les enfants ayant des critères de haut risque :
  - Stade 4 âgés de plus de 18 mois ;
  - Stade 3 âgés de plus de 18 mois avec une biologie défavorable : NMYC amplifié et/ou LDH>750 U/L et/ou Ferritinémie>143 ng/ml et/ou DNA Index <1 et/ou histologie défavorable) ;
  - N-MYC amplifié (tous âges et stade 2 3 4 4S) ;

Les enfants qui ont été traités selon le protocole HR-NBL-MA 2010 (pour les neuroblastomes de haut risque).

### **Critères d'exclusion :**

- Les autres types de neuroblastomes.

### **3. COLLECTE DES DONNEES :**

Le recueil des données a été fait à partir :

- Des dossiers des patients ;
- Des cahiers de suivi des patients ;
- Des fiches de prescriptions médicales ;
- Des fiches de bilans ;
- Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.

Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques, les traitements reçus, la réponse radiologique et biologique et l'évolution des patients.

Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès.



*Résultats*

# I. Caractéristiques épidémiologiques des patients :

## 1. Nombre de patient :

Durant la période allant du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2020, 237 cas de cancers ont été enregistrés au SHOP ; Les neuroblastomes représentaient 10 % du total des patients soit 24 cas. ; 15 patients répondaient aux critères d'inclusion au neuroblastome haut risque sur le total des 24 cas de neuroblastome (62%).

## 2. Age :

L'âge médian des patients au moment du diagnostic était de 4ans, variait entre 11 mois et 11 ans.

L'analyse des tranches d'âge se présente comme suit : (figure)

- 2 patients ont un âge < 18 mois ;
- 9 patients ont un âge entre 18 mois et 5 ans ;
- 4 patients ont un âge > 5ans.

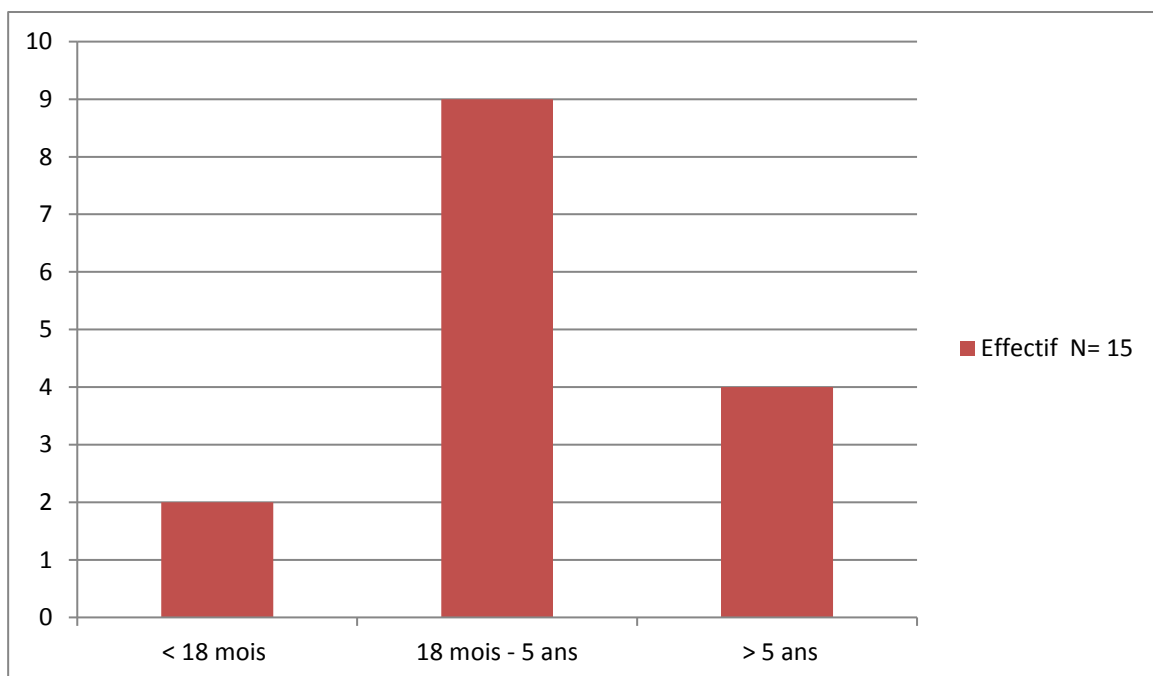


Figure 1 : Répartition selon l'âge de diagnostic du neuroblastome.

### 3. Sexe :

Notre étude montre une prédominance masculine avec un sex ratio M/F de 1,5. Soit 9 garçons et 6 filles.

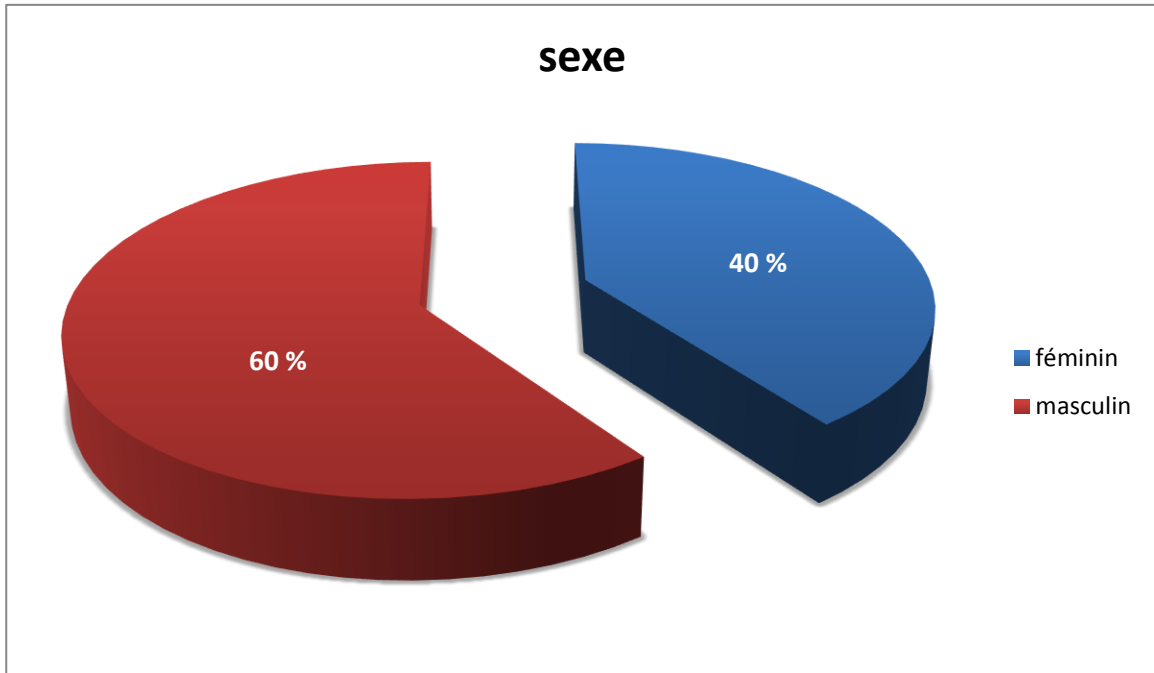


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

### 4. Répartition géographique :

L'origine géographique est variable : (figure 3)

- 7 patients sont originaires de Tétouan et ses régions (46%)
- 4 patients de rabat et ses régions (26%) ;
- 2 patients de khemissat (14%) ;
- 1 patient de Tifelt (7%) ;
- 1 patient de Meknès (7%).

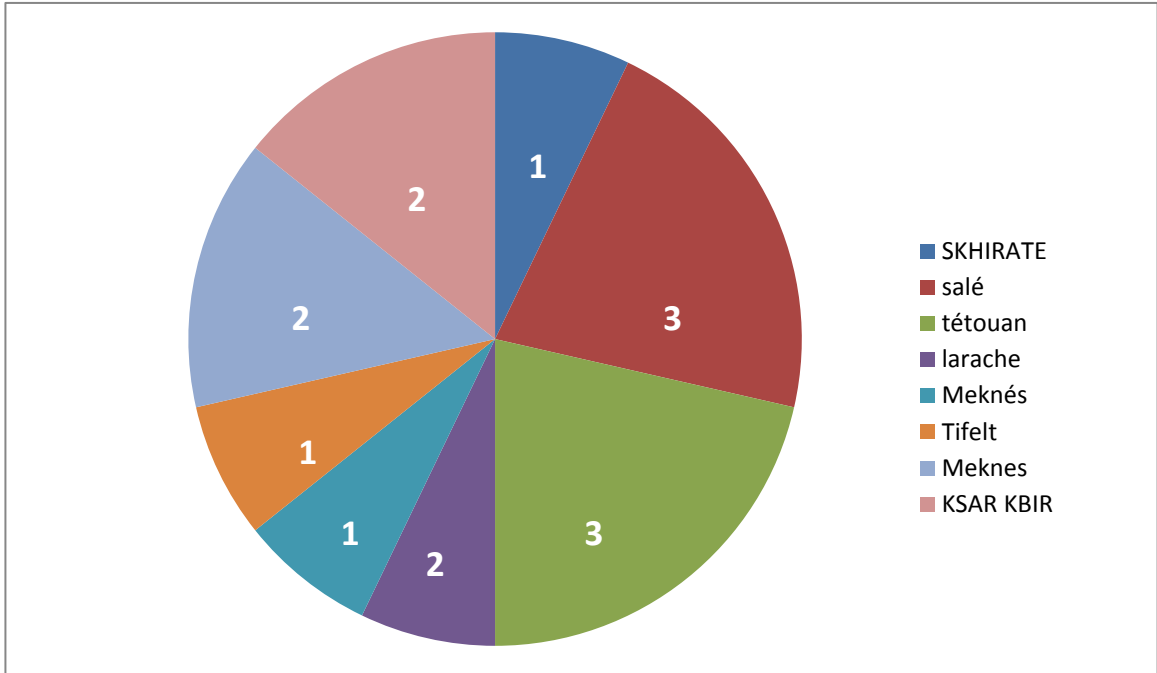


Figure 3 : Répartition géographique des patients.

