

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 18

LES FORMES SYNDROMIQUES
DU NEUROBLASTOME

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Salma EL GHORFI
Née le 19 Février 1989 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Neuroblastome – Syndromes – Métastases – Pepper – Hutchinson.

JURY

Mr. M. KHATTAB Professeur d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique	PRESIDENT
Mr. M. KISRA Professeur de Chirurgie Pédiatrique	RAPPORTEUR
Mr. H. ZERHOUNI Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique	} JUGES
Mr. R. OULAHYANE Professeur Agrégé de Chirurgie Pédiatrique	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima Cardiologie
Pr. BENSALIM Younes Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation – <u>Doyen de la FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – <u>Dir. du Centre National PV</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUHA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**

Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - <u>Directeur ERSM</u>
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrie
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – <u>Doyen Abulcassis</u>
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL
---------------------	-----

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie

Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

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

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie

(mise en disponibilité)

Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

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

Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie



PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie

Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSNGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





Dédicaces



A Mes très chers parents

*Je reviens à mes années d'études où vous ne cessiez
de m'apporter le soutien nécessaire, de m'offrir les conditions
adéquates pour réussir mon parcours, et de me faire ressentir
l'affection parentale.*

*Aucun merci ne saurait exprimer mon amour,
et ma forte reconnaissance!*

Vous faites certainement partie de ce travail!

Que Dieu vous protège!

A ma sœur Ilham et mon frère Khalil

*Merci d'avoir plus ou moins supporté ma mauvaise humeur
les jours de préparation. J'espère que vous trouverez
dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

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

A Soufiane, mon fiancé

*Pour ta tendresse, ta présence tout au long de ce parcours,
tes encouragements, ta foi en moi et ton amour
en toute circonstance.*

*Je te dédie ce travail en témoignage
de mes sentiments les plus profonds.*

A mes tantes et mes oncles,

En témoignage de ma grande affection.

*Je vous remercie pour votre soutien
vos encouragements et vos prières pour moi !*

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur et de santé.

A mes cousins et cousines μ

*En témoignage de mes sentiments et nos souvenirs partagés,
je vous dédie ce travail et vous souhaite beaucoup de bonheur*

A ma belle famille,

*En témoignage de l'affection que je vous porte, je vous dédie ce
travail et vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A feu mes grands-parents, mon oncle Abbass, ma Tante Najat,
Votre présence me manque. Que Dieu vous accorde sa miséricorde*

A mes amis

*Sarah, Mariyam, Linda, Imane, Safia, Mariam, Ismail,
Adam, Yousra, Sara, Manal, mes confidents,
qui ont toujours été présents pour moi.
Merci pour votre bonté, votre joie qui déteint sur moi,
votre gentillesse et toutes ces belles choses
qu'on a vécues ensemble...*

*A tous ceux à qui je pense
et que j'aurais omis de citer.*



Remerciements



A notre maître et Président de thèse

Monsieur le professeur KHATTAB Mohammed

Chef du service d'hématologie et d'oncologie pédiatrique

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.

Veillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.

*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur KISRA Mounir*

Professeur de chirurgie pédiatrique

*Pour vos propositions judicieuses, inhérentes
au choix du sujet de cette thèse. Pour les efforts inlassables
que vous avez déployés pour que ce travail soit élaboré
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes
vos qualités scientifiques et humaines.*

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

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur ZERHOUNI Hicham
Professeur agrégé en chirurgie pédiatrique

Nous sommes très honorés de vous avoir parmi ce jury de thèse.

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

Veillez croire à nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur OULAHYANE Rachid
Professeur agrégé en chirurgie pédiatrique

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 notre profond respect.



Liste des illustrations



LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	: Adénopathie.
CADO	: Cyclophosphamide_Adriamycine_Vincristine.
CARBO	: Carboplatine.
CIVD	: La coagulation intravasculaire disséminée.
CO	: Cyclophosphamide_Vincristine.
COG	: Children's Oncology Group.
CRH	: Compte rendu Histologique.
CRO	: Compte rendu opératoire.
CSH	: Cellules Souches Hématopoïétiques.
CVC	: Circulation veineuse controlaterale.
DOPA	: Dopamine.
EFS	: Survie sans évènement.
EFS	: Survie sans évènement.
EPO	: Erythropéitine.
GN	: Ganglioneurome.
GNB	: Ganglioneuroblastome.
HVA	: Acide homovanillique.
INPC	: International Neuroblastoma Pathology Classification.

INRC	: International Neuroblastoma Response Criteria.
INRGSS	: International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	: International Neuroblastoma Staging System.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LDH	: Lactate déshydrogénase.
MIBG	: Méta-iodo-benzyl-guanidine.
MKI	: Mitosis-Karyorrhexis Index / Index mitose-caryorrexie.
MR	: Mixed Response / Réponse mixte au traitement.
NB	: Neuroblastome.
NGF	: Neuronal growth factor.
OMI	: Oedèmes des membres inférieurs.
PDV	: perdue de vue.
SFOP	: Société Française d'Oncologie Pédiatrique.
TDM	: Tomdensitométrie.
VCI	: Veine cave inférieure.
VMA	: Acide vanylmandélique.
VP16	: EtoposideVP16.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formation de la crête neurale [2]

Figure 2 : Localisations anatomiques possibles d'un NB primitif et incidence relative [6]

Figure 3 : Syndrome de Pepper

Figure 4 : Syndrome de Hutchinson

Figure 5 : Radiographie thoracique : Neuroblastome de siège médiastinal postérieur rétrothoracique

Figure 6 : Syndrome de Pepper : Neuroblastome surrénalien gauche avec hépatomégalie métastatique

Figure 7 : TDM coupe transversale avec injection : Atteinte osseuse de la voûte crânienne avec extension endocrânienne, de la base du crâne et intraorbitaire bilatérale en rapport avec des localisations secondaires du neuroblastome

Figure 8 : fille, 17mois. Neuroblastome surrénalien gauche. Scanner avec injection i.v de produit de contraste

Figure 9 : IRM coupe frontale pondérée T1 sans injection

Figure 10 : Scintigraphie mIBG, incidence antéro-postérieure

Figure 11 : mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Fréquence des formes syndromiques du NB

Tableau II : Evolution globale des sept cas de NB avec syndrome de Pepper traités et suivis au C.H.O.P

Tableau III : Evolution globale des trois cas de NB avec syndrome de Hutchinson traités et suivis au C.H.O.P

Tableau IV : Tableau récapitulatif des observations des malades

Tableau V : Classification du NB en sous-types selon les différents critères de l'INPC

Tableau VI : Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les NB

Tableau VII : Classification de l'INSS

Tableau VIII : Classification pré-thérapeutique d'après « the INRG Task force report »

Tableau IX : Classification d'Evans

Tableau X-1 : Classification TNM

Tableau X-2 : Classification TNM post-chirurgicale

Tableau XI : Classification de « Pediatric oncology group »

Tableau XII : Classification INRC

Tableau XIII : Score de Philadelphie

Tableau XIV : Classification en fonction de critères cliniques et biologiques.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	7
NOTRE ETUDE	11
I-MATERIEL ET METHODE:	12
II- RESULTATS :	15
1-Epidemiologie.....	15
a-Fréquence	15
b- Age :.....	15
c- Sexe :.....	16
d-Pathologies associées :.....	16
e-Répartition socio-économique :.....	17
f-Origine géographique :.....	17
2-Clinique	17
a-Motif de consultation :.....	17
d-Moyens diagnostic :.....	19
3-Prise en charge thérapeutique :.....	21
A Syndrome de Pepper	21
A-1 La chirurgie :	21
A-2- La chimiothérapie initiale :.....	22
A-3- La chimiothérapie postopératoire :.....	23
A-4- La chimiothérapie palliative :	23
A-5-La radiothérapie postopératoire :	23
A-6-Résultats :.....	23

B-Syndrome de Hutchinson :	25
B-1- La chirurgie :	25
B-2- La chimiothérapie initiale :	25
B-3- La chimiothérapie palliative :	25
B-4- La radiothérapie postopératoire :	25
B-5- Résultats :	26
DISCUSSION :	30
I- EPIDEMIOLOGIE :	31
A.L'âge et le sexe :	31
B. Localisation et Fréquence :	31
II- DIAGNOSTIC :	33
A. Symptomatologie clinique :	33
B. Les données de l'examen paraclinique :	39
1- Marqueurs biologiques :	39
2- Apport de l'imagerie :	41
3- Apport de l'imagerie dans la surveillance :	52
4- Données anatomopathologiques :	53
5- Marqueurs génétiques et moléculaires :	57
III. MODALITES THERAPEUTIQUES:	59
A- La chimiothérapie :	59
B. Le traitement chirurgical :	62
C. Place de la vidéo-chirurgie :	65
D. Rôle de la radiothérapie :	66
E. L'immunothérapie :	68
F. Les agents maturations :	68

G. Traitements palliatifs :.....	69
H. Cas particulier: traitement du NB de stade IVs (Sd de Pepper):.....	69
IV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :	79
1. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome	81
2. Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome :.....	83
2.1 L'oncogène N-MYC :	83
2.2 Les cellules de Schwann :	83
2.3 L'hypoxie :.....	84
3. Traitements antiangiogéniques dans le Neuroblastome :	85
3.1. TNP-470 :	87
3.2. Thalidomide :.....	87
3.3. Endostatine :	88
3.4. Angiostatine :.....	90
3.5. Thrombospondine	90
3.6. Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (AvastinW).....	91
3.7. Inhibiteurs des récepteurs au VEGF :	93
3.8. Inhibiteurs de metalloprotéinases matricielles :.....	95
3.9. Les rétinoïdes:.....	96
3.10. Chimiothérapie métronomique :.....	96
3.11. Bisphosphonates :.....	97
4. Classifications pronostiques :.....	99
4.1 L'âge au diagnostic :.....	99
4.2 Classification INSS :.....	100
4.3 Classification INRG/INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging system):.....	101

4.4 Classification d'EVANS :	102
4.5 Classification TNM (de l'UICC) :	102
4.6 Classification de « pédiatrie oncology group » POG :	104
4.7 Classification INRC (International Neuroblastome Response Criteria) :	104
4.8 Score de Philadelphie (Pour les stades 4s) :	105
V. ETIOLOGIE [106
VI. APPORT DE LA GENETIQUE :	107
VII. SUIVI POST-THERAPEUTIQUE :	116
CONCLUSION	118
RESUMES	122
BIBLIOGRAPHIE	126



Introduction



Le neuroblastome (NB), encore appelé sympathoblastome est une tumeur maligne dérivée des cellules originaires des crêtes neurales. Elle peut, de ce fait, être retrouvée tout au long du système nerveux sympathique et dans la médullosurrénale.

Le neuroblastome est la troisième cause de tumeur chez l'enfant après les leucémies et les tumeurs du système nerveux central.

C'est Virchow qui décrit pour la première fois en 1864 un enfant présentant un NB abdominal auquel il donna le nom de « glioma ». Ce n'est qu'en 1910 que Wright démontra que la tumeur se développait aux dépens des sympathogonies, cellules dérivées de la crête neurale et fut le premier à proposer le nom de NB pour cette maladie maligne.

Les NB métastatiques de stade IV et IVs (où 'S' est utilisée pour spécial) se définissent selon Evans (1971) comme des stades avancés du NB.

Ainsi le NB de stade IV se définit par la présence d'une tumeur avec dissémination à distance dans le squelette, les parties molles, les organes ou les ganglions à distance.

Le NB de stade IVs se définit par une tumeur primitive de petite taille avec métastases limitées au foie, à la peau ou à la moelle osseuse (M.O) sans lésion osseuse radiologiquement décelable.

Les formes syndromiques du neuroblastome comprennent entre autres :

-Le syndrome de Pepper, qui appartient au stade IVs, est défini par l'envahissement métastatique du foie dans le cadre d'un neuroblastome principalement surrénalien.

Le syndrome de Pepper est une forme particulière des NB métastatiques chez le nourrisson et s'observe essentiellement durant les six premiers mois de vie. Il se manifeste cliniquement par une volumineuse hépatomégalie, le plus souvent, entraînant une distension abdominale rapidement progressive.

-Le syndrome de Hutchinson est défini par la présence de métastases orbitaires. Il s'agit soit d'une localisation osseuse orbitaire, soit d'une localisation hémotogène dans les tissus mous orbitaires sans atteinte osseuse contiguë.

Le tableau clinique du syndrome de Hutchinson est souvent brutal, associant une exophtalmie, des ecchymoses périorbitaires, et parfois un ptosis, en dehors d'un contexte traumatique. L'atteinte est bilatérale dans la moitié des cas, et est le plus souvent très évocatrice.

Pepper (1901) et Hutchinson (1907) décrivent leurs fameux syndromes, lesquels sont maintenant connus comme étant des comportements différents dans les NB métastatiques.

- **le syndrome oculo-cérébello-myoclonique** ou opso-myoclonies où le tableau clinique associe une ataxie à des mouvements involontaires myocloniques et des yeux, avec souvent présence de troubles cognitifs ainsi qu'un retard psychomoteur.

- Les NB du cou, souvent fixés, peuvent être pris pour des adénopathies. Quand la tumeur est bas située, elle est souvent la cause d'un **syndrome de Claude Bernard Horner** avec myosis, ptosis et énoptalmie.

- **le syndrome WDHA** (watery diarrhoea-hypokaliema-achlorhydria) est rare et habituellement dû à une tumeur neuroblastique hypersécrétant le vasoactive intestinal peptide (VIP).

-Syndromes rares associés:

On sait que le neuroblastome se développe chez les enfants atteints de troubles génétiques ayant trait à des affections qui touchent les cellules des crêtes neurales. Ces affections sont entre autres :

- **la Neurofibromatose de type 1** ou maladie de Von Recklinghausen
- **la maladie de Hirschsprung**
- **le syndrome d'Ondine**
- **le syndrome de Wiedemann-Beckwith**
- **le syndrome de Di-George**

Différemment des autres tumeurs solides, le NB est presque toujours métastatique au moment du diagnostic et comme pour d'autres tumeurs malignes il tend à avoir des sites métastatiques spécifiques.

Les métastases les plus communes sont:

- Ostéomédullaires (70,5%)
- Osseuses (56%),
- Ganglionnaires (31%),
- **Hépatiques (30%)** réalisant le syndrome de Pepper.
- **Orbitaires (18%)** réalisant le syndrome de Hutchinson.

A ce jour, il n'a pas été retrouvé de facteurs environnementaux ni d'exposition parentale susceptibles d'expliquer la survenue de la maladie. Le NB est le plus souvent sporadique avec seulement 1 à 2% d'antécédents familiaux remarquables.

Biologiquement, les cellules neuroblastiques possèdent l'équipement enzymatique nécessaire à la dégradation des catécholamines et produisent aussi dans la plupart des cas des métabolites qui, excrétés dans les urines, représentent des marqueurs précieux pour le diagnostic et la surveillance.

L'évolution à long terme des NB se caractérise par une grande hétérogénéité clinique. Certains NB, même à un stade métastatique, peuvent évoluer vers une régression puis une guérison spontanée, alors que d'autres évoluent défavorablement malgré l'intensité des thérapeutiques administrées.

Le pronostic du syndrome de Pepper est bon à long terme, avec une survie de 60 à 80% avec possibilité d'une régression spontanée dans les formes non invasives.

Le syndrome de Hutchinson quant à lui, est de pronostic intermédiaire s'il survient chez un nourrisson de moins d'un an et est de pronostic très défavorable au-delà de cet âge.

Pour les tumeurs métastatiques, la chirurgie est pratiquée secondairement, après l'obtention d'une régression des métastases par la chimiothérapie d'induction, et avant la consolidation par la chimiothérapie à hautes doses. Devant la présence d'un risque de complications, la chirurgie peut être reportée à après la consolidation.

Dans tous les cas, l'exérèse de la tumeur doit être la plus complète possible.

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

Le but de notre travail est d'insister sur le fait que tout neuroblastome diagnostiqué devrait faire rechercher une forme syndromique.



Rappel embryologique



Dès le 19^e jour du développement embryonnaire, l'ectoderme se transforme en tube neural primitif. Plus tard, des amas cellulaires se détachent du tube neural lorsqu'il se replie sur lui-même et représentent la future crête neurale (**Figure 1**). Ces cellules, dotées d'un grand potentiel migratoire, vont migrer vers de nombreux endroits du corps pour donner naissance au système nerveux périphérique, c'est-à-dire les neurones et les cellules gliales des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et sensoriel, ainsi qu'à certaines cellules non neuronales en périphérie du système nerveux telles que les cellules de Schwann [1,2].