## II. Diagnostic du neuroblastome Haut risque :

### 1. Manifestations cliniques :

Les circonstances de découverte du neuroblastome ont été dominées par l'apparition d'une masse abdominale : **(Figure 8)**

- 9 patients ont présenté une masse abdominale (60 %),
- 3 patients ont présenté des douleurs osseuses (22%),
- 1 patient a présenté une fièvre (6 %),
- 1 patient a présenté une douleurs abdominale (6 %),
- 1 patient a présenté une paraplégie (6 %),

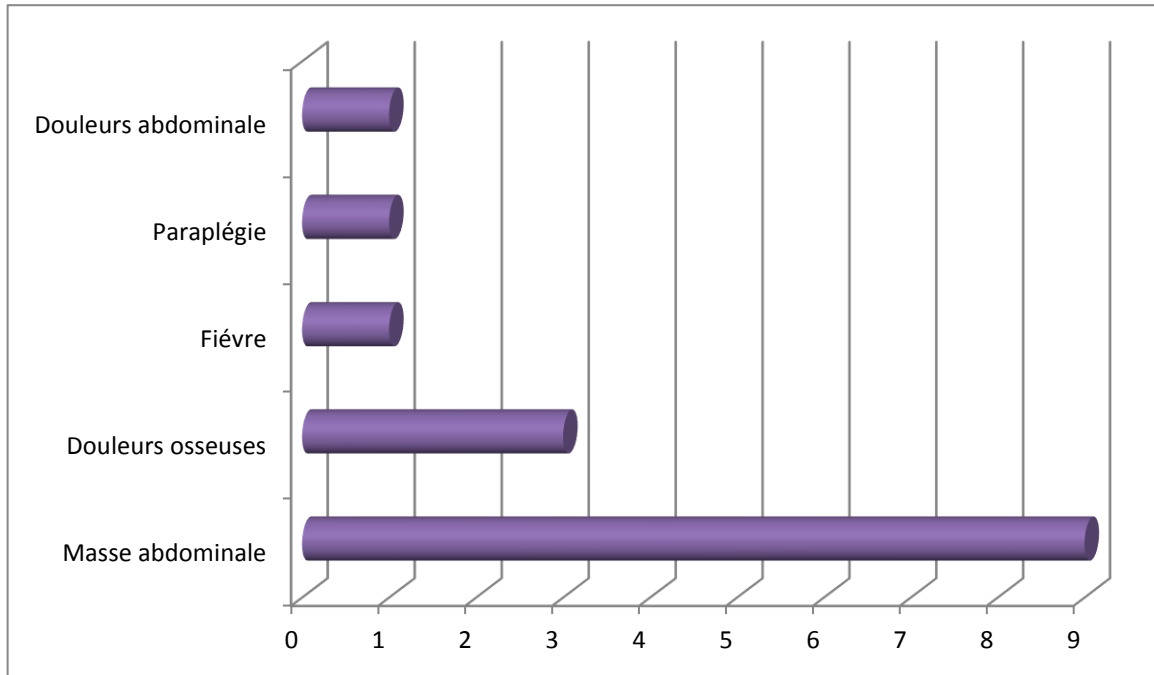


Figure 4 : Répartition des patients selon les symptômes révélateurs.

## **2. Manifestations Para cliniques :**

### **A. Données de l'imagerie**

#### **1- Imagerie de la tumeur primitive**

##### **a- Echographie abdominale :**

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée chez tous les patients.

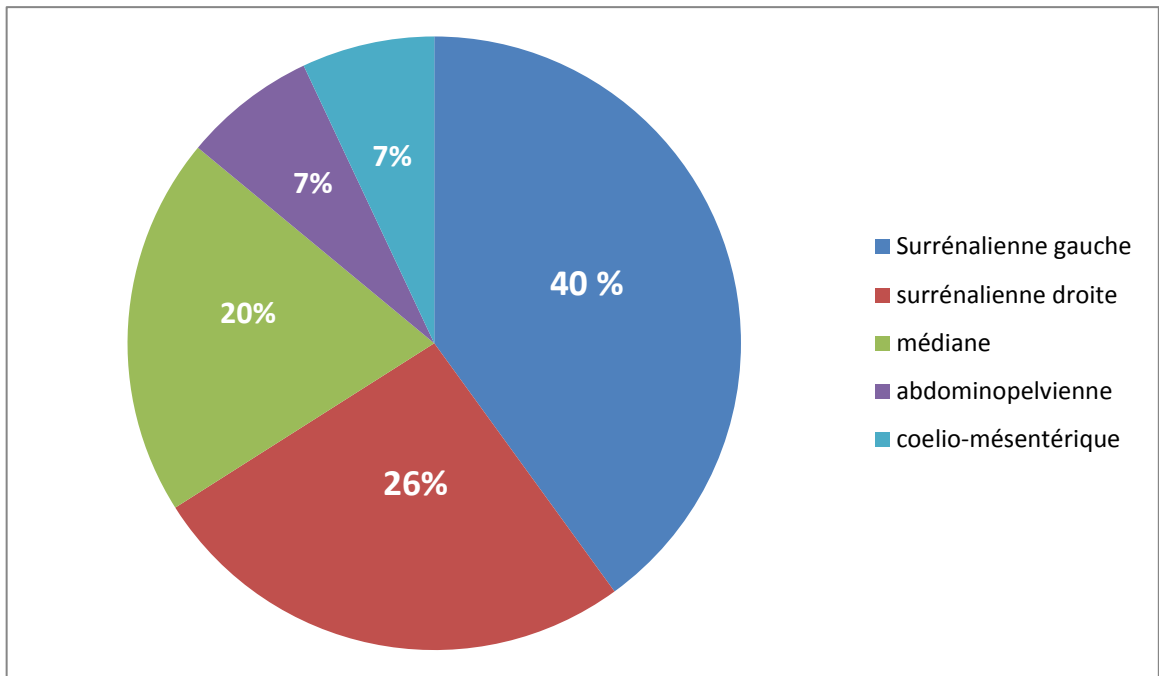
L'échographie abdominale a mis en évidence une masse tumorale d'échostructure tissulaire échogène hétérogène avec calcifications et a permis de localiser le neuroblastome au niveau abdominal dans 12 cas (80 %). (Figure 5).



**Figure 5 : Echographie abdominale (coupe axiale) montrant une masse rétropéritonéale volumineuse dépassant la ligne médiane et englobant les gros vaisseaux. Archives du SHOP.**

Cette masse abdominale siège au niveau :

- Surrénalien gauche chez 6 patients (40 %).
- Surrénalien droit chez 4 patients (26 %).
- Médian chez 3 patients (20%).
- Abdominopelvien chez 1 patient (7%).
- Coelio-mésentérique chez 1 patient (7%)



**Figure 6 : Sièges de la masse abdominale**

L'échographie a également objectivé :

- Des calcifications chez 7 patients (46 %) ;
- Des adénopathies profondes chez 3 patients (20%). Il s'agissait d'adénopathies (ADP) rétro péritonéales chez 2 patients et infra médiastinales chez un patient ;
- Un envahissement rénal chez 3 patients (20 %).

**b- La tomodensitométrie :**

- Le scanner avec injection du produit de contraste a été réalisé chez tous nos patients :
  - 4 patients ont bénéficié d'une TDM abdominale (26 %),
  - 2 patients ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdominale (13 %),
  - 2 patients ont bénéficié d'une TDM abdomino-pelvienne (13 %),
  - 5 patients ont bénéficié d'une TDM thoraco-abdomino-pelvienne (34 %) ;

- 2 patients ont bénéficié d'une TDM cervico-thoraco-abdomino-pelvienne (14 %),
- - Un patient a bénéficié d'une TDM cérébrale en plus de la TDM Thoraco-abdominale.

La TDM a objectivé :

- Une localisation surrénalienne gauche chez 6 patients (41 %),
- Une localisation surrénalienne droite chez 3 patients (19 %),
- Une localisation médiane chez 2 patients (14 %),
- Une localisation abdomino-pelvienne chez un patient (6 %),
- Une localisation médiastinale postérieure chez un patient (6 %),
- Une localisation pré vertébrale chez 2 patients (14 %).



**Figure 7 : Image scanographique abdominale en coupe axiale**

Montant une masse tissulaire rétro-péritonéale au niveau de la loge surrénalienne gauche. Archives du SHOP.

### **c- Radiographie du thorax**

La radio du thorax de face et de profil a été réalisée chez tous les patients, cependant on ne dispose que des résultats de 7 patients.

La radio du thorax était normale chez 5 patients.

Elle a objectivé :

- Une opacité pulmonaire gauche chez 1 patient (14 %)
- Un épanchement pleural gauche de grande abondance chez 1 patient (14 %).

### **2- Imagerie des métastases :**

#### **a. L'échographie :**

L'échographie abdominale a objectivé des métastases hépatiques chez 1 patient (6 %),

#### **b. La tomодensitométrie :**

La TDM Thoraco-abdomino-pelvienne a objectivé :

- Des métastases hépatiques chez un patient (14 %) ;
- Des métastases osseuses chez 9 patients (60 %) ;
- Un épanchement pleural chez 1 patient (14 %) ;
- Des ADP au niveau :
  - Rétro péritonéale chez 2 patients (13 %) : une localisation intra aortico- cave chez un patient et une localisation coelio-mésentérique chez un patient.

Une TDM cérébrale a été réalisé chez un patient et a objectivé une réaction périosté des os du crane et des mandibules + exophthalmie de l'œil gauche grade I.

#### **c. Scintigraphie à la MIBG : méta iodobindine guanidine**

La scintigraphie à la MIBG réalisée seulement chez 7 patients et

a objectivé une hyperfixation : **(figure 18)**

- Osseuse chez 4 patient.
- Hépatique et ganglionnaire chez 1 patient.

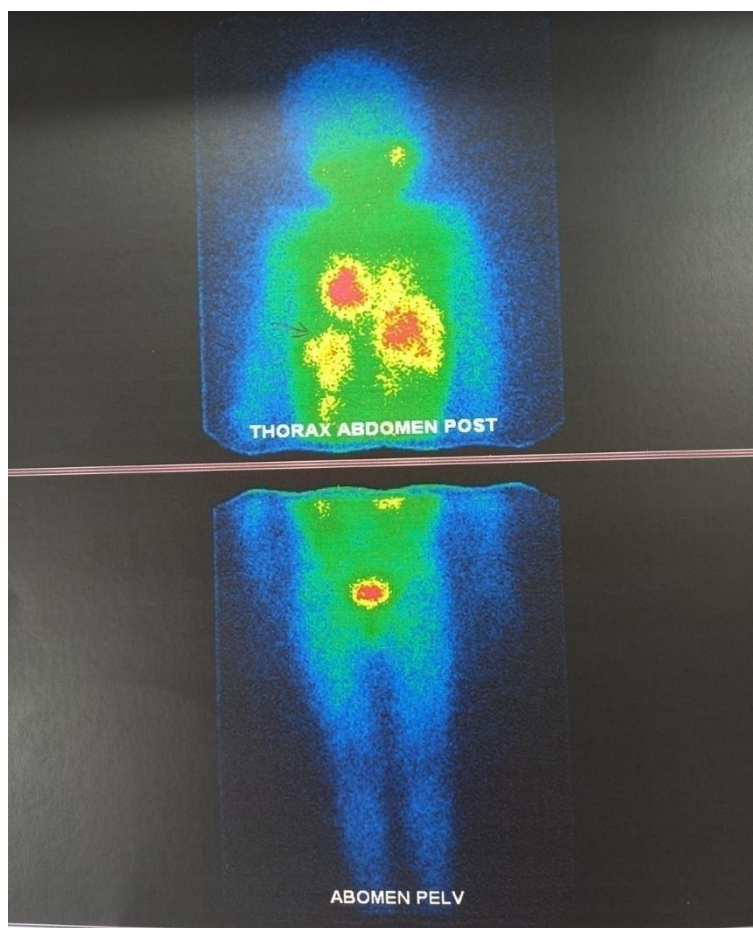


Figure 8 : Image de scintigraphie MIBG-iode 131 d'un Neuroblastome Surrénalien Gauche = plage d'hyperfixation intense intéressant la loge surrénalienne gauche ; Archives du SHOP.

**d. Scintigraphie osseuse :**

La scintigraphie osseuse a été réalisée chez 3 patients (20 %) et a objectivé des métastases osseuses chez 1 patient (33 %).

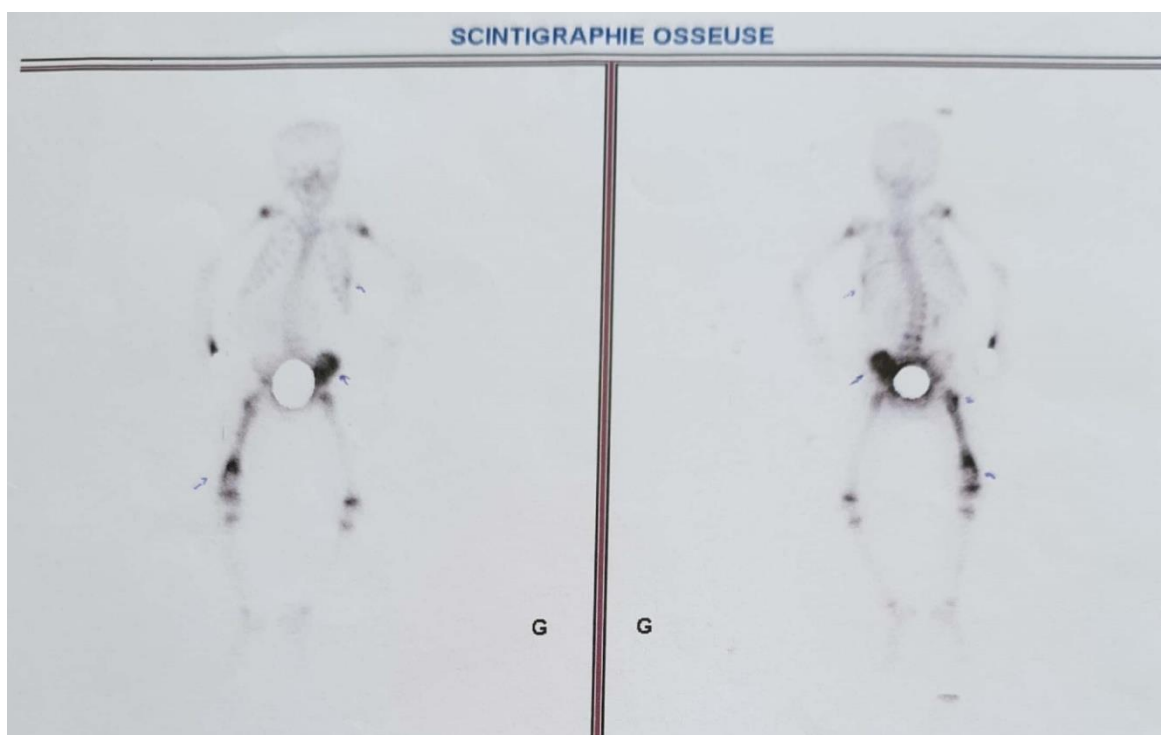


Figure 9 : Scintigraphie osseuse : anomalies de fixation au niveau de l'hémi-bassin gauche, le fémur droit chez un enfant de 3 ans. Archives du SHOP.

## **B. Etude de la moelle osseuse :**

### **1. Myélogramme**

Le myélogramme des 2 crêtes a été réalisé chez tous les patients. Il a objectivé une Infiltration métastatique de la moelle osseuse par des cellules de neuroblastome chez 8 patients.