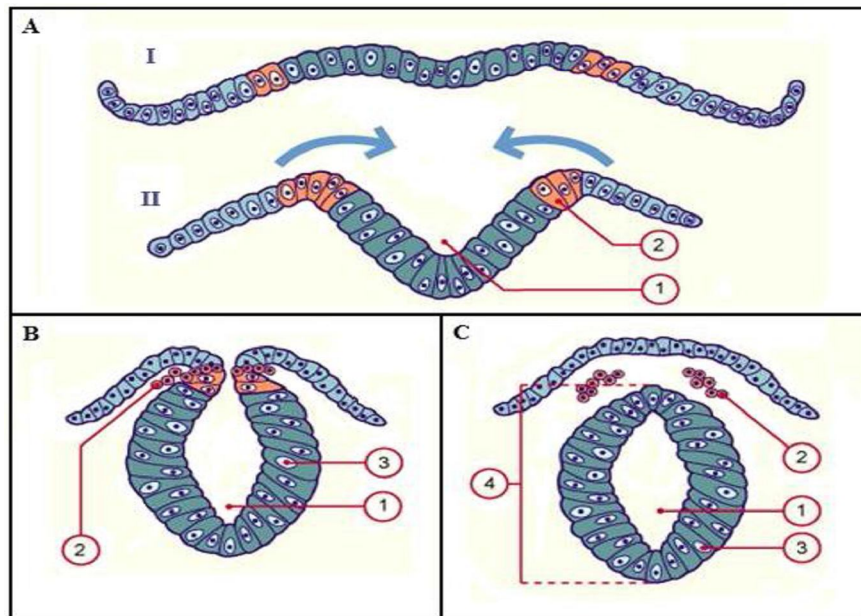


Figure 1. Formation de la crête neurale. [2] Lors du développement embryonnaire, la plaque neurale (AI) se replie sur elle-même (AII), les flèches en indiquent le sens. Il y a alors formation de la gouttière neurale (1) et les cellules orange (2), constituant les cellules de la crête neurale en devenir, commencent à se détacher (B, 2) du neuroépithélium (B, 3). La gouttière neurale devient alors le canal épendymaire (C, 1), alors que le tube neural est formé (C, 4) et que les cellules de la crête neurale sont prêtes à migrer (C, 2).

Les cellules de la crête neurale sont initialement des cellules souches pluripotentes, mais leur potentiel de différenciation se restreint avec le développement. Elles peuvent demeurer indifférenciées, elles sont alors appelées neuroblastes, ou se différencier en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann ; elles sont alors considérées matures [3,4]. Les cellules de la crête neurale peuvent subir une transformation maligne; il s'agit alors de tumeurs neuroblastiques, qui comprennent les tumeurs des ganglions du système nerveux sympathique et de la médullosurrénale. Certaines caractéristiques communes se retrouvent dans la famille des tumeurs neuroblastiques : la différenciation spontanée ou induite par thérapie des neuroblastes primitifs en éléments matures, la possibilité de régression spontanée et une vaste hétérogénéité des comportements clinique et pronostic.

Le neuroblastome (NB), tumeur maligne du système nerveux sympathique, est le membre le plus important de cette famille. Les tumeurs peuvent donc survenir tout au long du système nerveux (SN) sympathique, ce qui explique l'ancienne nomenclature du NB : le sympathoblastome. Toutefois, la plupart des tumeurs surviennent dans l'abdomen (65%), souvent dans la médullosurrénale (35%). Les autres vont se développer dans les ganglions sympathiques para spinaux à différents sites, incluant le cou (5%), le thorax (20%) et le pelvis (5%) (**Figure 2**) [3-5]. Des localisations inhabituelles telles le thymus, le poumon, le rein, le médiastin antérieur, l'estomac peuvent survenir.

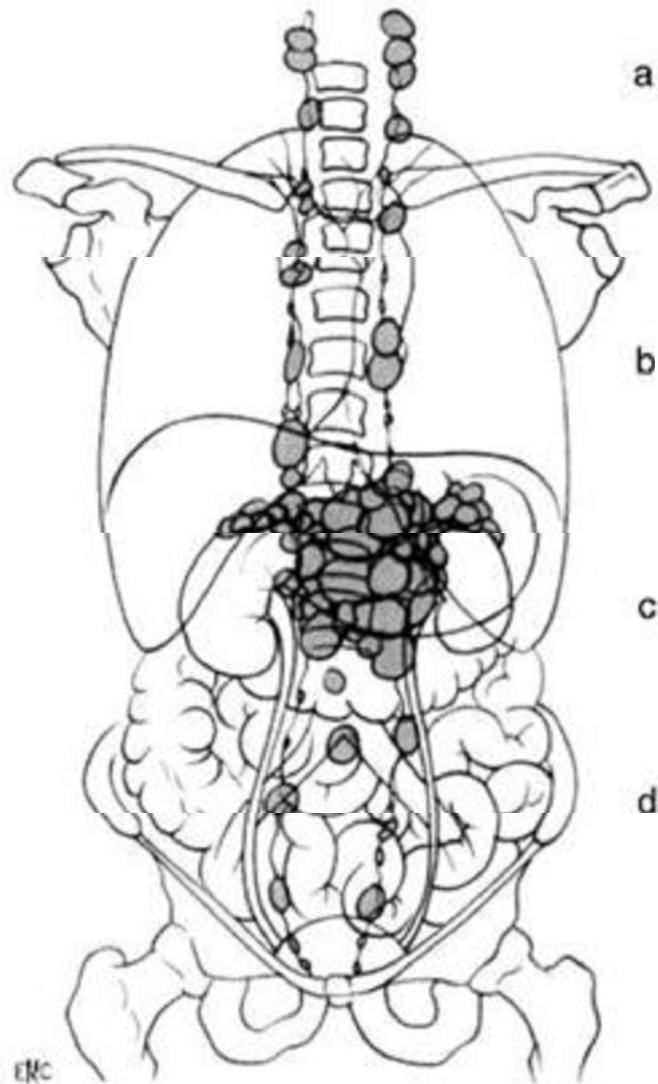


Figure 2. Localisations anatomiques possibles d'un NB primitif et incidence relative [6].

a. cervicale (5%) ; b. thoracique (20%) ; c. abdominale (60%); d. pelvienne (5%)



Notre étude



I-MATERIEL ET METHODE:

Les critères d'inclusion à notre étude sont les suivants :

- Enfant porteur d'une forme syndromique du neuroblastome suivi au C.H.O.P
- Année de diagnostic : 2004 à 2014 (10ans)
- Diagnostic basé sur :
 - *La biologie* (Dosage de l'acide vanylmandélique VMA
 - Dosage de l'acide Homovanilique H.V.A
 - Dosage de la dopamine).
 - *La cytologie* (Myélogramme essentiellement Cytoponction d'une masse ou d'un nodule cutané).
 - *L'histologie* (Biopsie Ostéomédullaires, biopsie ganglionnaire ou cutanée, résultat anatomopathologique de la résection tumorale par laparotomie ou thoracotomie).
- Bilan d'extension comprenant :
 - Cliché d'Abdomen sans préparation (A.S.P) et Radiographie pulmonaire.
 - Echographie abdominale, cervicale ou pelvienne.
 - Radiographie du squelette complétée si possible par la scintigraphie osseuse au Technétium (Tc) ou une scintigraphie à la MIBG
 - La tomodensitométrie (TDM)
 - L'IRM

➤ Prise en charge thérapeutique :

- Un traitement préopératoire est débuté 2 à 3 jours avant la chimiothérapie :

Le patient est mis sous hypouricémiants per os à raison de 10 à 15 mg/Kg/j durant 7 jours et sous boissons alcalines à raison de 31ml /m²/jour pendant 7 jours.

Les sites infectieux sont traités (caries dentaires, otites, angines, parasitoses,...) et l'hygiène bucco-dentaire est surveillée.

On administre habituellement à l'enfant, souvent porteur de parasites ou de germes :

- Des Nitro Imidazolés per os 25 à 40 mg/Kg/jour pendant 7 jours.
- Albendazole –per os- 0,4g en prise unique, renouvelé 15 jours plus tard.
- Triméthoprime- Sulfaméthoxazol –per os- 40mg/kg/jour pendant 7 jours

La prise en charge thérapeutique varie selon le stade (stade IV ou IVs) et l'âge (âge supérieur ou inférieur à 1 an).

Chez le nourrisson âgé de moins de 1 an, nous utilisons une chimiothérapie douce type CO, quelque soit le stade du NB.

- Les moyens de traitement :
 - Abstention thérapeutique
 - Chimiothérapie
 - chirurgie

- Radiothérapie
 - Les protocoles de chimiothérapie :
 - CADO
 - CO
 - Cyclophosphamide seul (CPM)
 - Modalités d'administration :

CADO :

Cyclophosphamide	300mg/m ²	de J1 à J5
Vincristine	1,5mg/m ²	à J1 et à J5
Doxorubicine	60mg/m ²	à J5

- 6 à 8 cures sont données avec un intervalle de 3 semaines entre chaque cure.

CO :

Cyclophosphamide	150mg/m ²	de J1 à J5
Vincristine	1,5mg/m ²	à J1

CPM :

10mg/kg/jour une semaine sur deux

Traitement administré en ambulatoire et donné aussi longtemps qu'il est efficace et bien supporté.

→ Evolution-Suivi :

Après une durée d'hospitalisation variable, l'enfant est revu par la suite soit en consultation externe 1 fois tous les mois (sauf en cas de complications), soit à l'hôpital de jour où il séjourne quelques heures au cours desquelles est pratiqué un bilan nécessaire au traitement et à la surveillance du traitement.

II- RESULTATS :

1-Epidemiologie

a-Fréquence

300 cas de NBL sont enregistrés au C.H.O.P parmi les cancers de l'enfant recensés durant 10 années entre 2004 et 2014 dans le service.

Parmi ces 300 NB, 14 rentrent dans le cadre d'un syndrome (Pepper, Hutchinson) constituant 4,66% des NB au moment du diagnostic

Cependant sur ces 14 cas de formes syndromiques du NB, nous n'avons retrouvé que 10 dossiers qui se répartissent en 7 syndromes de Pepper et 3 syndromes de Hutchinson

Tableau I : Fréquence des formes syndromiques du NB

	<i>Nombre de cas</i>
<i>Sd de Pepper</i>	11
<i>Sd de Hutchinson</i>	03
<i>NB tout stade confondu</i>	300

La fréquence du syndrome de Pepper est de 3,66% de l'ensemble des NB

La fréquence du syndrome de Hutchinson est de 1% de l'ensemble des NB

b- Age :

-Extrêmes : 2mois à 5ans.

-Pour le syndrome de Pepper : 2mois à 1an :

4cas/7 \geq 6mois

3cas/7 $<$ 6mois

-Pour le syndrome de Hutchinson : 20mois à 5ans :

Tous les cas (au nombre de 3) > 1an

- Le syndrome de Pepper atteint préférentiellement le nourrisson âgé de moins de un an.
- Le syndrome de Hutchinson atteint préférentiellement l'enfant âgé de plus d'un an.

c- Sexe :

- 6 filles
- 4 garçons
- soit un sexe ratio = 1,5 avec une légère prédominance d'enfants de sexe féminin
- La répartition selon de syndrome est comme suit :
 - 3cas/7 des syndromes de Pepper sont de sexe féminin
 - 4 cas/7 sont de sexe masculin.
 - 3cas/3 des syndromes de Hutchison sont de sexe féminin.

d-Pathologies associées :

- 1 cas de Hutchinson associé à un antécédent de néoplasie familiale.
- 1 cas de Hutchinson avec notion de consanguinité parentale 1er degré.
- 1 cas de Pepper associé à un antécédent d'hospitalisation pour crise convulsive.
- 1 cas de Pepper avec notion de toxémie gravidique durant la grossesse.
- -1 cas avec découverte fortuite d'un kyste hydatique du foie.

e-Répartition socio-économique :

100% de nos patients sont indigents (soit 10cas).

f-Origine géographique :

8 cas/10 proviennent du nord du pays

2 cas/10 proviennent de l'oriental

NB : les patients originaires du Sud sont pris en charge par le centre hospitalier universitaire de Casablanca.

La répartition selon les régions est comme suit :

- 2 cas proviennent de la région Tanger-Tétouane
- 2 cas proviennent de la région Taza Al-Hoceima-Taounat
- 2 cas proviennent de l'oriental
- 1 cas provient de Rabat
- 1 cas de la région Meknès-Tafilalet

2-Clinique

a-Motif de consultation :

➤ *Pour le syndrome de Pepper :*

- 3 cas : masse abdominale
- 2 cas : syndrome de compression
- 1 cas : de ballonnement abdominal
- 1 cas : de découverte fortuite

➤ *Pour le syndrome de Hutchinson:*

- 1 cas : exophtalmie bilatérale + hématomes palpébraux
- 1 cas : douleurs osseuses avec boiterie
- 1 cas : ballonnement abdominal
- A leur admission dans le service 7cas/10 présentent une anémie.

➤ *Le motif de consultation le plus fréquent est la masse abdominale*

b- Les autres signes non spécifiques:

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

- Altération de l'état général
- Douleurs abdominales
- Perte ou stagnation du poids

c- Localisation tumorale primitive :

- Pour le syndrome de Hutchinson :
 - *pour 2 cas : surrénale gauche
 - *pour 1 cas : médian lombo-sacré (abdomino-pelvienne)
- Pour le syndrome de Pepper :
 - *pour 2 cas : surrénale gauche
 - *pour 2 cas : surrénale droite
 - *pour 2 cas : surrénalienne bilatérale
 - *pour 1 cas : neuroblastome médian

La localisation préférentielle de la tumeur primitive est abdominale.

d-Moyens diagnostique :

→ La radiologie :

❖ Radiographie thoracique face et profil :

Dans notre série tous nos malades ont bénéficié d'une radiographie thoracique, et nous avons constaté chez un seul cas de NB médian un aspect élargi du médiastin avec léger envahissement du cul de sac droit.

❖ Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez tous nos malades. L'aspect échographique était souvent celui d'une masse tissulaire mal limitée échogène et hétérogène solide avec des calcifications. Le foie paraissait hétérogène truffé de nodules hypoéchogènes ou échogènes.

Chez un cas : découverte fortuite d'un kyste hydatique type II.

❖ La tomодensitométrie (TDM):

La TDM abdominale a été réalisée chez tous nos malades, elle a mis en évidence l'existence d'un syndrome de Pepper dans 7 cas, une extension aux ganglions dans 4 cas.

La TDM cérébrale a été réalisée chez les 3 cas de syndrome de Hutchinson, elle a mis en évidence des processus de la voûte du crâne et des parois orbitaires dans 2 cas et des lésions mandibulaires et maxillaires bilatérales dans un seul cas.

❖ **L'IRM**

Dans notre série, l'IRM (hépatique) a été réalisée seulement chez 1 patient. Elle a objectivé une hépatomégalie importante siège de nodules épars bien limités avec réduction du calibre de l'aorte de près de 50%.

❖ **La scintigraphie:**

- 2 patients ont bénéficié de scintigraphies osseuses à la HMDP-TC99m qui n'ont pas montré de signes en faveur d'une localisation osseuse secondaire.
- 1 patient a bénéficié d'une scintigraphie MIBG qui n'a pas pu confirmer ou infirmer l'atteinte surrénalienne en raison d'une importante activité hépatique.

→ La biologie :

Le dosage des catécholamines n'a pu être réalisé que chez 5 de nos malades. L'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanylmandélique (VMA) se sont révélés élevés chez 4 malades et normaux chez 1.

La lactico déshydrogénase (LDH) a été dosée chez 4 malades, et s'est révélée élevée dans 3 cas/4.

→ La cytologie :

- Par étude de myélogramme chez 5 enfants qui sont revenus normaux chez 4 enfants et en faveur de métastases médullaires sur le frottis chez 1 enfant
- Par cytoponction d'un nodule du cuir chevelu chez 1 enfant
- Par cytoponction d'un nodule cutané chez 1 enfant

→ Histologie :

Par résection tumorale par laparotomie chez 2 enfants

Par biopsie ganglionnaire chez 2 enfants

Par biopsie hépatique chez 2 enfants

On a trouvé les types anatomopathologiques suivants :

1. NB. Différencié : 1 cas
2. NB. Moyennement différencié : 1 cas
3. NB peu différencié: 1 cas

3-Prise en charge thérapeutique :

Nous séparons l'étude des NB avec syndrome de Pepper des NB avec syndrome de Hutchinson

A→Syndrome de Pepper

A-1 La chirurgie :

La chirurgie n'a été possible que chez 3 de nos malades, elle était une chirurgie d'exérèse pour 2 malades : complète pour 1 cas et incomplète chez 1 cas. Pour un malade, le caractère inopérable de la tumeur s'est révélé durant l'intervention, une simple biopsie a été réalisée.

Les 3 malades ont été opérés après une chimiothérapie néo-adjuvante pour réduire le volume tumoral.

Il ya trois phases de la procédure :

- Affichage des vaisseaux,
- leur libération
- et l'enlèvement de la tumeur.

La première phase consiste à afficher une partie de la paroi de chacun des récipients qui traverse la tumeur, en continuité. Les récipients sont ensuite dégagés de manière circonférentielle et mobilisés à partir de la tumeur, après la tumeur peut être enlevée.

A-2- La chimiothérapie initiale :

La chimiothérapie initiale a été administrée chez tous nos malades.

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

1^e malade : 5 cures CO puis 1 cure CADO

2^e malade : 3 cures CO puis 2 cycles CADO - VP16-CARBO

3^e malade : 5 cures CO puis 4 cures CADO seul

4^e malade : 3 cures CO puis 2 cycles CADO - VP16-CARBO puis CPM

5^e malade : 4cycles CADO – VP16-CARBO

6^e malade : 4 cures CO

7^e malade : 2 cures CO

A-3- La chimiothérapie postopératoire :

Elle a été nécessaire chez 2 malades :

- CADO-VP16-CISPLATINE chez 2 patients.

A-4- La chimiothérapie palliative :

Le recours à une chimiothérapie palliative utilisant l'Endoxan per os :

10mg/j 1 semaine/2, a été indiqué d'emblée chez 1 patient et secondairement chez 2 patients

A-5-La radiothérapie postopératoire :

Le recours à la radiothérapie post opératoire n'a été nécessaire chez aucun patient.

A-6-Résultats :

7 cas de NB avec syndrome de Pepper ont été enregistrés dans notre étude

Parmi eux :

- 4 cas ont d'abord été mis sous CO puis enchainé sous CADO
- 1 cas a été mis sous CADO
- 2 cas ont été mis sous CO

Les complications liées au traitement se résument à 1 cas de neutropénie fébrile avec détresse respiratoire sous CO, 1 cas de neutropénie fébrile avec foyer pulmonaire sous CADO et un cas de neutropénie fébrile avec déshydratation sous CADO.

Tableau II : Evolution globale des 7 cas de NB avec Syndrom de Pepper traités et suivis au C.H.O.P.

	Traitement	toxicité	Réponse obtenue	Evolution globale
Houda	CO puis CADO	Infection (CADO)	Mauvaise réponse sous CO amélioration partielle sous CADO	Décédée à l'hôpital après 1 mois de la cure CADO
Rayane	CO puis CADO	-----	Mauvaise réponse sous CO. Amélioration complète sous CADO	Toujours en vie après 3ans du traitement
mohamed	CO	Infection	Aucune	Décédé à l'hôpital
Meryem	CO puis CADO puis CPM	-----	Amélioration partielle sous CO. Amélioration partielle sous CADO puis traitement palliatif	Toujours en vie après 18mois du traitement
Hassan	CO puis CADO	-----	Mauvaise réponse voire progression sous CO. Amélioration complète sous CADO	Toujours en vie après 8 ans du traitement
Lina	CO puis tumorectomie puis CADO	-----	Résistant au CO ; Amélioration complète après chirurgie + CADO	Toujours en vie après 9 ans du traitement
Youssef	CADO puis tumorectomie	Neutropénie fébrile avec déshydratation	Amélioration partielle sous CADO, amélioration complète après chirurgie	Toujours en vie après 3 ans du traitement

Les réponses au traitement obtenues chez les 7 nourrissons porteurs de NB avec un syndrome de Pepper se répartissent en 1 cas où il n'y a pas eu d'amélioration, 2 cas d'amélioration partielle et 4 cas d'amélioration complète.

5 patients sont toujours suivis, deux patients sont décédés pendant leurs traitements.

B-Syndrome de Hutchinson :

B-1- La chirurgie :

La chirurgie n'a été possible chez aucun de nos patients atteints du syndrome de Hutchinson

B-2- La chimiothérapie initiale :

1^e malade : 1 cycle CADOm – VP16-CARBO puis 1 cycle CADOm – VP16-CDDP (par manque de CARBO)

2^e malade : 1 cycle CADOm-VP16-CARBO puis 2cures VP16-CDDP

B-3- La chimiothérapie palliative :

Le recours à une chimiothérapie palliative utilisant l'Endoxan per os :

10mg/j 1 semaine/2, a été indiquée d'emblée chez 1 malade.

B-4- La radiothérapie postopératoire :

Le recours à la radiothérapie n'a été indiqué chez aucun patient.

B-5- Résultats

3 cas de NB avec syndrome de Hutchinson ont été enregistrés dans notre étude

Parmi eux :

- 1 cas a d'abord été mis sous CADO :
- 1 cas a été mis sous CADO puis CPM
- 1 cas a été mis d'emblée sous traitement palliatif : CPM

Les complications liées au traitement se résument à 1 cas de neutropénie fébrile avec détresse respiratoire sous CO 1 cas de neutropénie fébrile avec foyer pulmonaire sous CADO

Tableau III : Evolution globale des 3 cas de NB avec syndrome de Hutchinson traités et suivis au CHOP

	traitement	toxicité	Réponse obtenue	Evolution globale
RANIA	CPM puis CADO puis CPM	Toux avec gêne respiratoire sous CPM	Amélioration incomplète sous CADO	Reprise évolutive à 7 mois du traitement → mise sous palliatif(CPM). Décédée.
GHOFRANE	CPM puis CADO puis CPM	Neutropénie sous CADO	Absence d'amélioration sous CADO	Reprise évolutive sous CPM → mise sous CADO : pas d'amélioration de la masse orbitaire → Reprise CPM : pas d'amélioration. Adressée à BOUARFA pour suivi du traitement palliatif. Décédée.
YASMINE	Palliatif d'emblée : CPM	-----	Amélioration incomplète	Amélioration exophtalmie mais apparition de nouveaux nodules du cuir chevelu. suivie pendant 3mois puis perdue de vue.

Les réponses au traitement obtenues chez les 3 enfants porteurs de NB avec un syndrome de Hutchinson se répartissent en 1 cas d'amélioration incomplète et 2 cas où il n'y a pas eu d'amélioration.

2 cas sont décédés après qu'ils aient été mis sous traitement palliatif et un cas a été perdu de vue.

4. Tableau IV : Tableau recapitulatif des observations des malades :

Patient	Age	Sexe	Origine	Localisation	Histologie	Traitement	Evolution
Rania	5ans	F	Azrou	NB surrenalien gauche avec métastases orbitaire, osseuse et médullaire		<u>Chimiothérapie</u> : 2jours de CPM puis 2 cycles de CADO VP16-CARBO-CISPLATINE puis CPM	Amélioration incomplète sous CADO. Reprise évolutive à 7 mois du traitement → mise sous palliatif(CPM). Décédée après 3semaines de traitement palliatif
Ghofrane	3ans	F	Bouarfa	NB médian lombosacré métastatique à l'os et à l'orbite		<u>Chimiothérapie</u> : CPM puis 2 cycles CADO VP16-CARBO-CISPLATINE puis CPM	Reprise évolutive sous CPM → mise sous CADO : pas d'amélioration de la masse orbitaire → Reprise CPM : pas d'amélioration. Décédée après 6semaines de traitement palliatif.
Yasmine	20mois	F	Ouezzane	NB surrenalien gauche multimétastatique (os, ganglions, foie, orbite)		<u>Chimiothérapie</u> : CPM	Amélioration exophthalmie mais apparition de nouveaux nodules du cuir chevelu. Suivie pendant 3mois puis perdue de vue
Houda	8mois	F	Houceima	NB surrenalien droit avec syndrome de Pepper		<u>Chimiothérapie</u> : 5 cures CO puis 1 cure CADI VP16-CISPLAT	Mauvaise réponse sous CO amélioration partielle sous CADO. Décédée 1 mois après cure CADO
Rayane	4mois	M	Tetouane	NB surrenalien gauche avec syndrome de Pepper		<u>Chimiothérapie</u> : 3CO puis 2 CADO VP16-CARBO	Mauvaise réponse sous CO. Amélioration complète sous CADO

Mohamed	2mois	M	Azrou	NB surrénalien bilatéral avec syndrome de Pepper		<u>Chimiothérapie</u> : CPM	Pas d'amélioration. Décédé en cours de traitement
Meryem	1 an	F	Oujda	NB médian avec syndrome de Pepper		<u>Chimiothérapie préopératoire</u> : 5 CO puis 4CADO VP16-CISPLAT <u>chirurgie</u> : exérèse impossible, simple biopsie réalisée <u>chimiothérapie post opératoire</u> 3cycles CADO VP16-CISPLAT	Amélioration partielle sous CO. Amélioration partielle sous CADO puis traitement palliatif. Toujours en vie après 18 mois du traitement
Hassan	6 mois	M	Guercif	NB surrénalien bilatéral multi métastatique avec syndrome de Pepper + métastase à l'orbite, paroi abdominale, front, région inguinale et moelle osseuse		<u>Chimiothérapie</u> : 3 cures CO puis 2 cycles CADO-VP16-CARBO PUIS CPM	Mauvaise réponse voire progression sous CO. Amélioration complète sous CADO. Toujours en vie après 8 ans de traitement
Lina	6 mois	F	Tanger	NB surrénalien gauche avec syndrome de Pepper et compression des cavités excrétrices		<u>Chimiothérapie initiale</u> : 3 cures CO <u>Chirurgie</u> : Tumorectomie complète <u>chimiothérapie post opératoire</u> : 2 cures CADO VP16-CISPLAT	Résistant au CO ; Amélioration complète après chirurgie + CADO. Toujours en vie après 9ans du traitement
Youssef	2 mois	M	Rabat	NB surrénalien droit avec syndrome de Pepper		<u>Chimiothérapie</u> : 4 cures CADO VP16-CARBO <u>Chirurgie</u> : Surrénalectomie avec résidu NB estimé à 20%	Amélioration partielle sous CADO, amélioration complète après chirurgie. Toujours en vie après 3 ans du traitement



Discussion



I- EPIDEMIOLOGIE

A.L'âge et le sexe :

L'âge moyen des malades au moment du diagnostic du neuroblastome, toute localisation comprise, est de deux ans. Il survient dans 90 % des cas avant l'âge de 5 ans et dans 30 % des cas avant l'âge d'un an [7].

Le neuroblastome est la tumeur maligne la plus fréquente chez le nourrisson de moins d'un an. Il représente environ 10% de l'ensemble des tumeurs pédiatriques [8].

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

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

On note une légère prédominance féminine chez nos patients avec un sexe ratio de 1,5, alors que plusieurs publications font état d'atteinte égale chez les deux sexes.

B. Localisation et Fréquence :

La tumeur primitive est issue des crêtes neurales, sa topographie est donc dépendante de ses dérivés ; la médullosurrénale, le système nerveux sympathique péri-artériel, expliquant la topographie des NB cervicaux (espace rétro-stylien, ganglion stellaire), des NB abdominaux médians (ganglion semilunaire, rameaux péri-artériels, organe de Zuckerkandl [9]) et des NB pelviens latéraux (artères iliaques) ; et le système nerveux sympathique pararachidien et présacré, expliquant la topographie des NB cervicaux, thoraciques, lombaires et pelviens médians.

Ainsi, le site primaire de la tumeur est abdominal dans 60 % des cas, notamment surrénalien dans 32 %. Les autres sites sont thoraciques (15 %), pelviens (5 %), cervicaux (5 %), exceptionnellement encéphaliques (1 %). La tumeur primitive est rarement multifocale [10]. Dans certains cas de NB disséminés, la tumeur primitive peut ne pas être retrouvée [11].

Dans notre série, le syndrome de Pepper représente 3,6% de l'ensemble des neuroblastomes alors que le syndrome de Hutchinson représente 0,3% de l'ensemble des neuroblastomes. Ainsi, les formes syndromiques du neuroblastome représentent 4,6% de l'ensemble des neuroblastomes dans notre série.

II- DIAGNOSTIC

A. Symptomatology clinique :

La symptomatology clinique du NB est variable et l'on retrouve les symptômes en rapport avec la masse tumorale et ceux en rapport avec les localisations secondaires métastatiques.

➤ Symptômes en rapport avec la tumeur primitive :

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

Au niveau cervical et thoracique haut, le symptôme d'appel peut être un syndrome de Claude-Bernard Horner avec myosis, ptosis et enophtalmie.

Les tumeurs thoraciques sont fréquemment découvertes sur une radiographie standard motivée par une symptomatology respiratoire banale.

Une compression médullaire peut révéler l'extension intrarachidienne en « sablier » de la tumeur. Plus fréquemment associée aux tumeurs thoraciques, cette extension doit être cependant recherchée systématiquement devant l'existence d'une tumeur pararachidienne. La localisation thoracique est plus fréquente avant l'âge de 1 an (19%). Les signes cliniques sont parfois difficiles à identifier avant l'âge de l'acquisition de la marche et de la propreté. Les tumeurs pelviennes peuvent être révélées par des troubles urinaires ou sphinctériens. [12]

➤ **Signes cliniques liés aux métastases :**

Dans le cas du **syndrome de Pepper** ou neuroblastome de stade 4S, les nodules sous-cutanés peuvent constituer des signes d'appels surtout dans la période néonatale [13] quoique dans notre série, les quelques localisations métastatiques cutanées ont été retrouvées à une période plus tardive.

Le Syndrome de Pepper se distingue par 2 formes cliniques :

- La forme grave d'emblée que nous avons retrouvé chez un seul patient parmi nos cas cliniques mais est estimée entre 50 et 80% des formes selon les séries, avec risques de troubles respiratoires, cardiaques, rénaux.
- La forme simple se caractérise par la présence d'une hépatomégalie peu ou pas compressive et un état général satisfaisant. [14][15].

Des études menées à Toronto (en 1991) et en Italie (en 1992) ont démontré la gravité particulière des formes hépatiques survenant avant l'âge de 2 mois. [16]



Figure 3: syndrome de Pepper (retirée de D. Plantaz)

Le neuroblastome est métastatique dans 70 % des cas au moment du diagnostic. Son ostéophilie et sa lymphophilie expliquent la fréquence des métastases dont l'atteinte hépatique (30 %) réalisant chez l'enfant de moins d'un an le syndrome de Pepper [168].

Même en période prénatale le NB peut se manifester lors de la grossesse par un hydramnios ou par une anasarque fœto-placentaire et le diagnostic de NB est porté en prénatal grâce à l'échographie. [17][18]

Dans les stades très avancés il peut y avoir un **syndrome de Hutchinson** qui correspond à des hématomes péri-orbitaires qui ne doivent pas conduire au diagnostic de maltraitance. Ces hématomes sont parfois accompagnés d'une exophtalmie.



Figure 4: syndrome de Hutchinson

(Centre d'hématologie et d'oncologie pédiatrique) à l'H.E.R (Hôpital d'enfants de Rabat)

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

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

Un envahissement ostéomédullaire peut entraîner une anémie, une leucopénie, une thrombopénie d'où la fatigue, les infections à répétition et un syndrome hémorragique.

➤ **Symptômes en rapport avec les Syndromes associés :**

Un syndrome paranéoplasique rare est *l'opsoclonus /myoclonus*, où le tableau clinique associe une ataxie à des mouvements involontaires myocloniques et des yeux, avec souvent présence de troubles cognitifs ainsi qu'un retard psychomoteur. Le neuroblastome est alors le plus souvent thoracique.

Ce syndrome, parfois sensible aux corticoïdes, peut précéder de plusieurs mois la découverte du neuroblastome puis régresser lentement après l'ablation tumorale. Dans certains cas le retard mental persiste malgré l'ablation tumorale.

- **le syndrome WDHA** (watery diarrhoea-hypokaliema-achlorhydria) ou *syndrome de Kerner-Morisson* : Exceptionnel, Il se traduit par des diarrhées prolongées, avec une déshydratation et des pertes en potassium dues à la sécrétion du *vasoactive intestinal peptide* (VIP) par la tumeur.

- **Le syndrome d'Horner** : Un trouble neurologique lié à la compression du ganglion cervical sympathique par la tumeur, il se manifeste par un ptosis homolatéral, myosis ou encore une incapacité à transpirer du côté affecté du visage.

***la Neurofibromatose de type 1 : ou maladie de Von Recklinghausen** est une maladie héréditaire qui se transmet lorsqu'un seul des deux parents est atteint et qui se manifeste quasi totalement à l'âge de 5 ans. Près de la moitié des patients sont des cas isolés, survenant sans qu'aucun des parents ne soient atteints. L'expression est très variable, même au sein d'une même famille. Le nombre de personnes touchées est de 1/3000 à 1/4000 individus. La maladie se manifeste par des taches sur la peau, des nodules sous la peau, sur l'iris, au niveau osseux, des tumeurs des voies optiques...

***la maladie de Hirschsprung** : l'une des plus fréquentes malformations du tube digestif (1/5000 naissances) résultant de l'absence de cellules assurant l'innervation des couches musculaires de l'intestin terminal. Ceci est responsable d'une occlusion intestinale basse ou d'une constipation opiniâtre.

***le syndrome d'Ondine** : anomalie de la réponse de la respiration à la baisse du taux d'oxygène et à l'augmentation du taux de dioxyde de carbone dans le sang. Ceci entraîne des épisodes de manque d'alimentation des tissus en oxygène et met en jeu le processus vital dès la naissance.

***le syndrome de Wiedemann-Beckwith** qui est un syndrome génétique caractérisé par une croissance excessive, une prédisposition tumorale et des malformations congénitales.

***le syndrome de Di-George :** syndrome associant différentes malformations chez le nouveau-né: une faible taille du thymus et des parathyroïdes, une malformation cardiaque et une forme du visage anormale et des troubles de l'apprentissage.

-Une hypertension artérielle avec accès de pâleur et sueurs témoigne le plus souvent de la compression d'une artère rénale plutôt que de la sécrétion intense de catécholamines. Ce symptôme nécessite une surveillance attentive en cas de tumeur abdominale et ce, d'autant plus que les enfants sont petits.

Dans notre série, on a retrouvé une Hypertension artérielle chez une patiente avec un syndrome de Pepper sur NBL médian envahissant les deux reins.

B. Les données de l'examen paraclinique

1- Marqueurs biologiques

➤ *Les catécholamines urinaires :*

Le dosage des catécholamines urinaires, réalisé depuis les années 80 [7], est indispensable au diagnostic des neuroblastomes.