### **2. Biopsie ostéo-médullaire : BOM**

La BOM a été effectuée chez 7 patients au niveau des deux crêtes et a objectivé une infiltration médullaire par des cellules tumorales neuroblastiques chez deux patients (28 % des cas),

## **C. Données anatomopathologiques :**

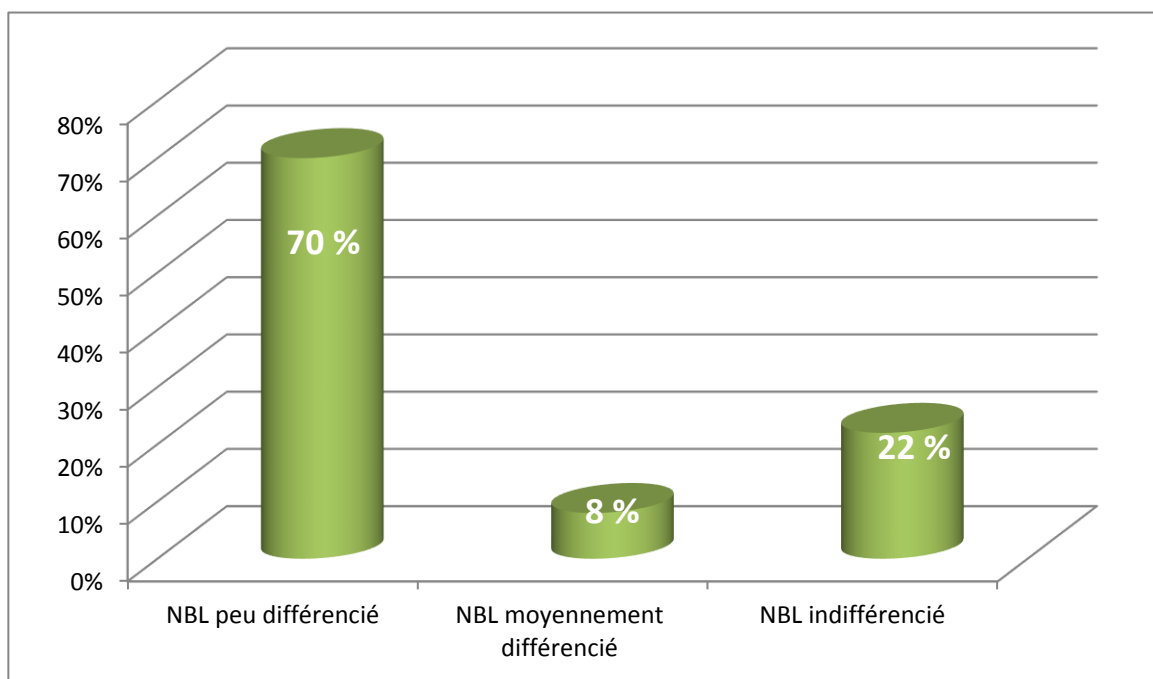
Dans notre série, le diagnostic de neuroblastome a été porté histologiquement (aspect morphologique confirmé par l'étude immuno- histochimique des cellules tumorales) par une biopsie de la masse tumorale chez 6 patients (40 %).

Cependant, chez 9 patients la biopsie de la tumeur primitive n'a pas été réalisée (60 %). Le diagnostic a été porté sur les données de la BOM ou du myélogramme.

### 1. Étude histologique :

Trois types histologiques ont été identifiés par L'analyse anatomopathologique :

- Neuroblastome peu différencié chez 9 patients (70 %) ;
- Neuroblastome moyennement différencié chez 1 patient (8%) ;
- Neuroblastome indifférencié chez 5 patients (22 %).



**Figure 10 : les types histologiques des neuroblastomes.**

L'évaluation du MKI (l'Index de Mitose et de Caryorrhexis) a été étudiée dans 6 cas (40 %). Les résultats sont répartis comme suit :

- MKI bas : 3 patients ;
- MKI intermédiaire : 1 patient ;
- MKI Haut : 1 patient ;
- MKI indifférencié : 1 patient.

## **2. Étude immuno-histochimique :**

### **2.1. Anticorps anti-synaptophysine et anti-chromogranine :**

Elle n'a été réalisée que chez 4 patients (26 %) avec la présence d'anticorps anti-synaptophysine et d'anticorps anti-chromogranine chez 3 patients (75 %).

### **2.2. Amplification du NMYC :**

Une recherche du NMYC a été réalisée chez 4 patients (26%) par immunohistochimie et est revenue en faveur d'une amplification chez 1 patient (25 %).

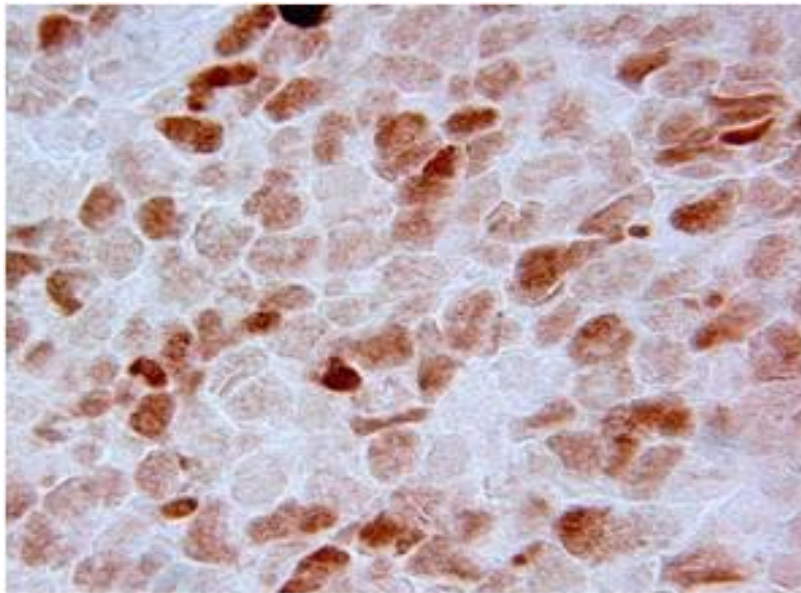


Figure 11 : NMYC Protéine, Archives du Laboratoire

## **D. Données biologiques :**

### **1. Hémogramme :**

L'hémogramme a révélé :

- Taux d'hémoglobine entre 4,6 et 12 ,6 g/dl avec une médiane 9 ,6 g/dl ;
- Taux De globules blancs (GB) entre 3080 et 27500 éléments/mm<sup>3</sup> avec une médiane de 8460 /mm<sup>3</sup> ;
- Taux De plaquettes entre 39.000 et 538.000/mm<sup>3</sup> avec une médiane de 365.000/mm<sup>3</sup> ;

## **2. Lactate déshydrogénase (LDH) :**

Réalisé chez 14 patients avec un taux variant entre 231 et 8792 UI/L avec une médiane de 836 UI/L.

A noter que 6 patients ont présenté un taux de lactate déshydrogénase (LDH)>750 UI/l

## **3. Ferritinémie :**

Réalisé chez tous les patients avec un taux variant entre 32 et 4513 ng/ml avec une médiane de 615 ng/ml.

A noter que 10 patients ont présenté un taux de ferritinémie > 120 ng/ml.

## **4. Les catécholamines urinaires :**

Non réalisé chez aucun de nos patients par faute de moyen.

# **III. LOCALISATIONS DE LA TUMEUR**

## **1. Tumeur primitive :**

Les principales localisations des neuroblastomes de haut risque sont : (Figure 16)

- Abdominale chez 14 patients (80 %) :
  - 6 localisations surrenaliennes gauches et 3 droites ;
  - 1 localisation abdomino-pelvienne ;
  - 1 localisation thoraco-abdominale ;
  - 1 localisation abdominale médiane ;
  - 1 localisation pré-vertébrale ;
  - 1 localisation latéro-vertébrale.
- Un seul patient a présenté une localisation Médiastinale postérieure.

## **2. Localisations secondaires :**

Dans notre série, 10 patients ont été diagnostiqués métastatiques.

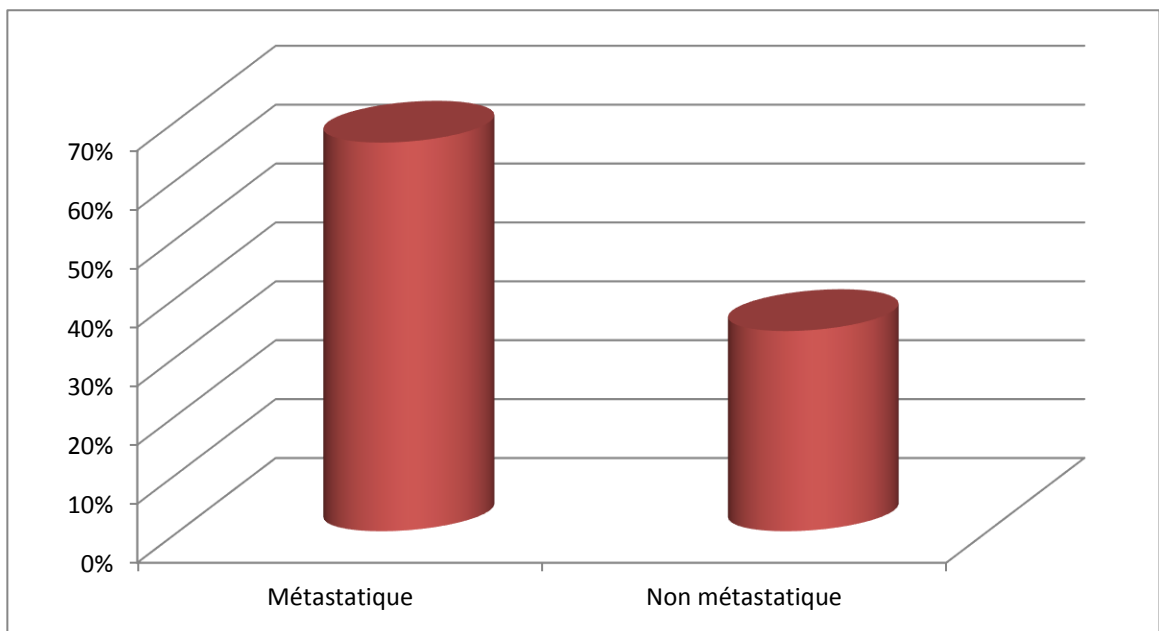


Figure 12 : Les métastases au moment du diagnostic du neuroblastome.