L'analyse des catécholamines urinaires se fait par la chromatographie liquide à haute performance (CHLP) et les valeurs doivent être rapportées à la créatinine urinaire. Le prélèvement doit être réalisé, sur des urines de 24h, recueillies sur tube EDTA disodique à 10%.

Le dosage des catécholamines donne des indications pronostiques : La valeur est d'autant plus élevée que la masse tumorale est importante (les stades 4 et 4S d'INSS).

Lors du suivi thérapeutique, la persistance d'une excrétion élevée d'un ou de plusieurs métabolites des catécholamines est de mauvais pronostic, en revanche, une normalisation des catécholamines urinaires ne signifie pas toujours une rémission : il ne s'agit pas d'un élément utile au suivi de l'évolution. Le rapport urinaire initial VMA/HVA qui, s'il est supérieur ou égal à 15, est associé à un meilleur pronostic.

Dans notre série, La non réalisation de cet examen chez certains de nos malades est dû au niveau socioéconomique modeste de leurs familles, à l'absence d'une couverture médicale ainsi que la difficulté du recueil des urines dans d'autres cas.

➤ ***LDH (lactase déshydrogénase) :***

C'est un examen qui sert surtout à la surveillance au cours du traitement par dosages répétés ; Il a aussi un grand intérêt pronostique.

Certains auteurs ont établi une corrélation entre l'augmentation des LDH et d'autres facteurs péjoratifs (ploïdie, N-MYC). Ainsi, dans l'étude récente du Pediatric Oncology Group (POG), les enfants porteurs d'un neuroblastome avec un dosage de LDH élevé ont une probabilité de survie à 20% alors que chez les autres elle est à 80 % [19].

Seulement quatre de nos patients ont pu bénéficier de ce dosage. Il est donc nécessaire de prêter plus d'intérêt à cette exploration dont l'utilité a été déjà prouvée.

➤ ***Ferritine :***

Dans certaines situations tumorales, on voit des taux circulants élevés notamment dans le neuroblastome [20]. Cette élévation est étroitement liée au pronostic. Dans plus de la moitié des stades 3 et 4 de la classification INSS, la ferritine est augmentée au diagnostic alors que ce n'est pas le cas chez les enfants ayant un syndrome de Pepper (stade 4S).

➤ ***Vasoactive Intestinal polypeptide (VIP) :***

Le VIP est un polypeptide de la famille des sécrétines qui est responsable des troubles diarrhéiques sévères constatés chez 2% des neuroblastomes.

➤ ***Gangliosides :***

Ce sont des glycopeptides membranaires existants dans certaines cellules cancéreuses [21] Leur détection dans le neuroblastome peut avoir un intérêt pronostique et thérapeutique avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux anti-GD2 [22].

2- Apport de l'imagerie :

➔ ***La radiologie conventionnelle***

➤ **La radio du thorax :**

Elle est le premier examen à réaliser en cas de signe d'appel thoracique.

L'analyse sémiologique, en présence d'un élargissement médiastinal, permet de rechercher des microcalcifications et de localiser la masse dans le médiastin postérieur. Ce cliché montre parfois, en cas de NB abdominal étendu à l'espace inframédiastinal postérieur, le déplacement d'une ligne paramédiastinale (**syndrome de l'iceberg**) [23].

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 [23] et [24]. A l'étage thoracique la sensibilité de la radiographie standard est proche de 100% [10]; à l'étage abdominal, elle n'est que de 38% [21].



Figure 5: Radiographie thoracique. Neuroblastome de siège médiastinal postérieur, rétrothoracique (flèches blanches)

Neuroblastome: D. Couanet, D. Valteau-Couanet. EMC

➤ **Abdomen Sans Préparation :**

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

➤ **Les autres clichés standards :**

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

Les localisations les plus fréquentes sont le rachis, le crâne, le bassin et les membres inférieurs. L'aspect radiologique est initialement une radio de transparence inhomogène sans ostéocondensation périphérique, évoluant ensuite vers une lyse corticale et d'appositions périostées « en bulbe d'oignon », « en feu d'herbes » ou « en poils de brosse ». Des clichés standards du squelette sont réalisés de façon systématique chez les enfants de moins d'un an [24], car la découverte des lésions osseuses radiologiques est un facteur pronostique à cet âge [25-23].

❖ ***Imagerie ultrasonore:***

L'échographie est l'examen de première intention pour l'exploration des masses abdominales de l'enfant. Elle offre l'avantage d'un examen en temps réel ne nécessitant pas de prémédication. Son caractère non invasif permet de

répéter l'examen en cours de traitement, notamment pour la surveillance de la réponse à la chimiothérapie. Pour les NB abdomino-pelviens, l'échographie morphologique en temps réel peut être complétée par les techniques Doppler pour l'évaluation des rapports vasculaires. Les NB se présentent en règle sous la forme de masses tissulaires échogènes contenant parfois des zones punctiformes hyperéchogènes plus ou moins atténuantes liées aux calcifications. L'existence de plages liquidiennes de nécrose tumorale est possible et doit être signalée au chirurgien en raison du risque de rupture peropératoire.[26]



Figure 6: Syndrome de Pepper. Neuroblastome surrénalien gauche avec hépatomégalie métastatique : nodules (flèches blanches) hyperéchogènes sur l'échographie
Neuroblastome: D. Couanet, D. Valteau-Couanet. EMC

La Tomodensitométrie (TDM) :

L'examen scannographique permet de localiser de façon précise la tumeur primitive, de réaliser une vision globale de la région anatomique concernée et d'évaluer ainsi son opérabilité. Il correspond à l'examen de choix pour les tumeurs abdominales, pelviennes ou médianes [7].

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. Une injection de produit de contraste est par la suite nécessaire pour étudier le rehaussement de la masse.

Les NB se présentent comme des masses de densité tissulaire, faiblement rehaussées par l'injection, associées ou non à des adénopathies locorégionales et englobant les axes vasculaires. La TDM permet une étude concomitante des atteintes osseuses en fenêtre osseuse [25].

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.

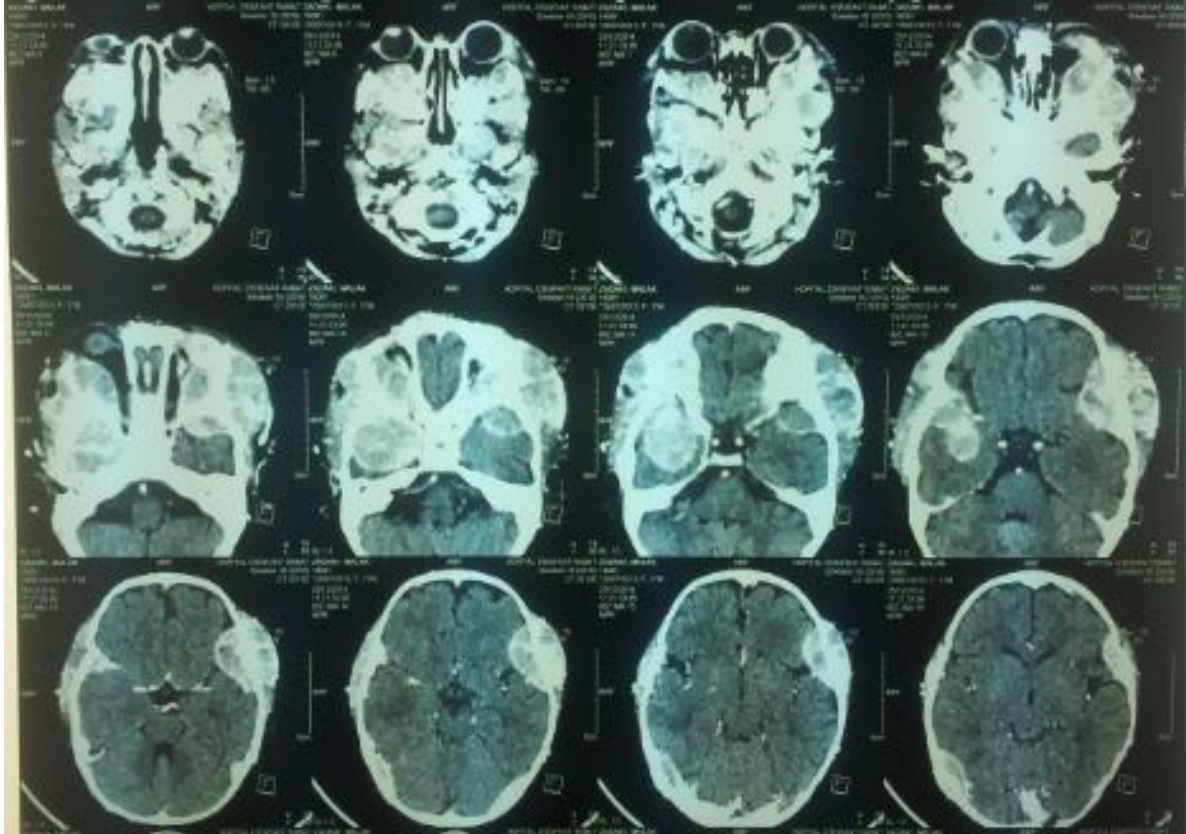


Figure 7: TDM coupes transversales avec injection.

Enfant hospitalisée au C.H.O.P à L'HER

Atteinte osseuse de la voûte crânienne avec extension endocrânienne, de la base du crâne et intraorbitaire bilatérale en rapport avec des localisations secondaires du neuroblastome.



Figure 8 : fille, 17mois. Neuroblastome surrénalien gauche.

Scanner avec injection i.v de produit de contraste

Enfant hospitalisée au C.H.O.P à L'HER

➤ La **tomoscintigraphie (TEMP)** couplée au scanner (TDM) permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité de l'examen par une meilleure localisation du tissu hyperfonctionnel par rapport aux structures adjacentes. Cette modalité hybride permet le plus souvent de visualiser la lésion pour en définir sa localisation, sa taille et ses rapports anatomiques. Ces éléments sont d'une grande aide pour la prise en charge chirurgicale.

➤ **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 [27].

Au niveau rétro-péritonéal, l'IRM permet un excellent bilan quelque soit le volume de la masse, elle évalue au mieux les adénopathies, les rapports avec les vaisseaux, l'extension intrarachidienne ou l'infiltration médiastinale postérieure éventuelle. Elle permet également de dépister des lésions vertébrales dans le champ d'examen.

En T1, le NB a un signal supérieur à celui du muscle, en T2, un relatif hyper signal [28]. Après injection de chélates de Gadolinium, les NB sont rehaussés de façon diffuse et souvent hétérogène [29].

Malheureusement, elle a été réalisée chez seulement 1 de nos malades à cause de son coût élevé.



Figure 9: IRM coupe frontale pondérée T1 sans injection.[169]

Neuroblastome thoracique avec extension endocanalaire. Excellent contraste spontané de la tumeur avec la graisse foraminale (flèche).

Compression médullaire par extension épidurale « en sablier » (têtes de flèches).

➤ **La Scintigraphie à la MIBG :**

La MIBG, molécule dérivée de la guanétidine , est structurellement proche de la noradrénaline qui s'accumule sélectivement dans les vésicules de stockage des catécholamines ; elle se concentre électivement dans les tissus adrénergiques[30]

Les fixations physiologiques sont salivaires, myocardiques, hépatiques, spléniques, urinaires, pulmonaires, et à un faible degré surrénaliennes [31].

La spécificité de cette technique s'approche du 100 % [31]. Toute fixation osseuse est anormale. Pour la détection de la tumeur primitive, la sensibilité est de 73 % [31], mais elle baisse à 45 % lorsque la tumeur primitive n'est pas sécrétante. La sensibilité de la scintigraphie MIBG pour la détection des métastases médullaires est de 90 % [31]. L'évaluation de l'extension ostéomédullaire est fondée sur les prélèvements de moelle et la scintigraphie MIBG, technique de référence permettant une évaluation globale de la maladie [32 ,33,34,35,36].

Dans notre série 1 patient a bénéficié de la scintigraphie à la MIBG qui n'a pas pu éliminer ou confirmer l'atteinte surrénalienne en raison de l'importante activité hépatique.

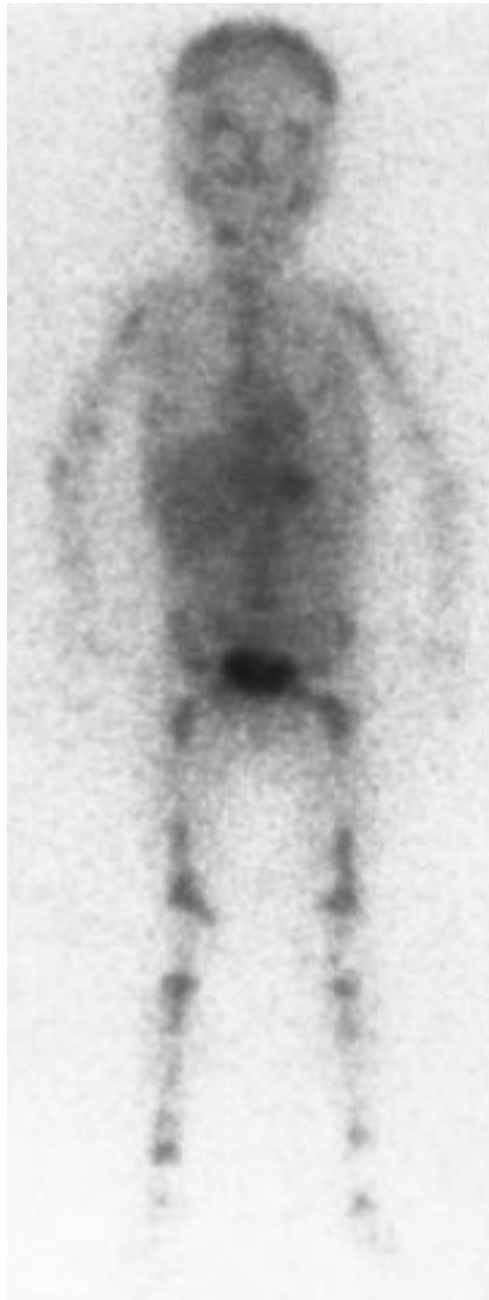


Figure 10: scintigraphie mIBG, incidence antéro-postérieure.[169]

Neuroblastome stade 4. Fixations squelettiques multifocales. Les seules fixations physiologiques sont le foie, le myocarde, les glandes salivaires, les voies excrétrices urinaires et, à un moindre degré, les surrénales et les apex pulmonaires.

➤ **La Scintigraphie osseuse au Technétium:**

La scintigraphie osseuse conventionnelle n'est utilisée que dans les rares cas où la tumeur ne fixe pas la MIBG. La sensibilité de cette technique pour la détection des lésions osseuses est au mieux de 80%. [37].

➤ **La tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-FDG** est effectuée en complément de la scintigraphie à la MIBG et participe également au bilan d'extension de la maladie. Elle montre plus d'anomalies ostéomédullaires et son rôle est sans doute important dans le petit pourcentage de patients MIBG négatifs (5–10 % des cas), car il y a une bonne avidité des neuroblastome pour le FDG. La TEP/TDM peut également s'avérer utile dans la localisation et l'évaluation de la réponse au traitement des lésions au niveau du cou. En effet, la captation de l'¹³¹I-MIBG par les glandes salivaires peut gêner dans ce cas l'interprétation des images scintigraphiques.[165]

3- Apport de l'imagerie dans la surveillance :

➤ **La tumeur primitive :**

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

L'imagerie de contrôle postopératoire sera réalisée à un mois d'intervalle de l'intervention, utilisant la même technique d'imagerie qu'en préopératoire, à la recherche d'un éventuel reliquat tumoral.

L'existence de plages tissulaires mal limitées dans le lit opératoire, sans effet de masse, correspond à de simples remaniements inflammatoires ou fibreux qui disparaissent en règle progressivement sur les examens de surveillance [38].

➤ **Les localisations secondaires :**

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

Pour les syndromes de Pepper, une hétérogénéité hépatique en échographie ou en TDM peut persister plusieurs mois après la régression de l'hépatomégalie, et ne doit donc pas exclure le diagnostic de rémission complète [39].

4- Données anatomopathologiques :

Le tissu tumoral peut être obtenu de différentes manières, par prélèvements percutanés radioguidés, par biopsie chirurgicale ou bien sur la pièce opératoire

➤ **Macroscopie :**

La tumeur est molle, de couleur grise, encapsulée, accompagnée de zones hémorragiques, nécrotiques et calcifiées. Parfois, la tumeur est encapsulée et bien limitée, mais le plus souvent elle est mal limitée et envahit les ganglions et les organes voisins.

➤ **Microscopie :**

Les neuroblastomes ont l'étrange capacité de pouvoir régresser spontanément (syndrome de Pepper) , de maturer ou bien de progresser de façon agressive. Ceci pourrait s'expliquer par leur processus de maturation ou de différenciation, allant de cellules neuroblastiques (les moins différenciées) vers des cellules ganglionnaires (les plus différenciées). La différenciation du neuroblastome est corrélée à une moindre agressivité tumorale.

L'intégration des caractérisations histologiques dans la classification a permis d'améliorer la stratification des patients en fonction de leur risque pronostique.

Le premier critère de catégorisation repose sur la présence de stroma schwannien et le degré de différenciation des cellules neuroblastiques.

On distingue:

☐ **Les neuroblastomes (NB à stroma pauvre)**, composés à plus de 50% de neuroblastes et de substance fibrillaire, ils sont classés en trois sous-types :

- Le NB indifférencié (toujours HD) composé de cellules tumorales neurales sans aucun prolongement neurofibrillaire (neuropiles).
- Le NB peu différencié (HF ou HD) lorsqu'il existe des neuropiles.
- Le NB en voie de différenciation (HF ou HD) lorsqu'au moins 5% des cellules tumorales sont de types ganglionnaires.

□ **Les ganglioneuroblastomes (GNB) nodulaires** (stroma mixte riche et pauvre) composés de nodules macroscopiques de stroma pauvre, coexistants avec des zones de stroma riche (GNB mélangé) ou des zones de stroma dominant (GN).

□ **les ganglioneuroblastomes mélangés (intermixed)**, (stroma riche), est une forme transitionnelle entre le neuroblastome et le ganglioneurome, la tumeur est en cours de différenciation mais le processus est incomplet.

□ **les ganglioneuromes (GN)**, (stroma dominant toujours HF), sont classés en deux sous-types : Murant ou mature. Ils sont composés essentiellement de cellules ganglionnaires matures, avec éventuellement une éparsé de neuroblastes se différenciant et/ou de cellules ganglionnaires en cours de maturation (sous-type murant).

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) [27]. 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 :
 - Age >5 ans
 - Histologie indifférenciée après 1,5 an
 - MKI > 100 après 1,5 an
 - MKI > 200 avant 1,5 an

- **L'index mitotique et carrhyorectique (MKI) sera ensuite considéré :**

Le **MKI** représente le nombre de mitoses et de carrhyorexie pour 5 000 cellules, où la carrhyorexie représente la fragmentation destructrice du noyau au cours de la mort cellulaire. Trois classes de MKI sont fixées : bas, intermédiaire et élevé.

- **L'âge du patient au diagnostic sera également pris en compte**

Le seuil de 18 mois (1,5 ans) reste un facteur pronostique primordial dans la classification histologique.

Tableau V : Classification du neuroblastome en sous-types selon les différents critères de l'INPC [40]. *Histologie défavorable (HD) ; Histologie favorable(HF) ; Mitosis-karyorrhexis index(MKI), l'âge pris en compte est celui de la découverte.*

<i>Indifférencié</i>	<i>Peu différencié</i>	<i>Se différenciant</i>
<i>HD</i> <i>Tout âge</i>	MKI>4% Tout âge HD Tout MKI >1,5ans HD MKI<4% <1,5 ans HF	Tout MKI >5ans HD MKI<4% <1,5 ans HF MKI>4% <1,5 ans HD MKI<2% (1,5-5ans) HF MKI>2% (1,5-5ans) HD

5- Marqueurs génétiques et moléculaires :

La biologie de la tumeur est un élément indispensable pour déterminer le risque et les traitements recommandés (Maris et al 1999, Joshi et al 1993), la biologie de la tumeur est déterminée par la composition de son tissu histologique.

L'oncogène N-MYC :

Le gène N-MYC est situé au niveau du locus 2p24 et code pour un facteur de transcription. Il s'agit d'une oncoprotéine de la famille de MYC, baptisée NMYC pour Neuroblastome. Ce gène est amplifié dans environ 20% des cas de neuroblastome. Des données expérimentales dans un modèle de souris transgénique suggèrent que l'oncogène MYCN pourrait être directement impliqué dans les mécanismes conduisant à la survenue, à la transformation ou à la progression d'un neuroblastome [41]. Cet événement génétique acquis, clonal, limité au tissu tumoral, est plus fréquent en cas de métastases [42,43]. Il est associé dans l'immense majorité des études à un pronostic défavorable [44].

La ploïdie de la cellule tumorale :

La détermination de la ploïdie cellulaire ou contenu en ADN permet de répertorier deux catégories : Les tumeurs diploïdes/tétraploïdes et les tumeurs hyper-diploïdes/triploïdes. La majorité des tumeurs ont un contenu en ADN hyper-diploïde [45]. Une hyperdiploïdie, le plus souvent une triploïdie, est fréquente dans le neuroblastome localisé, chez l'enfant jeune et équivaut à une excellente survie à long terme [46]. Les tumeurs diploïdes sont au contraire clairement plus agressives. Le caractère diploïde ou tétraploïde des cellules du neuroblastome est également associé à une diminution de la survie et de la survie sans événement indépendamment de l'âge et du stade d'extension du neuroblastome [40]. Ce facteur pronostique est en partie corrélé à l'amplification de MYCN [47,48].

Les anomalies cytogénétiques clonales :

Aucune de ces anomalies n'est spécifique et elles ne se retrouvent pas dans la totalité des cas de neuroblastome, mais certaines ont une valeur pronostique significative (tableau 5). Cependant il existe une corrélation entre l'existence d'une délétion clonale 1p36 et le gain chromosomique 17q [49] mais également une corrélation entre une délétion clonale 1p36 et les caractéristiques préalablement identifiées d'un neuroblastome agressif. Le marqueur 1p36 pourrait ainsi être associé à une fréquence élevée des rechutes sans influencer significativement sur la survie [49].

Tableau VI : Anomalies chromosomiques récurrentes observées dans les neuroblastomes

Anomalies chromosomiques	Locus impliqué	Corrélation avec l'amplification de N-myc	Signification pronostique globale
17q+	17q21-qter	Oui (directe)	Défavorable
1p-	1p36	oui (directe)	défavorable
11q-	11q23	oui (inverse)	défavorable
14q-	14q23-qter	oui (inverse)	incertaine

Neutrophines et récepteurs :

Les neutrophines (NGF : *neuronal growth factor* et BDNF : *brain derived neurotrophic factor*) interviennent au cours du développement du système nerveux central par l'intermédiaire de récepteurs à tyrosine kinase trk-a et trk-b [50].

L'expression différentielle des récepteurs trk est étroitement liée aux caractéristiques évolutives des neuroblastomes. L'expression à un niveau élevé de trk-a est spécifiquement observée dans les neuroblastomes de stade limité et sans amplification de N-myc , alors qu'un niveau de trk-b est exprimé dans les neuroblastomes agressifs ou avec amplification de N-myc , et à un niveau faible ou sous une forme tronquée dans les neuroblastomes d'évolution favorable[51,52,53].

III. MODALITES THERAPEUTIQUES:

Le NB, tumeur solide maligne la plus fréquente chez l'enfant, malgré de nombreuses études s'intéressant à sa thérapeutique, continue à poser des problèmes et demeure l'un des plus grands défis pour bon nombre de chirurgiens et d'oncologistes pédiatriques.

Ceci est particulièrement vrai pour les formes syndromiques du neuroblastome

Les méthodes thérapeutiques sont de 3 groupes :

- La chimiothérapie principalement.
- La chirurgie.
- La radiothérapie.

A- La chimiothérapie :

La chimiothérapie joue un rôle prépondérant dans le traitement des formes syndromiques du neuroblastome. En effet, il s'agit de tumeurs chimiosensibles qui sont souvent inopérables d'emblée. Elle va donc permettre de :

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

Depuis la fin des années 1970, différents essais thérapeutiques ont montré qu'il est possible de guérir des patients présentant une tumeur inopérable grâce à une chimiothérapie conventionnelle associée à de la chirurgie [54].

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 [55], améliorant ainsi le pronostic des enfants.

Drogues utilisées : Une méta-analyse récente des 40 protocoles utilisés dans le monde confirme l'intérêt majeur de quatre drogues: *cyclophosphamide*, *épipodophyllotoxines (VM 26, VP 16)*, *dérivés du platine* et *doxorubicine* [56].

Le carboplatine, dérivé moins néphrotoxique que le platine, a également une efficacité majeure, surtout en association avec le VP 16 [57, 58,59].

Quelle que soit la drogue utilisée, sa dose doit être diminuée et calculée sur le poids chez le nourrisson et surtout chez le nouveau-né.

La multiplication des doses de cyclophosphamide par deux ou trois permet d'augmenter le taux de réponse tumorale de 40 à 90 % [60]. L'utilisation de hautes doses de cisplatine permet de récupérer des patients réfractaires aux doses conventionnelles du même médicament [61].

Enfin, l'alternance des drogues pourrait éviter la survenue de résistance tumorale aux drogues [62].

Le carboplatine et le Cisplatine sont des sels de platine. Ce sont des agents alkylants bi-fonctionnels qui se lient de façon forte à un groupement d'acide nucléique (créant des ponts entre ADN) entraînant des difficultés pour le dédoublement des deux brins de l'ADN et l'arrêt de la transcription. Le cisplatine entraîne une toxicité digestive, neurologique, rénale et auditive. Le carboplatine provoque des effets hématologiques (thrombopénie importante), neurologiques (rares), et rénaux (mais moindres car moins soluble que le cisplatine).

Le VP16 est un alcaloïde dérivé des podophyllotoxines de la mandragore, il inhibe l'entrée en mitose de la cellule par action sur la topo-isomérase II entraînant une cassure des deux brins d'ADN ; Sa toxicité est essentiellement hématologique, et il peut être à l'origine de la survenue de cancers secondaires (leucémies).

La Vincristine fait partie des vinca-alcaloïdes qui sont des agents qui arrêtent la division cellulaire (action sur la métaphase) par fixation sur la tubuline intracellulaire du fuseau. Sa toxicité est neurologique (neuropathie périphérique, atteinte neurovégétative essentiellement).

Une chimiothérapie de type alternance de cures CADO et de cures VPCARBO telle que celle actuellement réalisée en France permet aux patients avec une tumeur inopérable au diagnostic et sans amplification N-MYC d'avoir un pronostic se rapprochant de celui des patients avec une tumeur opérable [63].

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 [64].

D'après les résultats des protocoles NBL 90 rapportés en 1988 par **H.**

Rubie et al [63], 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.

B. Le traitement chirurgical :

La grande variabilité clinique et pronostique des formes syndromiques du neuroblastome induit la nécessité de stratégies thérapeutiques, adaptées au groupe du risque, au sein desquelles la chirurgie conserve une place centrale.

La notion d'opérabilité est un élément majeur dans le choix de la stratégie thérapeutique du neuroblastome [65]; Les neuroblastomes localisés de stade limité (INSS I, 2A, 2B), peuvent être traités par chirurgie seule [66]. Dans les maladies locorégionales plus avancées (INSS 3), un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie conventionnelle permet d'augmenter les chances d'exérèse complète de la tumeur primitive et de diminuer les complications chirurgicales.

Il est admis que ne doivent être opérées d'emblée que des tumeurs localisées, dont on peut prévoir à la fois que l'exérèse pourra être complète et que cette résection pourra se faire sans exérèse d'organes de voisinage et sans atteinte significative des structures adjacentes. Par ailleurs, l'étude européenne LNESG1 a montré que chez des enfants opérés d'emblée, les complications chirurgicales sont plus fréquentes lorsqu'il existe des facteurs de risque chirurgicaux, et que la chirurgie a moins de chances d'être complète [67]. Parmi 449 enfants opérés d'emblée d'un neuroblastome localisé, la proportion de résidu macroscopique était 4 fois plus élevée en cas de présence de facteurs de risques (28%) qu'en leur absence (7%). L'administration d'une chimiothérapie néo-adjuvante permet de réduire l'incidence de complications chirurgicales [65] et d'améliorer l'opérabilité, permettant de réaliser une exérèse complète dans un nombre significatif de cas de tumeurs initialement inopérables [68, 69,70].

JN LE TOURNEAU a montré le bénéfice d'une résection complète de la tumeur primitive en terme de survie dans une série de neuroblastomes localisés et métastatiques [71].

MR Powis et K Holmes rapportent en 1996 à Londres, les résultats de 202 neuroblastomes de stade III (Evans) enregistrés dans l'European Neuroblastoma Study Group entre 1982 et 1992 [72]. Parmi 123 enfants évaluables, ils montraient une tendance à une meilleure survie en cas d'exérèse macroscopiquement complète (74% vs 59%), différence encore plus marquée en cas d'exérèse microscopiquement complète (89% vs 58%), la différence au bénéfice d'une chirurgie complète était encore plus marquée dans le sous-groupe de plus d'un an et dans les localisations abdominales.

➤ **COMPLICATIONS CHIRURGICALES :**

Le risque de complications est très variable selon la localisation et le volume de la tumeur. Le principal risque induit par une chirurgie large d'un neuroblastome abdominal étendu est avant tout vasculaire. Parmi les neuroblastomes latéraux, les tumeurs surrenaliennes peuvent entrer en contact avec le pédicule rénal, la principale difficulté sera la conservation rénale. Le risque de néphrectomie est une complication documentée de la chirurgie du neuroblastome, avec une incidence jusqu'à 15%. Dans l'expérience de Pediatric Oncology Group, il est généralement admis que la néphrectomie n'est pas acceptable chez un enfant qui n'a pas bénéficié de chimiothérapie.

Même lorsqu'elle est possible, la dissection peut être responsable d'un spasme (peropératoire ou différé) à l'origine d'une ischémie parfois irréversible [73]. Les problèmes de spasme vasculaire seraient plus fréquents chez les nourrissons [74]. Parmi les neuroblastomes médians, développés dans le système sympathique péri-vasculaire, ce sont les branches à destinée viscérale qui sont englobées par la tumeur.

Une variété rare de neuroblastome est développée à l'origine de l'artère mésentérique inférieure, et ne pose pas de problème de suppléance en cas de section du tronc artériel [75]. Les tumeurs développées autour de l'origine de la mésentérique supérieure et du tronc coeliaque peuvent par contre poser de grandes difficultés techniques. Elles peuvent justifier d'une exérèse en plusieurs temps, afin de limiter le risque de spasme vasculaire. Une complication fréquente est l'apparition de diarrhée motrice, qui peut éventuellement persister plusieurs années [76].

L'étude de **Paran TS en 2008**, [77] sur des patients qui ont subi une résection des neuroblastomes rétropéritonéaux montre le risque des lésions aortiques importantes nécessitant un greffon synthétique, ce risque est accru en présence de l'enrobage de la tumeur, lorsque la média de l'aorte est plus fibreuse en raison d'une chirurgie antérieure, d'une chimiothérapie ou de radiothérapie.

Le retraitement de la média à l'extérieur de l'intima au cours de la mobilisation de la tumeur peut entraîner une rupture ultérieure de l'aorte. A Canete et al ont rapporté 53% de complications per opératoires au cours des résections partielles du neuroblastome comparativement à 19% au cours de la résection totale brute dans leur examen de 78 patients. Le chirurgien doit alors obtenir le contrôle proximal et distal avant la mobilisation de la tumeur. Lorsque l'englobement de l'aorte ou des principales branches viscérales est rencontré, une incision thoraco-abdominale gauche est avantageuse, car en plus d'une exposition adéquate elle permet le contrôle immédiat de l'aorte thoracique en cas de dommage accidentel de l'aorte abdominale lors de la dissection de la tumeur.

C. Place de la vidéo chirurgie :

L'exérèse des 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 [78], profitant des larges cohortes de nourrissons ayant bénéficié d'un dépistage systématique [79].

En France, plusieurs équipes ont développé une expérience préliminaire de surrénalectomie laparoscopique [80 ,81] et d'exérèse de neuroblastomes surrénaux [82], débouchant sur un travail multicentrique récent [83].

Dans des cas sélectionnés de neuroblastomes abdominaux, la laparoscopie permet une exérèse complète de la tumeur sans augmenter la morbidité et sans compromettre le résultat oncologique [83]. 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 [84 ,85], 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 postopératoire, occlusions sur bride), un bénéfice esthétique et un moindre retentissement postopératoire (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 peuvent être moins clairs dans la chirurgie abdominale de l'enfant, où l'incidence des complications postopératoires (éventrations par exemple) est largement inférieure à celle rapportée chez l'adulte.

D. Rôle de la radiothérapie :

➤ 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 [86], [87].

Les plus anciennes études [88, 89], 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 [90], [91], 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 [92] 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 ces protocoles, il n'y a plus de radiothérapie pour les tumeurs de pronostic favorable.

L'étude italienne d'**A. Garaventa et al** [93] 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.

➤ **Radiothérapie ciblée par ¹³¹I-métaiodobenzylguanidine :**

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 [92]. La toxicité hématologique requiert parfois le support de cellules souches périphériques [93].

Dans notre étude, aucun patient n'a eu un traitement par radiothérapie. 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 ne soit démontré.

E. L'immunothérapie :

Comme dans certaines situations oncologiques, l'immunothérapie pourrait avoir sa place dans le traitement du neuroblastome. S'il existe des arguments expérimentaux allant dans ce sens, les essais actuels d'interleukine 2 avec et sans cellules lymphome activa Ted killer (LAK) n'ont pas encore fait la preuve de leur efficacité, que ce soit en présence d'une grosse masse tumorale [94] ou lors d'une maladie résiduelle minime après une chimiothérapie. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti-GD2 pourrait avoir un intérêt dans le contrôle de la maladie résiduelle, seul [95] ou en combinaison avec l'interleukine2 [96].