Les métastases au bilan d'extension ont été :

- Médullaires chez 9 patients ;
- Osseuses chez 5 patients ;
- Hépatiques chez 1 patient ;

#### IV. GROUPE DE RISQUE

Tous nos patients ont été classés haut risque sur les critères suivants

Critères d'inclusion haut risque		Nombre de cas	Pourcentage
Neuroblastome stadeIV deplus de 18 mois		9cas	83 %
NMYC positif (tous âges et Stades 2, 3, 4, 4S)		1cas	10 %
Stade3 et Age >18 mois et 1 facteur défavorable : sans amplification du NMYC	-LDH > 750 UI/l / -Ferritinémie >143 ng/ml -Histologie défavorable	2 cas  2 cas	7 %

Tableau 1 : critères d'inclusion Neuroblastome haut risque dans notre série.

## **V. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :**

Tous les patients ont été traités selon le protocole des neuroblastomes de haut risque (HR-NBL-MA 2010).

### **A. Chimiothérapie d'induction :**

La phase d'induction contenait 5 cures de chimiothérapie conventionnelle :

- Ci/VP (Cisplatine/VP16),
- VCA (Vincristine, cyclophosphamide, adriamycine),
- I/VP (Ifosfamide, VP16),
- Ca/VP (Carboplatine, VP16),
- Ci/VP (Cisplatine, VP16).

1 patient (3 %) a été traité initialement comme néphroblastome et a été pris 5 cycles de Vincristine /Actino puis pris en charge par le protocole des neuroblastomes de haut risque (HR-NBL-MA 2010) après confirmation du diagnostic de neuroblastome.

#### **1. Les cures de chimiothérapie :**

- Tous les patients ont reçu les 5 cures d'induction avec un respect des délais inter-cure dans 45 cures sur les 75 cures reçues en induction (62%).
- Dans 30 cures (38 %), les délais inter-cure n'ont pas été respectés en raison de la toxicité de certaines cures de chimiothérapie.
- 11 malades ont reçu le traitement protocolaire (5 cures)

Mais dans les autres 5 cas, en plus des 5 cures protocolaires des cures de chimiothérapie additionnelles ont été donné en attendant la chirurgie.

#### **2. Toxicité de la chimiothérapie :**

Dans notre étude, la chimiothérapie a occasionné une toxicité surtout médullaire et digestive (nausées, vomissements) à des degrés variables.

### 3. Évaluation préopératoire :

L'évaluation repose sur l'analyse des sites tumoraux primitifs et métastatiques qui ont été repérés au moment du diagnostic afin d'analyser la réponse au traitement d'induction.

➤ Au niveau de la tumeur primitive :

Dans la présente étude, une étude de la réponse du traitement d'induction a montré une réduction de la tumeur primitive avec un pourcentage variant entre 20 et 90 %.

Cette réponse peut être classer comme suit :

- Réponse complète chez 3 patients (20 %) ;

Très bonne réponse partielle chez 4 patients (26 %)

- Réponse partielle chez 6 patients (40 %) ;
- Absence de réponse chez 1 patients (7 %) ;
- Progression chez 1 patients (7 %).

➤ Au niveau des métastases :

- Moelle osseuse :

L'étude de la moelle osseuse a objectivé :

- Une rémission des métastases médullaires chez 6 patients ;
- Une persistance des métastases médullaires chez 1 patient.
- Une progression des métastases médullaires chez 1 patient.

- Os :

L'étude des métastases osseuse a objectivé :

Une persistance des métastases osseuses chez 2 patients avec une rémissions chez 7 patients.

L'objectif de l'évaluation de la réponse tumorale après chimiothérapie d'induction est l'appréciation des critères d'opérabilité de la tumeur primitive.

Ainsi, après la fin de la chimiothérapie d'induction :

❖ 5 patients ont reçu des cures supplémentaires de chimiothérapie vu la réponse insuffisante au traitement d'induction (40 %) :

- 2 patients ont reçu 2 cures supplémentaires VP16/CARBO et 2 patients ont reçu une cure supplémentaire ;
- 1 patient a reçu 2 cures supplémentaires TOPOTECAN /ENDOXAN.

Au total, 5 patients ont reçu une chimiothérapie non protocolaire (35 %).

## **B. Traitement chirurgical :**

La chirurgie de la tumeur primitive a été indiquée dans 11 cas.

Sur ces 15 cas, 4 malades n'ont pas été opérés : progression tumorale chez un patient, tumeur inopérable chez deux patients, lésions multiples chez un patient.

### **Type d'exérèse :**

Sur les 11 malades opérés après chimiothérapie d'induction :

- La résection a été complète pour 9 patients (80%)
- La résection a été quasi complète pour 2 malades (20%)
- Une néphrectomie a été réalisée dans le même temps opératoire dans un cas.

## **C. Chimiothérapie post opératoire :**

11 Patients (73 %) ont reçu la chimiothérapie postopératoire :

- 4 cures de Topotecan /Endoxan chez 5 patients (35%) avec 1 cure de VP16/CARBO supplémentaire chez 1 patient et 1 cycle de CADO/VP16/CARBO supplémentaire chez 1 patient ;
- 6 cures de Topotecan /Endoxan chez 2 patients (25 %) ;
- 2 cures de VP16/CARBO chez 1 patient (20 %) ;
- Une cure de Topotecan /Endoxan chez 1 patient (20 %) ; puis arrêt des cures de chimiothérapie.

### **Chimiothérapie additionnelle :**

5 patients (35 %) ont reçu des cures de chimiothérapie additionnelle :

- 2 cures de VP16/CARBO chez 2 patients (33 %) et 1 cure chez 2 patients (33 %) ;
- 2 cures de Topotecan/ Endoxan chez 1 patient (34 %) ;

### **D. Cytaphérèse :**

La cytapphérèse a été réalisée chez 8 patients dans le cadre de la préparation à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Le nombre de CD 34 au niveau de la poche avant congélation a varié entre 3,61 10<sup>6</sup> et 17,95 10<sup>6</sup> avec une médiane de CD 34 de 5,28 10<sup>6</sup>.

### **E. Chimiothérapie haute dose et autogreffe des CSH :**

#### **Évaluations pré greffe :**

5 patients ont été candidat à l'autogreffe des cellules souches.

#### **a- Au niveau de la tumeur primitive :**

Une évaluation de la tumeur primitive par l'imagerie a été réalisée chez tous les patients avant la chimiothérapie haute dose et l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques, elle a montré :

- La persistance d'un résidu tumoral dans 1 cas.

#### **b- Au niveau des métastases :**

L'étude de la moelle osseuse était normale chez nos 5 patients.

#### **c- Chimiothérapie haute dose :**

Les 5 malades ont reçu une chimiothérapie haute dose faite du Busulvex et melphalan ; la réinjection du greffon est faite 7 jours après cette chimiothérapie haute dose.

## **F. Radiothérapie :**

5 patients ont bénéficié d'une radiothérapie après la greffe des cellules souches hématopoïétiques.

Le délai entre la radiothérapie et la greffe a varié entre J78 et J101 de la greffe et les 5 patients ont reçu une dose de 21,6 Grays (1,8gy/séance)

## **G. Traitement d'entretien par l'acide rétinoïque :**

3 patients ont reçu un traitement d'entretien par acide rétinoïque.

- 1 patient a reçu 1 cycle d'acide rétinoïque ;
- 1 patient a reçu 4 cycles d'acide rétinoïque ;
- 1 patient a reçu 6 cycles d'acide rétinoïque ;

Une bonne tolérance à l'acide rétinoïque a été notée chez nos patients.

## VI. L'ÉVOLUTION

### 1. Évolution générale :

- 13 patients (86 %) sont actuellement vivants dont 9 en rémission complète, 1 patient perdu de vu et 3 patients vivants avec leur maladie : une rechute et Deux rémissions partielles.
- 2 patients sont décédés (14 %).