F. Les agents maturations :

Le neuroblastome a une tendance à la maturation spontanée. En dehors de la chimiothérapie, l'acide 13-cis rétinolique a la même propriété. En cas de neuroblastome métastatique, son administration pendant 6 mois après la chimiothérapie à hautes doses, suivie de réinjection de CSH, permet de traiter la maladie résiduelle et d'augmenter la survie de 20 % [97].

G. Traitements palliatifs :

En dehors d'une chimiothérapie efficace, qui reste le meilleur traitement des douleurs, d'autres outils thérapeutiques sont disponibles et combinables: la corticothérapie, la radiothérapie, les médicaments antalgiques. La corticothérapie, à doses modérées (1 à 1,5 mg/kg/jour) améliore fréquemment l'état général et soulage temporairement les douleurs.

La radiothérapie sur les métastases osseuses est un des meilleurs traitements antalgiques. Il faut savoir l'utiliser aussi souvent que nécessaire chez les patients souffrant de douleurs osseuses localisées.

Quant à l'utilisation des antalgiques mineurs ou surtout majeurs, elle obéit aux mêmes règles que dans toute la cancérologie de l'enfant. Il est impératif de ne pas hésiter à utiliser des antalgiques majeurs pour soulager les douleurs osseuses des enfants porteurs de métastases dès le début de la maladie.

H. Cas particulier: traitement du NB de stade IVs (Sd de Pepper):

La thérapeutique chez les enfants porteurs de NB de stade IVs peut poser des problèmes du fait du terrain particulièrement fragile en rapport avec le jeune âge des patients. Le traitement du NB stade IVs est donc moins agressif et du fait de la possibilité d'une régression spontanée bien connue dans le cas du syndrome de Pepper, on opte parfois pour l'abstention thérapeutique.

➤ *Expérience française (17) (98):*

A l'IGR, une étude faite entre 1982 et 1987 a réuni 34 enfants porteurs de NB de stade IVs. 47% parmi eux présentaient des symptômes menaçant leur vie en rapport avec des signes de compression en rapport avec leur hépatomégalie et ont nécessité une prise en charge immédiate consistant en une radiothérapie (3 cures consécutives de 1,5 Gy) suivie d'une chimiothérapie à faible dose en cas d'évolution de la maladie avec le protocole CO depuis 1986.

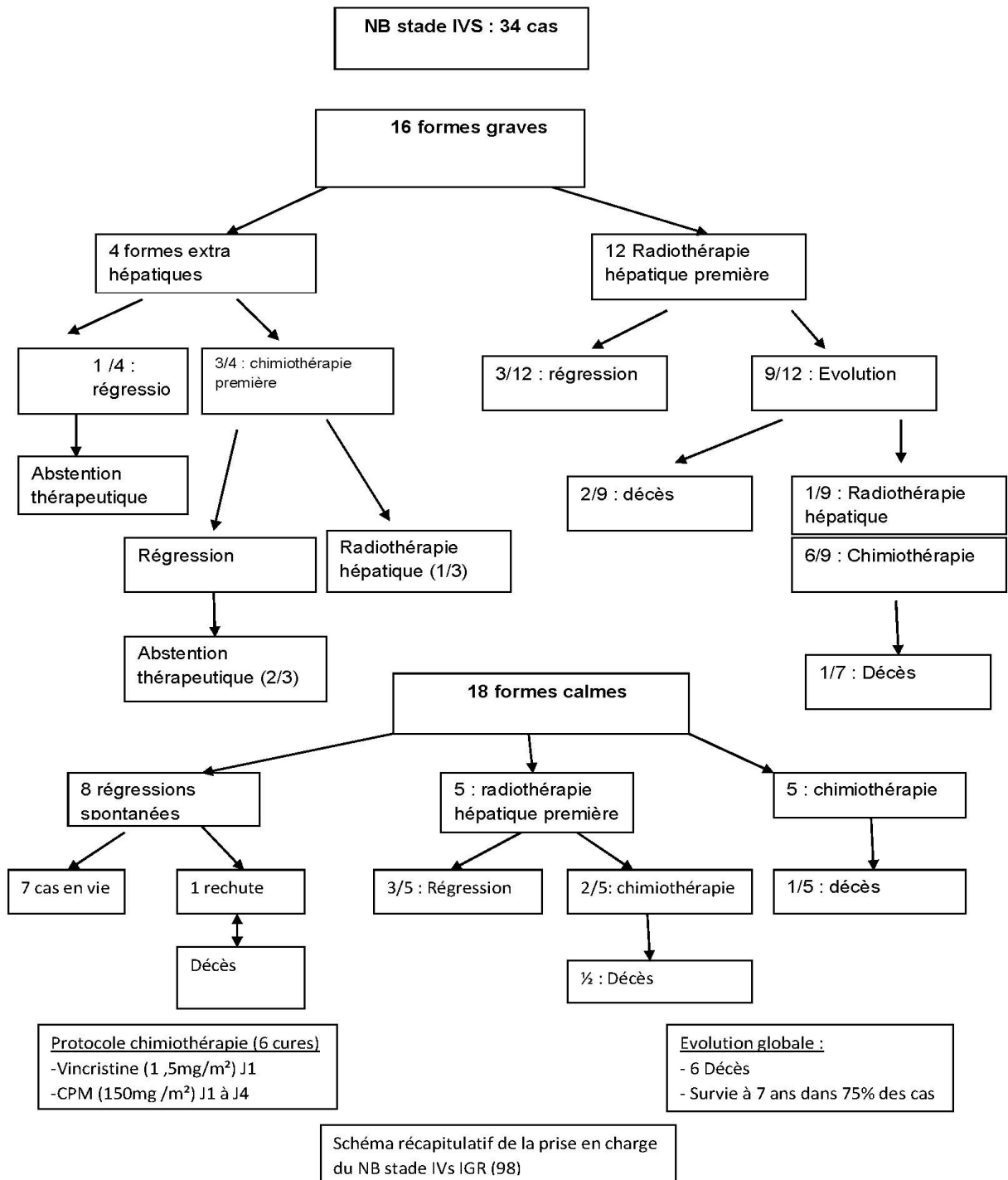
En l'absence de symptômes graves, les enfants sont mis sous surveillance clinique et biologique quotidiennement et en cas de régression aucune thérapeutique n'est administrée à l'enfant comme le montre le Schéma récapitulatif suivant.

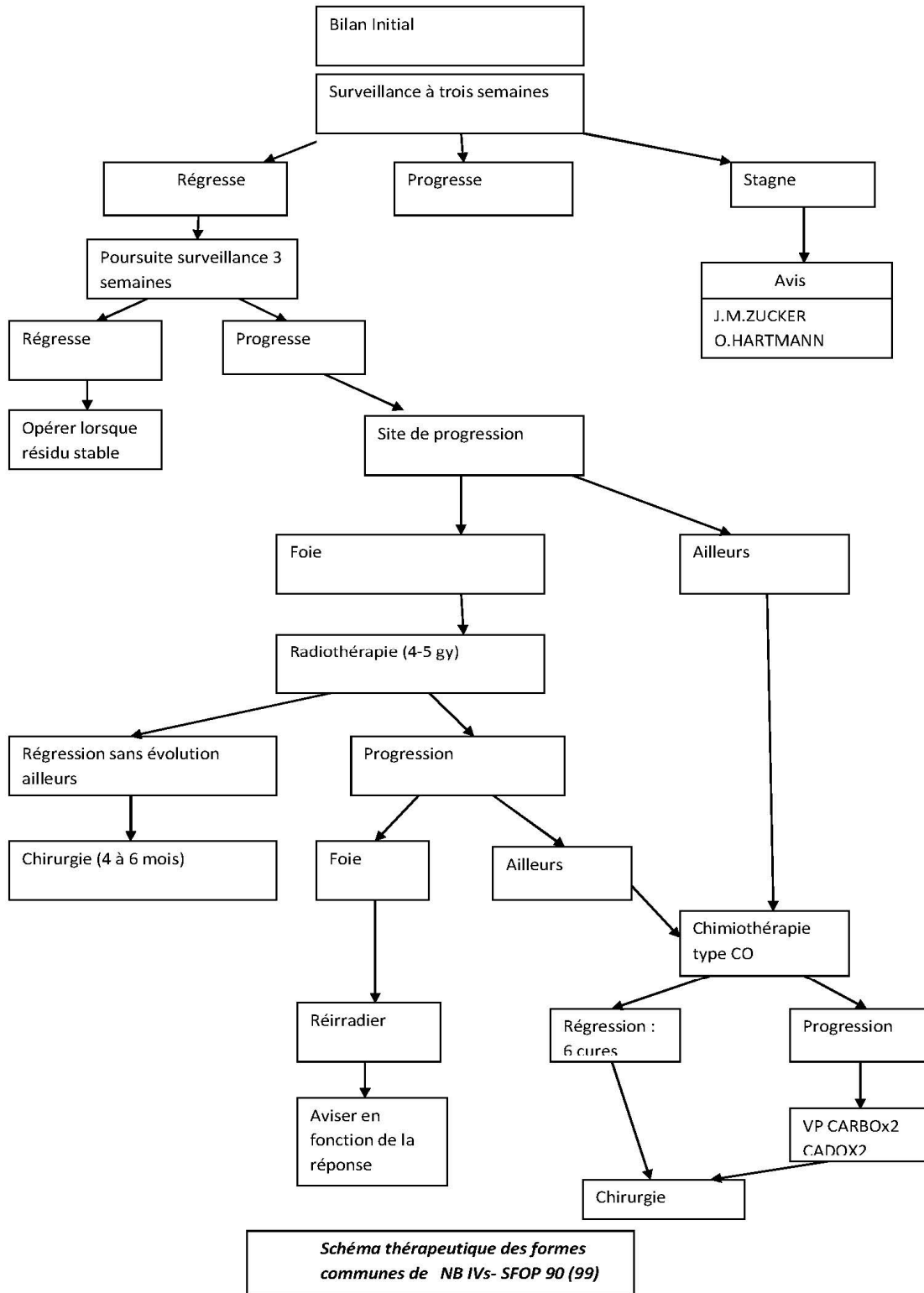
En reprenant l'étude menée par l'IGR, le travail de la SFOP en 1990 s'est intéressé à 27 cas de NB de stade IVs.

Il a été constaté que la radiothérapie préconisée d'emblée ne semble d'aucun intérêt et que l'utilisation de la chimiothérapie seule a donné de meilleurs résultats.

Ainsi le principal objectif du nouveau protocole établi en 1993 est de tester l'efficacité d'une chimiothérapie première de type CO en maintenant la possibilité de réaliser une radiothérapie hépatique secondairement en cas d'échec à la chimiothérapie (99) (15).

Une modification a donc été apportée quant à la prise en charge thérapeutique des formes calmes de NB stade IVs (schémas suivants) et des formes graves (schémas suivants).





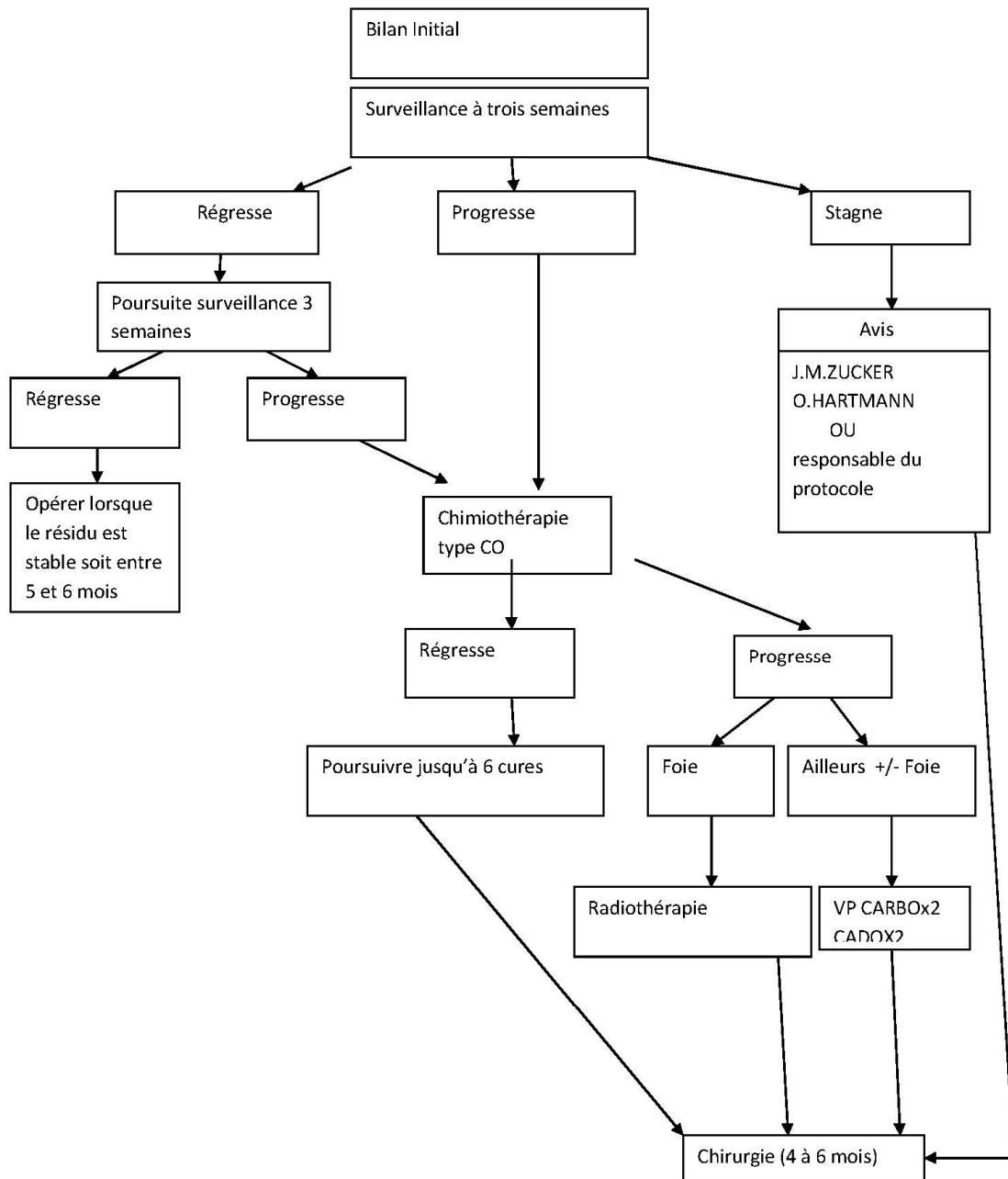


Schéma thérapeutique des formes communes de NB stade IVs – SFOP 93- (15)

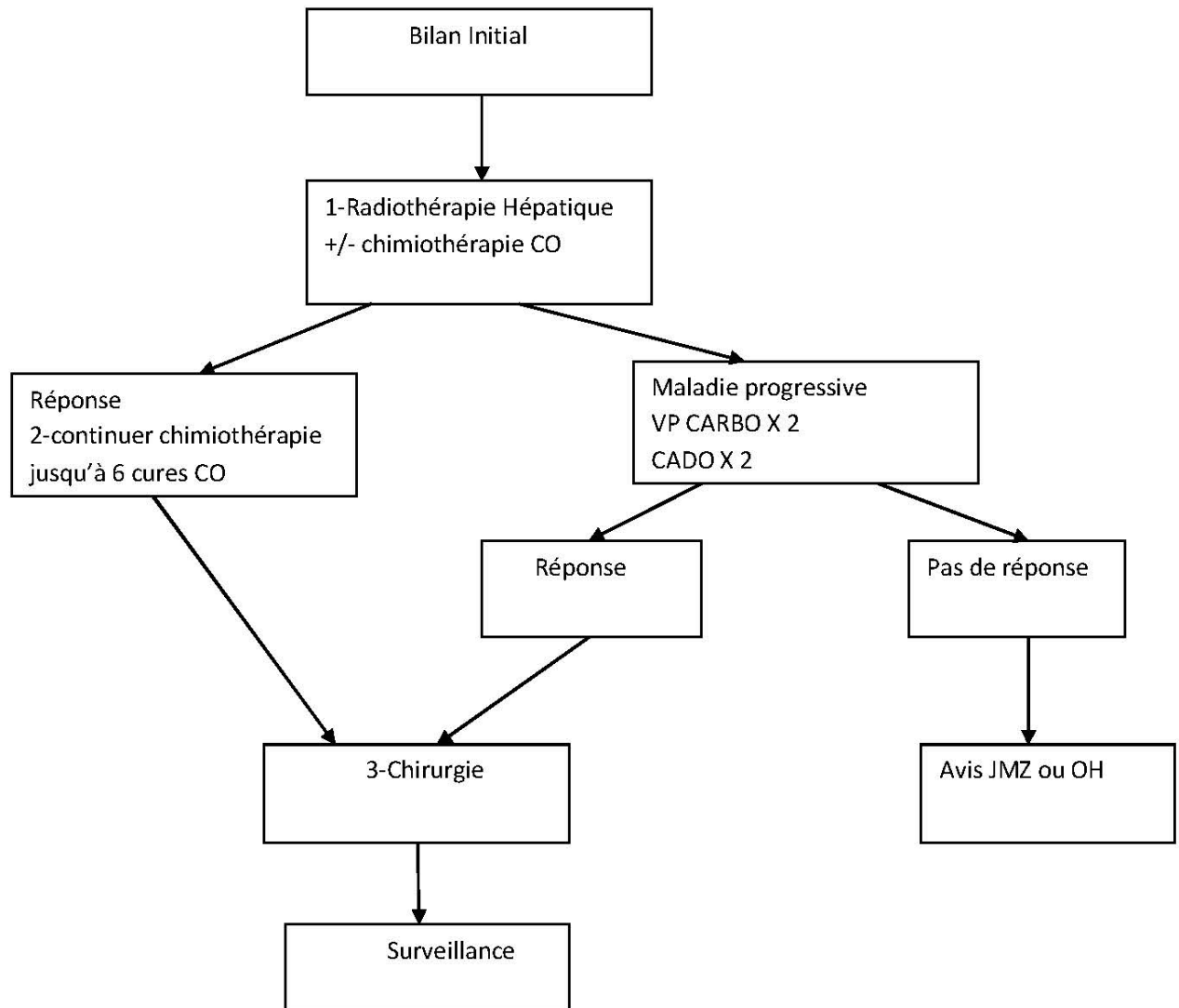
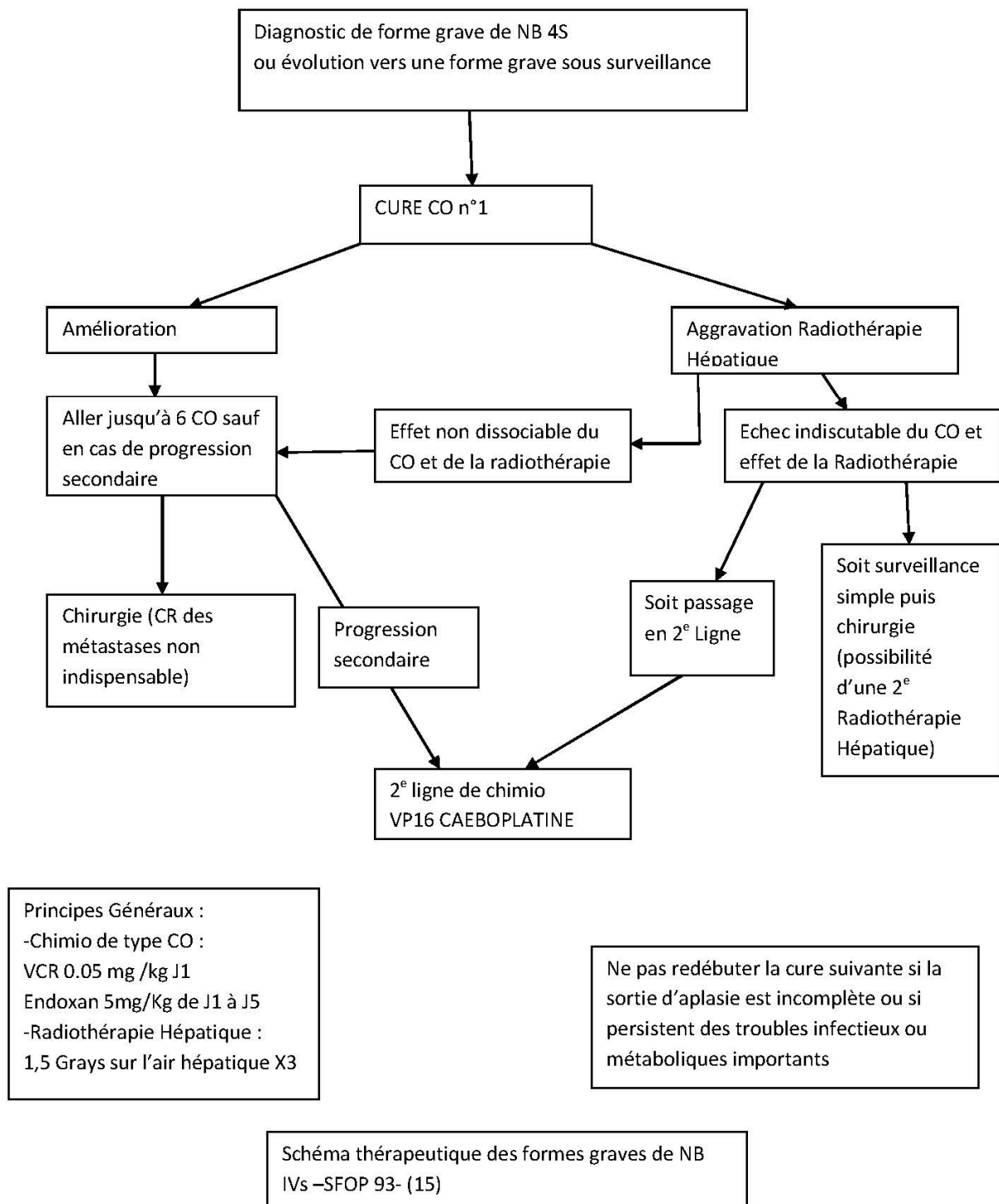


Schéma thérapeutique des formes graves de NB stade IVs-SFOP 90 (99)



➤ **L'expérience canadienne (children hospital de Toronto) (15)**

rapportée en 1991 et basée sur 18 cas de NB de stade IVs colligés sur 17 ans a porté la conclusion essentielle sur la nécessité d'un traitement agressif pour les formes graves qui surviennent préférentiellement dans les formes hépatiques néonatales.

D'autre part, il serait intéressant d'évaluer des critères biologiques (dosage VMA et HVA et facteurs pronostiques tel l'amplification N-myc de façon à guider la conduite à tenir thérapeutique (15)

➤ **L'expérience italienne (15)** a permis d'apporter les conclusions sur une étude menée entre 1976 et 1991 à propos de 76 nourrissons porteurs de NB stade IVs.

Les formes hépatiques survenant en période néonatale sont les plus graves et la majorité des cas décède quelque soit la thérapeutique employée.

Aucun facteur n'a permis de prédire dans cette étude l'évolution de la maladie (15).

➤ **L'expérience de l'UHOP** menée à Rabat entre 1983 et 1994 porte sur 7 cas de NB stade IVs.

-6/7 ont été traités par chimiothérapie première (dont 5 par le protocole complète (en moyenne 2 ans après le début du traitement), l'un d'entre eux est toujours en vie.

L'enfant traité par CADO a disparu alors qu'il était en rémission partielle (soit 2 mois après le début du traitement).

- 1/7 n'a bénéficié d'aucune modalité thérapeutique et a bien évolué.
- Ainsi la stratégie thérapeutique à adopter devant le NB de stade IVs semble être:
- Soit l'abstention thérapeutique avec surveillance clinique et biologique
- Soit la chimiothérapie première : protocole CO, quelque soit la forme clinique.
- La radiothérapie hépatique secondairement en cas d'échec à la chimiothérapie.

Cependant certains auteurs, tel Pinkerton, pensent que ces enfants devraient recevoir davantage de doses de chimiothérapie jusqu'à régression. Ainsi certains ont décidé de donner des régimes de polychimiothérapie à ces nourrissons en les considérant comme de jeunes enfants porteurs de NB de stade IV.

Le traitement du NB stade IVs est difficilement standardisable (15) et la stratégie thérapeutique est définie selon la présentation clinique initiale et selon l'évolution de la maladie durant les premières semaines de suivi (98).

L'évaluation de facteurs pronostiques tel l'amplification de l'oncogène N-myc devrait permettre une meilleure appréciation du risque de rechute et d'orienter pour la conduite à tenir thérapeutique.

Quant à la méthode de dépistage précoce du NB lancée par les équipes japonaises depuis 1974 (100) (101), si elle permet de détecter par simple dosage du VMA dans les urines des cas de NB ayant pu passer inaperçus chez des nourrissons âgés de moins de 6 mois (102), elle ne peut être réalisée dans les pays non industrialisés du fait du rapport coût /efficacité. Cette technique est discutée d'autant plus qu'elle peut « passer à côté » de NB non excréteurs ou peut donner des résultats faux positifs.

IV. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES :

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

Des anomalies génétiques jouent aussi un rôle déterminant dans le phénotype tumoral et le pronostic. Parmi eux, on peut citer l'amplification de l'oncogène **N-MYC**, la ploïdie cellulaire, la délétion du chromosome **1p**, les marqueurs tumoraux sériques, l'anatomopathologie et le niveau d'expression de l'**ARN** messager du récepteur au neurotrophines **Trk-B**. Certains de ces facteurs ont permis de développer des schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction du risque faible, intermédiaire ou élevé de rechute tumorale [103].

Alors que la majorité des enfants avec un NB de bas risque peuvent être guéris par chirurgie seule, moins de 30 % des patients ayant un NB de haut risque survivent au-delà de 5 ans et ce malgré une thérapeutique agressive associant chirurgie, chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches autologues, radiothérapie et traitement avec des agents de différenciation (acide rétinoïque). Il est urgent de mieux comprendre la biologie de cette tumeur complexe afin de pouvoir proposer de nouvelles approches thérapeutiques [104].

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, processus appelé «**angiogénèse** », joue un rôle capital dans la croissance et la progression tumorale [105]. En assurant l'apport en oxygène, en nutriments et en facteurs de croissance aux cellules cancéreuses, le réseau vasculaire tumoral est indispensable au développement de la tumeur.

Les vaisseaux sanguins tumoraux nouvellement formés permettent aussi la dissémination des cellules cancéreuses, et par conséquent, favorisent la formation de métastases.

Des travaux récents ont montré l'existence d'un autre processus, la

«**lymphangiogénèse tumorale** », où les cellules tumorales stimulent aussi la formation de vaisseaux lymphatiques [106].

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

L'angiogénèse représente une nouvelle cible intéressante dans la stratégie anti tumorale. Dans ce but, les néovaisseaux tumoraux ont été étudiés dans presque tous les types de tumeurs solides. Si la majorité des travaux de recherche a porté sur des néoplasies chez l'adulte, le NB a été le centre d'intérêt de la recherche sur l'angiogénèse en oncologie pédiatrique [108].

L'hétérogénéité clinique et les mécanismes biologiques sous-jacents au NB sont encore mal compris, mais plusieurs études récentes démontrent que l'angiogénèse joue un rôle majeur dans la croissance de cette tumeur [109,110].

Dans cette revue, nous présenterons les données actuelles publiées sur l'angiogénèse et les stratégies antiangiogéniques dans le NB.

1. Mécanismes d'angiogénèse dans le neuroblastome

La formation des néovaisseaux tumoraux est le résultat de plusieurs mécanismes dont le bourgeonnement de micro vaisseaux à partir de vaisseaux sanguins préexistants avec recrutement de cellules endothéliales avoisinantes [105].

Plusieurs travaux récents ont démontré que l'angiogénèse tumorale était aussi dépendante du recrutement de progéniteurs endothéliaux issus de la moelle osseuse et capables de se différencier in situ en cellules endothéliales matures afin de compléter l'angiogénèse assurée par l'endothélium préexistant (processus appelé vasculogénèse) [111]. 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 [105].

Tous les mécanismes d'angiogénèse connus et décrits à ce jour semblent être présents dans la néoangiogénèse du NB. Le processus le mieux décrit dans le NB est le « sprouting » ou bourgeonnement de 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) [112,113].

Nous avons récemment rapporté la présence de progéniteurs endothéliaux circulants dans le sang périphérique de patients ayant un NB [114].

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 [115].

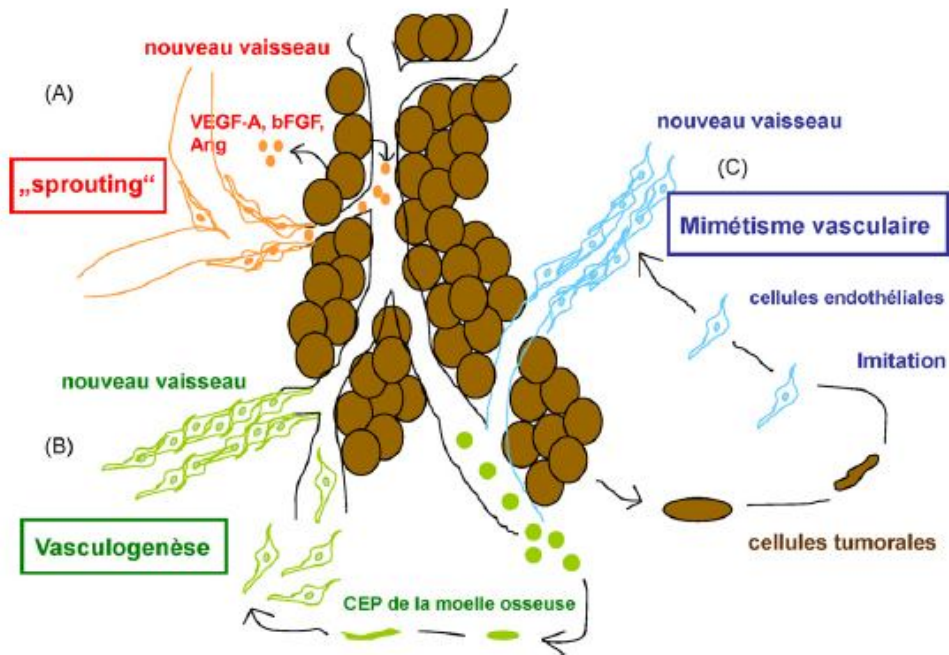


Figure 11: mécanismes d'angiogenèse dans le neuroblastome.

Présentation schématique des différents mécanismes d'angiogenèse décrits dans le NB : **A.** « Sprouting » ou bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. **B.** vasculogenèse par différenciation de progéniteurs endothéliaux circulants issus de la moelle osseuse, entrant dans la circulation et s'incorporant au néoendothélium tumoral et **C.** Mimétisme vasculaire résultant de la capacité des cellules tumorales de NB à imiter des cellules endothéliales.

2. Régulation de l'angiogénèse dans le neuroblastome :

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

2.1 L'oncogène N-MYC :

L'oncogène N-MYC, fréquemment amplifié dans les neuroblastome de haut risque, est associé à un index vasculaire élevé et un pronostic sombre [116].

N-MYC pouvait influencer l'angiogénèse du neuroblastome en supprimant l'expression de facteurs inhibiteurs. La biologie agressive des neuroblastome avec amplification de N-MYC semble liée à la répression de 3 facteurs inhibiteurs de l'angiogénèse [112], dont l'activine A qui présente un effet négatif direct sur la croissance de cellules neuroblastiques en inhibant la prolifération de cellules endothéliales, est exprimée à des taux élevés dans les neuroblastomes différenciés et est corrélée à un pronostic favorable [117].

2.2 Les cellules de Schwann :

Contrairement aux tumeurs amplifiant N-MYC, les neuroblastomes de faible risque sont caractérisés par une histologie dite « favorable » où il est fréquent d'observer un composant stromal riche en cellules de Schwann quiescentes [104].

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]) [118,119].

La présence des cellules de Schwann semble contribuer à la nature relativement peu vascularisée des neuroblastome de faible risque.

2.3 L'hypoxie :

Une tumeur en croissance est fortement confrontée à des problèmes de défaut en oxygène c'est-à-dire d'hypoxie. Ces zones hypoxiques favorisent une division rapide des cellules endothéliales et une angiogénèse exacerbée. La présence de zones hypoxiques au sein de la tumeur est une des causes de l'échec de la radiothérapie dans les tumeurs solides.

La première de ces réponses est l'activation du facteur de transcription hypoxia-inducible factor-1 (HIF) dont un des gènes cibles est le facteur de croissance proangiogénique VEGF-A [113].

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 des 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 [113].

L'érythropoïétine, 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'érythropoïétine était surexprimée dans les cellules de neuroblastome de phénotype neuronal exclusivement [120]. Les tumeurs ayant le taux d'expression de récepteur à l'érythropoïétine le plus élevé étaient associées de façon significative à une meilleure survie globale [121].

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 [122].

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 [122].

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 [122]. Cependant, de nombreuses questions persistent sur les mécanismes d'action des traitements antiangiogéniques.

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

3.1. TNP-470 :

Le TNP-470 est le premier inhibiteur sélectif de la prolifération endothéliale identifié capable d'inhiber la méthionine aminopeptidase-2

(MetAP2), enzyme importante pour la prolifération et la migration endothéliale [123].

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 [124].

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 [110, 123].

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

3.2. Thalidomide :

La thalidomide a été utilisée pour la première fois dans les années 1950 en tant que sédatif non toxique et antiémétique, mais a été rapidement retirée à cause de sa tératogénicité importante. Depuis, des travaux ont suggéré que les anomalies de membres observées après exposition fœtale à la thalidomide pourraient être la conséquence d'une inhibition de la croissance vasculaire [125].

Aujourd'hui, la thalidomide est évaluée en tant qu'inhibiteur de l'angiogénèse et traitement anticancéreux. Des résultats obtenus dans un modèle murin de xélogreffe de NB suggèrent que la thalidomide pourrait contrôler l'angiogénèse mais serait sans effet significatif sur la croissance tumorale [126].

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 [127].

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 [128].

3.3. Endostatine :

L'endostatine est un fragment de 20 kDa de l'extrémité C-terminale du collagène XVIII qui inhibe la prolifération endothéliale in vitro ainsi que la croissance tumorale lorsqu'elle est administrée par voie systémique [123].