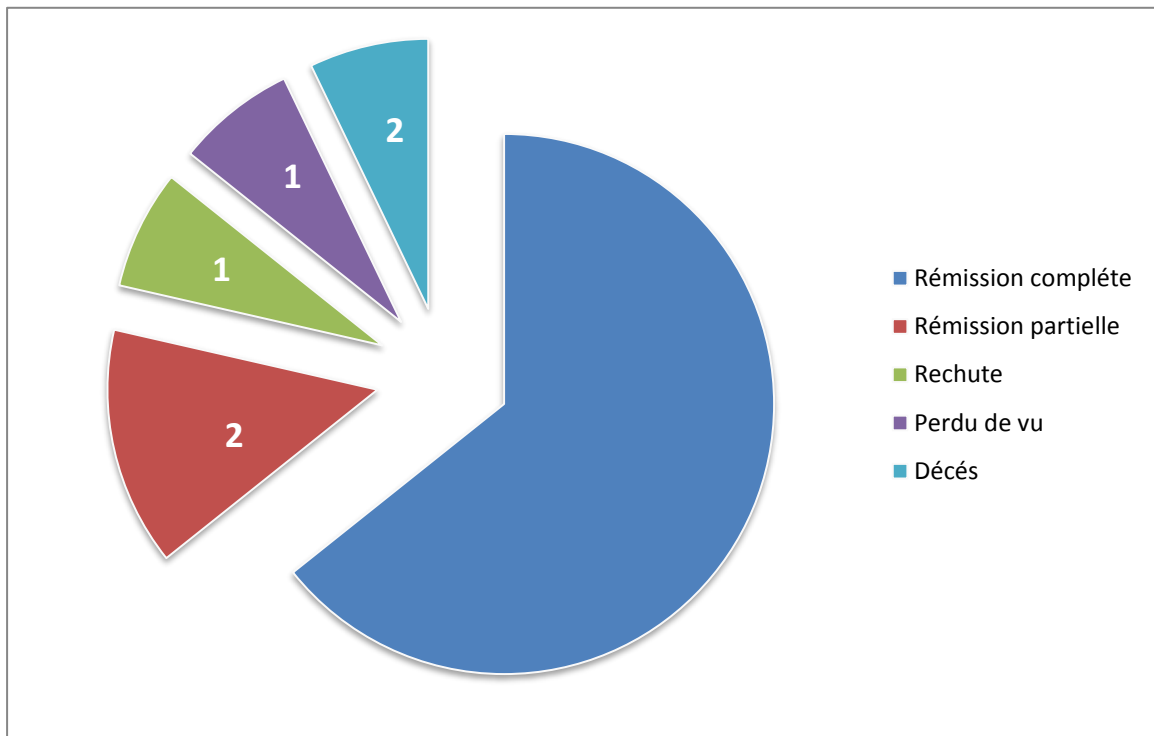


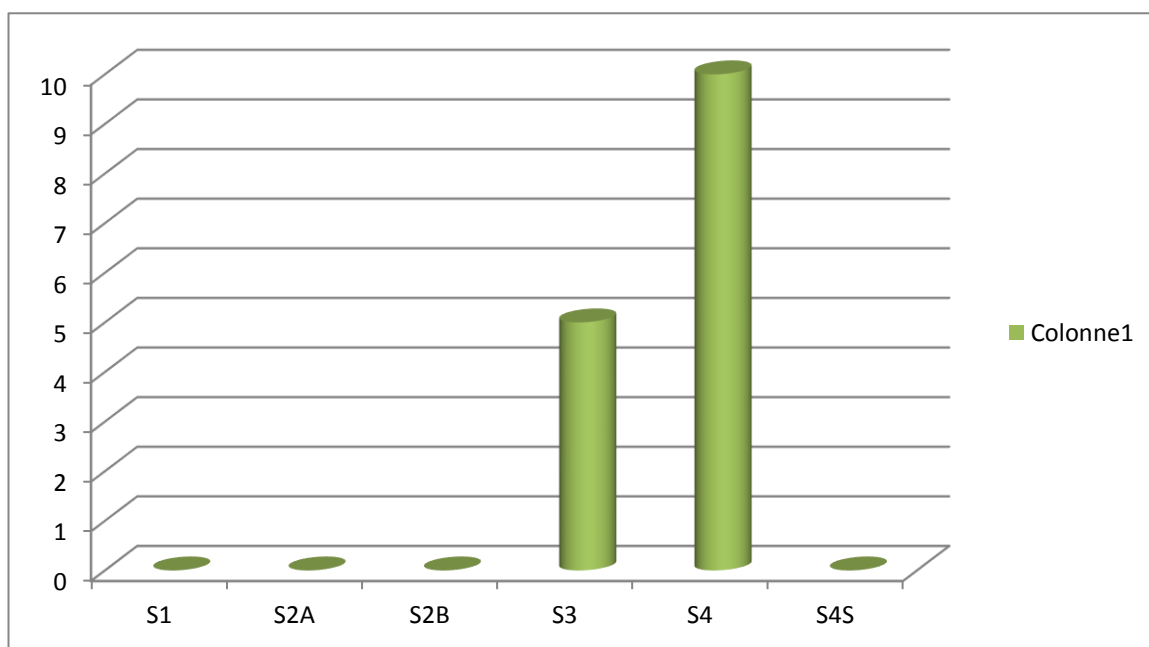
Figure 13 : Evolution générale des patients atteint de neuroblastome de haut risque.

### 2. Pronostic :

L'évaluation du pronostic de nos patients s'est basé sur la classification internationale du Neuroblastome (INSS).

**Tableau 2 : les différents stades du neuroblastome selon INSS (International Neuroblastoma Staging System)**

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



**Figure 14 : Répartition des patients dans notre série selon la classification INSS.**



# *Conclusion*

Le neuroblastome constitue la tumeur maligne la plus fréquente l'enfant. Les facteurs pronostiques permettent de regrouper les neuroblastomes en groupes de risque, qui orientent vers des stratégies thérapeutiques différentes.

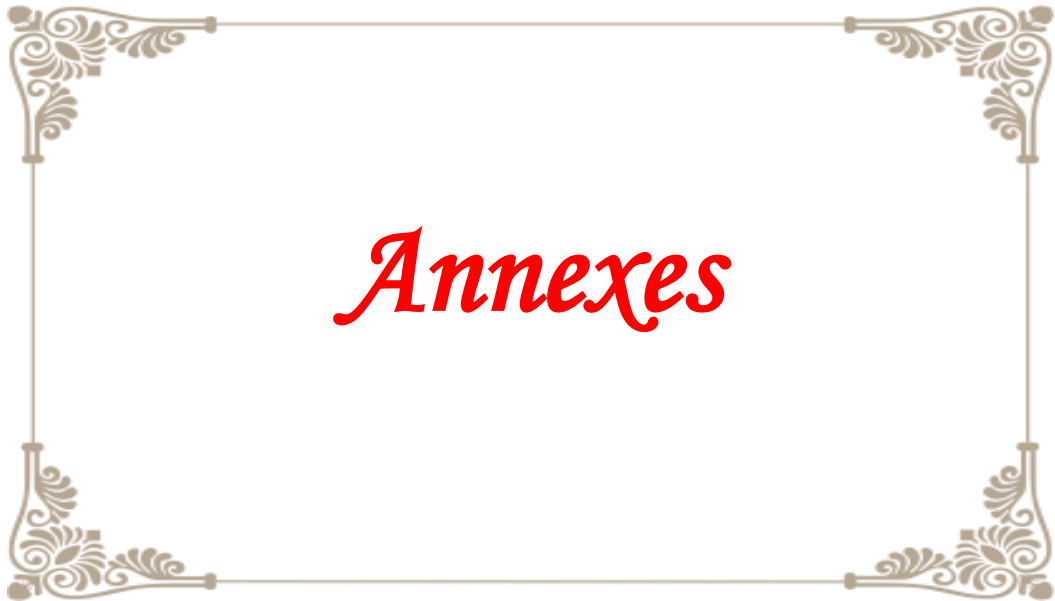
Notre travail a été réalisé au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Rabat, et qui prends en charge des patients atteints de neuroblastome de haut risque selon le protocole HR-NBL 2010 qui correspond à l'approche actuelle de traitement du neuroblastome de haut risque.

La consolidation du traitement du neuroblastome avec une chimiothérapie à haute dose, greffe de cellules souches hématopoïétiques, s'est avéré efficace au fil des études mais cela n'a pas permis d'améliorer le taux de survie des patients qui reste toujours insuffisant et ne dépasse pas les 50% de survie.

L'immunothérapie semble prometteuse.

Les progrès thérapeutiques futures pour améliorer le prise en charge du neuroblastome de haut risque se baseront sur :

- La disponibilité des données élargies du profil moléculaire tumoral au diagnostic et à la rechute ;
- L'amélioration de la qualité de la réponse aux traitements et du perfectionnement du traitement de la maladie résiduelle ;
- Mise en œuvre de stratégies adaptées au type de risque tumoral.



**TABLEAUX RECAPITULATIFS DES OBSERVATIONS DES MALADES :**

<b>Age</b>	<b>Sexe</b>	<b>Origine</b>	<b>Localisation</b>	<b>Histologie</b>	<b>Traitement</b>	<b>Grefe</b>	<b>Evolution</b>
3 ans	F	Salé	Neuroblastome surrénalien droit+ métastase osseuse et medullaire	Neuroblastome (NBL) peu différencié	<b>Chimio- préopératoire</b> : 5 cures de VP16-CARBO- CISPLATINE <b>Chirurgie</b> : Exérèse en bloc + biopsie gg <b>Chimio- postopératoire</b> : 4 cures de VP16-CARBO + 2 cures additionnelles De VP16-CARBO	OUI	Vivant rémission complète
3 ans	M	Salé	Neuroblastome paravertébral + métastase osseuse et médullaire	NBL peu différencié	<b>Chimio- préopératoire</b> : 5 cures de VP16-CARBO- CISPLATINE <b>-Pas de Chirurgie</b> -Chimio- additionnelle : 4 cures d'induction + 1 cure De VP16- CARBO	OUI	Vivant rémission complète
6 ans	F	Tetouan	Neuroblastome surrénalien gauche + métastases osseuse, ganglionnaire, hépatique et mandibulaire	NBL différencié à stroma pauvre	<b>Chimio- préopératoire</b> : 2cures de VP16-CARBO- CISPLATINE	NON	Décédée

5 ans	F	Tetouan	NBL surrénalien droit	Neuroblastome indifférencié à stroma pauvre	<b>Chimio- préopératoire</b> : 5 cures de VP16-CARBO- CISPLATINE <b>-Pas de Chirurgie</b> <b>-Chimio- additionnelle</b> : 2 cycles de topotecan / endoxan	NON	Perdu de vue
11 mois	M	Tifelt	NBL surrénalien gauche + métastases osseuse (maxillaire droite) et hépatique	Neuroblastome peu différencié à stroma pauvre	<b>Chimio- préopératoire</b> : 5 cures de VP16-CARBO- CISPLATINE <b>-Pas de Chirurgie</b> <b>-Chimio- additionnelle</b> : 5 cures VCR- ACTINO	NON	Décédé
10 ans	M	Tanger	NBL abdominal médian avec métastases hépatiques	Neuroblastome indifférencié	<b>Chimio- préopératoire</b> : 5 cures d'induction <b>-Chirurgie</b> : résection complète + métastasécomie hépatique <b>-Chimio- postopératoire</b> : 4 cures d'induction + 1 cureVP16/CARBO	OUI	Vivant rémission complète

4 ans	F	Larache	NBL peu différencié	NBL surrénalien gauche + métastases osseuses / gonglionnaires	<b>Chimio-préopératoire</b> : 5 cures d'induction <b>-Chirurgie</b> : résection complète <b>-Chimio-postopératoire</b> : 4 cures d'induction +2 cure VP16/CARBO	En attente	Candidat à l'autogreffe
14 mois	F	Meknes	NBL abdomino pelvien	Neuroblastome peu différencié à stroma pauvre	<b>Chimio-préopératoire</b> : 5 cures d'induction <b>-Chirurgie</b> : résection complète <b>-Chimio-postopératoire</b> : 1 cycle topotecan /endoxan puis stop	NON	Vivant rémission complète
6 ans	M	Kser kbir	NBL coelio-mésentérique et dans le hile rénal droit non métastatique	NBL peu différencié	<b>Chimio-préopératoire</b> : 2 cycles puis 5 cures d'induction <b>-Chirurgie</b> : résection complète <b>-Chimio-postopératoire</b> : 6 cures topotecan /endoxan puis stop	NON	Vivant rémission complète
3 ans	M	skhirate	NBL thoraco-abdominal + métastases médullaires	NBL peu différencié	<b>Chimio-préopératoire</b> : 4 cures d'induction <b>-Chirurgie</b> : résection complète <b>-Chimio-postopératoire</b> : 5 cures topotecan /endoxan	En attente	Candidat à la greffe
5 ans	M	Tanger	NBL prévertébral	NBL peu différencié à	<b>Chimio-préopératoire</b> :	NON	Vivant rémission

			droit	stroma pauvre	5 cures d'induction <b>-Chirurgie :</b> résection complète <b>-Chimio- postopératoire :</b> 4 cures d'induction		complète
4 ans	F	Salé	NBL surrénalien gauche	NBL peu différencié à stroma pauvre	<b>Chimio- préopératoire :</b> 5 cures d'induction <b>-Chirurgie :</b> résection complète <b>-Chimio- postopératoire :</b> 6 cures topotecan / endoxan	NON	Vivant rémission complète
5ans	M	Khemissat	NBL médiastinal post+ métastase hépatique, gg, osseux, leptoméningé	NBL indifférencié	<b>Chimio- préopératoire :</b> 5 cures d'induction <b>-Chirurgie :</b> résection complète <b>-Chimio- postopératoire :</b> 4cures d'induction + 1 cycle CADO- VP16/CARBO	OUI	Vivant rémission complète
4 ans	M	Kser kbir	NBL surrénalien gauche avec métastase medullaire	NBL peu différencié	<b>-Chimio-initiale :</b> 5 cures d'induction + 2 cures CADO- VP16 <b>-Pas de chirurgie</b> <b>-chimiothérapie additionnelle :</b> 6 cures Topotecan- Endoxan	NON	Progression tumorale (traitement palliatif)
2 ans	M	Larache	NBL surrénalien G et paravertébral G avec métastase os et moelle		<b>Chimio- préopératoire :</b> 5 cures d'induction <b>-Chirurgie :</b> néphrectomie	OUI	Vivant rémission complète

					totale G, Surrénalectomie G <b>-Chimio- postopératoire :</b> 2 cures VP16- CARBO		
--	--	--	--	--	--	--	--



## *RESUME*

**Titre :** Neuroblastome Haut risque : Année 2020

Expérience du Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Rabat.

**AUTEUR :** KABBAJ Meryem

**MOTS CLES :** Neuroblastome haut risque, enfant, chimiothérapie haute dose, autogreffe, NMYC.

Le neuroblastome est la tumeur la plus fréquente de l'enfance. La forme à haut risque représente près de la moitié des cas des neuroblastomes avec un taux de survie à long terme est inférieur à 50 % malgré des investigations thérapeutiques complexes.

Ce travail est une étude rétrospective portant sur 15 cas de neuroblastome de haut risque traités au sein du service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital d'Enfant de Rabat sur une période de 1 an (de janvier 2020 à décembre 2020).

L'objectif de ce travail est d'étudier les aspects cliniques, radiologiques, histologiques, thérapeutiques et évolutifs du neuroblastome à haut risque traités par le protocole HR NBL-MA 2010 à travers notre série.

L'âge médian au moment du diagnostic est de 4 ans avec un sex ratio de 1,5. la principale localisation de la tumeur primitive était le siège abdominal. L'amplification de l'oncogène NMYC a été objectivé dans un seul cas alors que sa recherche n'a été faite que chez 4 cas.

Tous nos patients ont reçu le protocole HR-NBL-MA 2010 qui débute par une chimiothérapie néoadjuvante suivie par une chirurgie, une consolidation par chimiothérapie haute dose puis une autogreffe des CSH, suivie par une radiothérapie et enfin un contrôle de la maladie résiduelle par acide rétinoïque.

L'avenir est prometteur pour faire des progrès considérables dans notre compréhension et notre traitement du neuroblastome.

## *SUMMARY*

**Title :** High risk neuroblastoma: Year 2020

Experience of the Department of Hematology and Pediatric Oncology of Rabat.

**AUTHOR :** KABBAJ Meryem

**KEYWORDS :** High-risk neuroblastoma, child, high-dose chemotherapy, autograft, NMYC.

Neuroblastoma is the most common tumor in childhood. The high-risk form represents almost half of the cases of neuroblastoma with a long-term survival rate of less than 50% despite complex therapeutic investigations.

This work is a retrospective study of 15 cases of high-risk neuroblastoma treated in the Department of Hematology and Pediatric Oncology of the Children's Hospital of Rabat over a period of 1 year (from January 2020 to December 2020).

The objective of this work is to study the clinical, radiological, histological, therapeutic and evolutionary aspects of high-risk neuroblastoma treated by the HR NBL-MA 2010 protocol through our series.

The median age at diagnosis was 4 years with a sex ratio of 1.5. The main location of the primary tumor was the abdominal site. NMYC oncogene amplification was observed in only one case while its research was done in only 4 cases.

All our patients received the HR-NBL-MA 2010 protocol which starts with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery, consolidation with high dose chemotherapy and HSC autotransplantation, followed by radiotherapy and finally control of residual disease with retinoic acid.

The future is promising for making significant progress in our understanding and treatment of neuroblastoma.

## ملخص

**العنوان:** الورم الأرومي العصبي عالي الخطورة :عام 2020

خبرة في قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال بالرباط

**المؤلف:** كياج مريم

**الكلمات الرئيسية:** نيوروبلاستوما عالية المخاطر ، الطفل ، جرعة عالية من العلاج الكيميائي ، الطعم الذاتي ، نميك

الورم الأرومي العصبي هو أكثر أورام الطفولة شيوعا. يمثل الشكل عالي الخطورة ما يقرب من نصف حالات الأورام الأرومية العصبية بمعدل بقاء طويل الأمد أقل من 50 ٪. على الرغم من التحقيقات العلاجية المعقدة

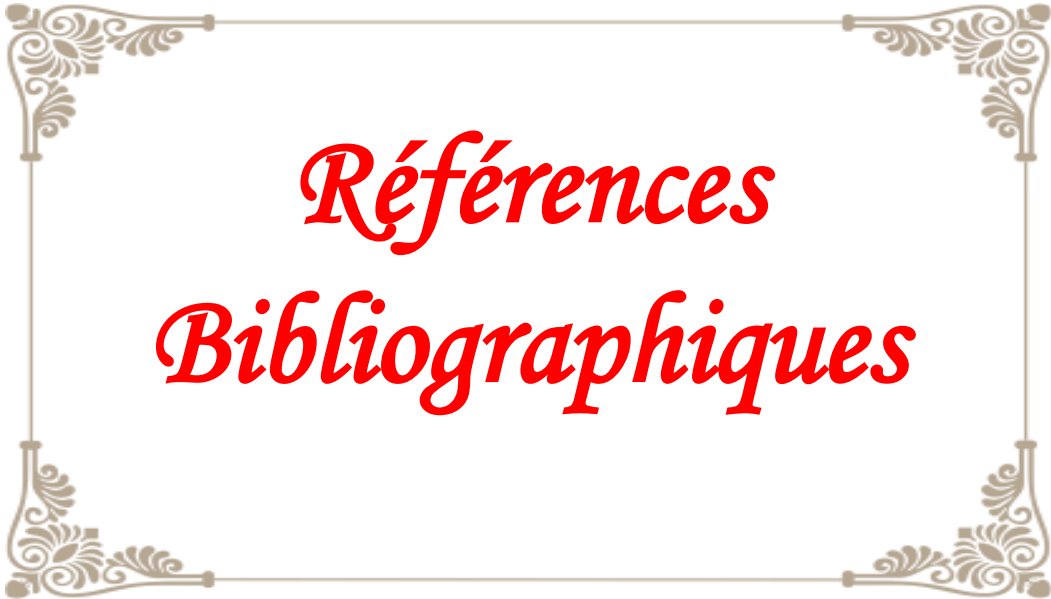
هذا العمل هو دراسة بأثر رجعي على 15 حالة ورم أرومي عصبي عالية الخطورة تم علاجها داخل قسم أمراض الدم والأورام للأطفال في مستشفى الرباط للأطفال على مدى فترة 1 سنة (من يناير 2020 إلى ديسمبر 2020)

الهدف من هذا العمل هو دراسة الجوانب السريرية والإشعاعية والنسجية والعلاجية والتطورية للورم الأرومي العصبي عالي الخطورة الذي يعالجه بروتوكول هر-نبل-ما 2010 من خلال سلسلتنا

متوسط العمر في وقت التشخيص هو 4 سنوات مع نسبة الجنس 1.5. كان التوطن الرئيسي للورم الرئيسي هو مقعد البطن. وكان تضخيم الجين الورمي نميك موضوعيا في حالة واحدة في حين أجريت أبحاثها في 4 حالات فقط

وقد تلقى جميع مرضانا بروتوكول هر-نبل-ما 2010 الذي يبدأ مع العلاج الكيميائي المساعد الجديد تليها الجراحة ، وتوحيد مع جرعة عالية من العلاج الكيميائي ثم طعم ذاتي من هسك ، تليها العلاج الإشعاعي وأخيرا السيطرة على المرض المتبقي من حمض الريتينويك

المستقبل مشرق لإحراز تقدم كبير في فهمنا وعلاجنا للورم الأرومي العصبي



*Références  
Bibliographiques*

- Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: **Neuroblastoma**. *Lancet* 2007, **369**(9579):2106-2120.
- M.M. Van Noesel, K. Hahlen, F.G. Hakvoort-Cammel, R.M. Egaler: Neuroblastoma 4S, heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer* 80 (1997), pp. 834–843.
- European Cooperative Studies (NB99) Adapted from “Hepatomegaly in Neuroblastoma Stage 4S: criteria for treatment,” Hsu et al *Med. Ped Oncol* (1996) 27; 521-52.
- Cohen MD, Auringer ST, Grosfeld JL, Galliani CA, Heerema NA .Multifocal primary neuroblastoma. *Pediatric radiol* 1993 ; 22 : 463-6.
- Dubois SG, Kalika Y, Lukens JN et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 181-9.
- Institut Gustave-Roussy, septembre 2004 - Le Neuroblastome, A.d’Andon; F.Pein; D.Valteau-Couanet.D.Couanet; O.Hartmann page3.
- Plantaz. D, Michon J, et al. : syndrome opsoclonus- myoclonus associé au neuroblastome non métastatique : Etude de la société Française d’oncologie pédiatrique. *Arch Pédiatr*; 2000, 7,621- 628. ***La prise en charge du neuroblastome médian chez l’enfant (à propos de 22 cas)*** 138
- Joshi VV, Cantor AB, Brodeur GM, Look AT, Schuster JJ, Altshuler G, et al.: Correlation between morphologic and other prognostic markers of neuroblastoma. A study of histologic grade, DNA index, N-Myc gene copy and lactic dehydrogenase in patients in The pediatric oncology group. *Cancer* 1993; 71: 3173-3181.

- Hann HL, Stahlhut MW, Evans AE: Serum ferritin as a prognostic Indicator in neuroblastoma: biological effects of isoferritins. In: AE Evans, GJ D'Angio, RC eds Seeger (Ed.) *Advances in neuroblastoma research. New York: AR Liss: 1985; 331-345.*
- Yoggeswaran G: Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res 1983 ; 38: 289-350.*
- M.D Cohen: International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol, 12 (1994), pp. 1991– 1993.*
- G.J Lonergan, C.M Schwab, E.S Suarez, C.L Carlson: Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma radiologic pathologic. *Correlation Radiographics, 22 (2002), pp. 911–934.*
- M.J Siegel, H Schwara, B.D Fletcher et al.: Staging of neuroblastoma at imaging. *Report of the radiology diagnostic oncology group Radiology, 223 (2002), pp. 168–175.*
- J.S Meyer, M.P Harty, Z. Khademian: Imaging of neuroblastoma and Wilms'tumor Magn Reson Imaging. *Clin N Am, 10 (2002), pp. 275– 302.*
- Bergeron MPB-VeC: Pédiatrie II Neuroblastome et Medulloblastome, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.
- T Hirata, H Tatara, Y Zaizen et al.: Role of ultrasound in managing neuroblastoma detected by mass screening: a proposed ultrasonography grading for children with neuroblastoma. *J Clin Ultrasound, 23 (1995), pp. 305–313.*
- W.E Berdon, C Ruzal-Shapiro, S.J Abramson, J Garvin: The diagnosis of abdominal neuroblastoma. *Relative roles of ultrasonography, CT, and MRI Urol Radiol, 14 (1992), pp. 252–262.*

- Haliloglu M, Hoffer F, Gronemeyer S, Rao B. Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 1999;29: 863-8.
- Cohen MD, Weetman R, Provisor A et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. *AJR* 1984; 143:
- Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL et al. Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 193-8.
- Beierwaltes WH: Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Med Pediatr Oncol* 1987;15: 163-9.
- 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.
- S Neuenschwander, L Ollivier, M Toubeau et al.: Local evaluation of abdominal neuroblastoma stage III and IV. Use of US, CT, and 123 I metaiodobenzylguanidine (MIBG). *Scintigraphy Annales de Radiologie*, 30 (1987), pp. 491–496.
- MPetjak, M.M Tiel-van Buul, C.R Staalman et al.: Diagnostic imaging in abdominal neuroblastoma. Is there a complementary role of MIBGscintigraphy and ultrasonography? *Eur J Pediatr*, 156 (1997), pp. 610– 615.
- N Lebtahi, F Gudinchet, M Nenadov-Beck et al.: Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRIJ Nucl. *Med.* 38 (1997), pp. 1389–1392.