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 [129].

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 [130].

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 [123].

3.4. Angiostatine :

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

Cette liaison entraîne l'apoptose des cellules tumorales ainsi que l'inhibition de la migration et de la formation tubulaire des cellules endothéliales [124].

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) [131].

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

3.5. Thrombospondine

Secrétée dans les matrices extra- et per cellulaire, la thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine capable d'inhiber, elle aussi, la prolifération et la migration endothéliale. Les souris déficitaires pour la TSP-1 présentent une augmentation de la vascularisation tumorale suivie d'une croissance tumorale accrue [132].

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 [133].

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 [133].

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

3.6. Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (Avastin^W)

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 [122].

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) [134].

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 [134].

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 [135].

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 [136]. 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 [137].

L'objectif initial de l'étude était d'évaluer la toxicité du bevacizumab en association avec d'autres chimiothérapies standard.

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

3.7. Inhibiteurs des récepteurs au VEGF :

Le récepteur VEGF peut être inhibé par des anticorps ciblant la région extracellulaire du récepteur ou par de petites molécules interférant avec son domaine à activité tyrosine kinase (TK). Plusieurs anticorps dirigés contre le VEGFR-2 (KDR) ont été développés. Parmi eux, le DC-101 a apporté la preuve de principe qu'un anticorps anti-VEGFR-2 pouvait fortement inhiber la prolifération tumorale. Le DC-101 est un anticorps monoclonal de rat dirigé contre le VEGFR-2 de souris. Seul ou en combinaison avec la vinblastine à faible dose, le DC-101 était capable d'inhiber la croissance de cellules originaires d'un NB de bon pronostic et non N-MYC amplifié [138].

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

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

Pour être efficace, ces anticorps doivent être administrés par voie intraveineuse. Inversement, les petites molécules inhibitrices des récepteurs à tyrosine kinase (RTK) ont l'avantage de pouvoir être administrées par voie orale. Parmi les inhibiteurs de RTK les plus connus, le Sugen 5416 (SU5416, SemoxinalW) est un antagoniste spécifique de VEGFR-1 (Flt- 1) et -2 (KDR), bloquant la phosphorylation de Flk-1 médiée par VEGF [123, 124].

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 [139]. 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 [140].

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 [122].

Le sunitinib a été évalué dans des modèles murins de xénogreffes de tumeurs solides pédiatriques [141]. 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 3ème TKI ciblant le VEGFR en cours d'essais de phase III dans les tumeurs solides de l'adulte, qui a récemment reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du cancer du rein avancé [122].

Nous avons réalisé une revue générale des TKI avec une attention particulière pour leur potentiel en oncologie pédiatrique [142].

3.8. Inhibiteurs de metalloprotéinases matricielles :

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

De ce fait, l'angiogénèse peut être contrôlée en empêchant la dégradation de la membrane basale et du tissu environnant grâce à un MMPI. Le MarimastatW (BB-2516) est un inhibiteur synthétique de MMP-1, -2, -3, -7, et -9 et constitue le premier MMPI oralement bio-disponible testé chez l'homme [124].

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 l'ont montré une efficacité chez des patients ne présentant pas de pathologie musculosquelettique [124].

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 [110].

3.9. Les rétinoïdes:

Parmi les stratégies thérapeutiques actuelles du NB, les rétinoïdes sont utilisés dans le traitement de consolidation des NB de stade 4 en situation de maladie résiduelle minimale [143].

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 [144].

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

3.10. Chimiothérapie métronomique :

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

Il existe de nombreux protocoles évaluant la chimiothérapie métronomique dans les tumeurs pédiatriques. Dans le travail de Sterba et Al., 22 patients ayant une rechute de tumeur solide dont 4 NB ont été traités selon le protocole combined oral maintenance biodifferentiating and antiangiogenic therapy (COMBAT) utilisant le celecoxib, l'acide 13-cis-rétinoïque, avec des cycles de temzolomide métronomique et etoposide à faible dose [145].

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

3.11. Bisphosphonates :

Les métastases osseuses sont présentes chez près de la moitié des patients atteints de NB et contribuent à la morbidité et la mortalité [104].

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 zolédronique était évalué pour son activité antiostéoclastique et antitumorale en association à une chimiothérapie cytotoxique [147].

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 [148].

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.

4. Classifications pronostiques :

L'évaluation du risque des neuroblastomes dépend de plusieurs paramètres à savoir la présentation clinique et les éléments biologiques. L'analyse du risque a beaucoup évolué depuis les dernières années et des consensus se sont développés afin de mettre en place des classifications.

4.1 L'âge au diagnostic :

Est un facteur pronostique indépendant dans le neuroblastome. L'âge limité utilisé pour déterminer le risque de mauvais pronostic par la majorité des groupes de coopération est de 12 mois [159]. Cependant, des analyses récentes de GOG et des études sur des cohortes européennes ont indiqué que l'âge favorable peut être étendu jusqu'à 18 mois [160].

Chez les nourrissons de moins d'un an le pronostic est meilleur, y compris dans les formes métastatiques.

4.2 Classification INSS :

Celle-ci a été publiée en 1988 et révisée en 1993, elle prend en compte les caractéristiques cliniques, radiologiques et chirurgicales de la tumeur.

TableauVII: Classification de l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) [162].

Stade	Tumeur	Exérèse macroscopique	Ganglions régionaux	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
	Ou unilatérale	Oui/Non	Oui, envahis (controlatéraux)	Non
	Ou médiane, bilatérale	Non résécable	Oui/Non	Non
4				Os, moelle, ganglions à distance, foie....
4S « spécial », enfant de moins d'un an	Comme stade 1 et 2			Oui mais seulement -peau -foie -moelle (envahissement < 10%)

4.3 Classification INRG/INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging system):

Cette classification est la dernière en date et est utilisée actuellement. Elle a été proposée en 2009. Elle décrit quatre stades : L1, L2, M et MS correspondant respectivement aux stades INSS 1, 2-3, 4 et 4S. Ce nouveau système de classification a été établi afin d'apporter une aide aux cliniciens pour stratifier les patients dans des groupes de risques pré-thérapeutiques [163].

Tableau VIII: Classification pré-thérapeutique d'après « The INRG classification system : an INRG Task force report » de Cohn SL [9] (NA : non amplifié, GN : ganglioneurome, GNB : ganglioneuroblastome :

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

-L1 : tumeur localisée et absence IDRFs (image-defined risk factors).

-L2 : tumeur locorégionale avec un ou plus IDRFs

-M : maladie métastatique

-MS : Syndrome de Pepper

4.4 Classification d'EVANS :

Elle est la plus ancienne, établie dans les années 70 [161], c'est une classification anatomique posant problème pour les maladies métastatiques. Elle n'est plus utilisée.

Tableau IX: Classification d'Evans.

Stade I	Tumeur limitée à son organe de voisinage.
Stade II	Tumeur étendue en dehors de son organe ou de sa structure d'origine mais ne dépassant pas la ligne médiane. Les ganglions régionaux homolatéraux peuvent être envahis.
Stade III	Tumeur étendue en continuité au-delà de la ligne médiane Les ganglions régionaux envahis peuvent être envahis.
Stade IV	Maladie s'étendant au squelette, aux tissus mous, aux groupes ganglionnaires à distance, à la moelle, etc.
Stade V	Patients porteurs d'une tumeur primitive de stade I ou II et de métastases à distance (foie, peau, moelle osseuse) à l'exclusion de métastases osseuses à la radiologie.

4.5 Classification TNM (de l'UICC) :

Elle permet de faire une classification clinique de la tumeur primitive, des ganglions, des métastases ainsi d'inclure une description post chirurgicale [161].

□ **La classification TNM clinique (CS)** est la suivante (T : taille de la tumeur, Nx envahissement ganglionnaire, Mx : présence de métastases).

Tableau X-1 : Classification TNM (CS : clinical staging).

Stade	Tumeur	Ganglion	Métastase
CS1	T1 : <5 cm	N0 : absence	M0 : absence
CS2	T2 : >5 cm <10 cm	N0 : absence	M0 : absence
CS3	T3 : >10 cm	N0 : absence	M0 : absence
	tout T	N1 : présence	
CS4	tout T	tout N	M1 : présence

➤ **La classification TNM post-chirurgicale (pS) est la suivante :**

Tableau X-2 : Classification TNM post-chirurgicale (PS).

Stade	Qualité d'exérèse	Métastases
PS1	Exérèse complète de la tumeur sans ganglions envahis	P M0
PS2	Exérèse complète de la tumeur et des ganglions envahis	P M0
PS3A	Résidu microscopique de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS3B	Résidu macroscopique de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS3C	Simple biopsie de la tumeur et/ou des ganglions	P M0
PS4	Tout type d'exérèse	P M1

4.6 Classification de « pédiatrie oncology group » POG :

Cette classification prend en considération la présence d'ADP régionales métastatiques [164].

Tableau XI : Classification de « pediatric oncology group »POG.

Stade A	résection complète de la tumeur primitive avec résidu microscopique. les ADP régionales homolatérales non adhérentes sont histologiquement indemnes les ADP adhérentes à la surface ou dans la tumeur pelvienne, le foie est histologiquement indemne
Stade B	résection incomplète de la tumeur primitive les ADP et le foie est histologiquement indemne.
Stade C	résection complète ou incomplète de la tumeur primitive les ADP non adhérentes à la surface de la tumeur primitive sont envahis, le foie est histologiquement indemne.
Stade IV	métastase à distance (ADP, foie, peau, moelle osseuse, os...).
Stade Ds	enfant <1 an avec métastase.

4.7 Classification INRC (International Neuroblastome Response Criteria) :

Cette classification définit la réponse au traitement.

Tableau XII : Classification INRC.

Réponse	Tumeur primitive	Métastases
RC	Pas de tumeur	Pas de tumeur ; catécholamines normales.
BRP	Diminution de 90-99%	Pas de tumeur ; catécholamines normales. Hyperfixation 99 TC squelettiques 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 envahis*.
RM	Pas de nouvelles lésion : réduction d'une lésion mesurable > 50% (primitif ou métastases) et réduction des autres lésions < 50% ; progression < 25% de toute lésion.	
NR	Pas de nouvelles lésions, réduction < 50% et progression < 25% de toutes les lésions.	
MP	Toute nouvelle lésion ; augmentation > 25% d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire.	

RC : Réponse complète ; **BRP** : Bonne réponse partielle ; **RM** : Réponse mixte ; **NR** : Non réponse
MP : **Maladie progressive** ; (*) Un territoire médullaire peut être encore positif pour être en RP si cela représente une diminution du nombre de sites.

4.8 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.

Tableau XIII : Score de Philadelphie.

Appareil	Sévérité	Score
Gastro-intestinal		
Vomissements > 10% des apports	Léger	1
Vomissements répétés, nécessitant une réhydratation IV	Sévère	2
Respiratoire		
Polypnée > 60 bat/min avec besoin d'O ₂	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 < 50.10 ⁹ / L	Sévère	2

V. ETIOLOGIE [167]

Encore aujourd'hui l'étiologie du neuroblastome n'est pas bien comprise. Cependant certains rares cas de neuroblastomes familiaux (2% des neuroblastomes) sont décrits [Maris et al., 2007] comme associés à des mutations de la lignée germinale dans le gène *PHOX2B* [Trochet et al., 2004] ou dans le gène *ALK* (anaplastic lymphoma kinase) [George et al., 2008; Janoueix-Lerosey et al., 2008; Chen et al., 2008] ou encore plus récemment dans le gène *LMO1* [Wang et al., 2011]. Dans ce cas, la transmission est de type autosomique dominant à pénétrance incomplète ce qui suggère l'intervention d'autres facteurs de risque.

Il existe également une fréquence accrue de neuroblastome chez les patients atteints de la maladie de Recklinghausen.

Plusieurs facteurs de risque ont été proposés et sont toujours recherchés. Dû au développement précoce des neuroblastomes, de nombreuses études se sont portées sur des facteurs parentaux propres à la conception et à la gestation, incluant l'exposition aux produits chimiques, le tabac, l'alcool, l'utilisation de médicament durant la grossesse, sans entraîner de résultats concluants [Olshan et al., 1999; Yang et al., 2000].

Par ailleurs, une alimentation enrichie en acide folique ou incluant des cocktails multivitaminés lors de la grossesse diminueraient significativement le risque de neuroblastome [Ahmad, 2003; French et al., 2003; Goh et al., 2007]. Un effet protecteur de l'allaitement a également été montré [Martin et al., 2005]. Fait intéressant, la trisomie 21 aurait un effet protecteur sur la survenue d'un neuroblastome [Satge et al., 1998].

VI. APPORT DE LA GENETIQUE :

Les formes syndromiques du neuroblastome sont le reflet de la grande hétérogénéité de cette tumeur et c'est bien l'instabilité génétique tumorale qui expliquerait la nature complexe de cette maladie, justifiant ainsi une approche thérapeutique spécifique à chacune de ces formes.

Le neuroblastome est associé à de nombreuses altérations génétiques qui jouent un rôle déterminant dans le potentiel de dissémination métastatique : délétion du bras court du chromosome 1, amplification de l'oncogène N-MYC, absence d'expression du gène CD44. La mise au point de modèles expérimentaux de neuroblastome humain chez la souris athymique a permis de caractériser un ensemble d'anomalies génétiques spécifiquement associées au potentiel de dissémination : surexpression d'oncogènes, répression ou mutation de gènes suppresseurs de tumeurs, activation de gènes de résistance multiple aux médicaments (MDR1 et GST- π et activation de gènes antiapoptotiques.

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 [149].

➤ Oncogène MYCN

Le gène MYCN est un proto-oncogène exprimé normalement dans le système nerveux en développement, et situé à la partie distale du bras court du chromosome 2 dans la région 2p23-24. L'amplification de ce gène est liée à la présence de matériel génétique sous forme de chromosomes « double minute »

ou de région HSR « Homogenously Staining Regions », avec de 10 à 400 copies par cellule. Il résulte une hyperexpression d'une phosphoprotéine nucléaire impliquée dans l'activation de la transcription. L'amplification de MNYC, observée dans 25 à 30% des neuroblastomes, est hautement corrélée au stade et à la progression rapide de la maladie. L'existence d'une amplification de MYCN est un facteur de pronostic péjoratif indépendant qui doit être pris en compte dans la prise en charge thérapeutique. La possibilité de détecter MYCN dans le sérum est une voie d'avenir pour une évaluation plus simple de ce facteur pronostique [12].

➤ **Gain et pertes de segments chromosomiques**

Ces anomalies peuvent être analysées par fluorescent in situ hybridization (FISH) ou par CGH à la recherche d'une perte d'hétérozygotie (loss of heterozygosity [LOH]) en comparant l'acide désoxyribonucléique (ADN) tumoral à l'ADN constitutionnel ou par PCR. L'existence de ces anomalies n'est pas prise en compte dans la décision thérapeutique. Alors que le gain d'un chromosome 17 entier est corrélé aux formes de pronostic favorable, un statut chromosomique 17 normal ou le gain du segment 17q le plus souvent dans le cadre d'une translocation déséquilibrée 1;17, généralement par perte du 1p distal et gain du 17q distal, est un facteur indépendant de pronostic défavorable.

Des délétions du bras court du chromosome 1 sont observées dans 20 à 30% des cas. Deux types d'anomalies sont décrits, des petites délétions distales dans une région où l'existence d'un gène suppresseur de cancer est suspectée, des délétions plus étendues associées à une amplification de MYCN. Les anomalies du chromosome 1p sont associées à d'autres facteurs cliniques de pronostic péjoratif (stade avancé, âge > 1 an).

Des anomalies du bras long du chromosome 11 ont été décrites dans 15 à 20% des cas, elles sont inversement corrélées à l'amplification de MYCN, les anomalies du bras long du chromosome 14 sont corrélées à celles du 11[12].

➤ **Ploïdie (contenu en ADN des cellules tumorales)**

L'analyse du contenu en ADN en cytométrie en flux est une méthode assez simple, rapide, et donnant une bonne appréciation du nombre total de chromosomes. Une cellule normale, diploïde (2n chromosomes) a un index d'ADN de 1. On distingue différents phénotypes du contenu global en ADN, d'une part les tumeurs ayant une « instabilité génomique » (diploïdies /tétraploïdes) de pronostic défavorable, d'autre part les formes ayant une « instabilité mitotique » avec des gains de chromosomes entiers et peu de réarrangements structuraux (hyperdiploïdes/triploïdes) de pronostic favorable.[12]

➤ **Modification de l'expression de gènes**

Les neurotrophines jouent un rôle critique pour le développement du système nerveux sympathique, notamment le *nerve growth factor (NGF)* et le *brain derived neurotrophic factor (BDNF)*. Les neurotrophines se lient à la cellule par des récepteurs « Trk » de la famille des tyrosines kinases. Un niveau d'expression élevé de TrkA est corrélé à l'absence d'amplification de MYCN et un pronostic favorable, alors que l'expression de TrkB est liée à l'amplification de MYCN et à un pronostic défavorable.

CD44 est une molécule impliquée dans les interactions intercellulaires et entre cellule et matrice extracellulaire. L'absence d'expression de CD44 est associée à un pronostic défavorable alors que son expression permet de définir un sous-groupe de patients de pronostic favorable, même parmi les stades 3 et 4. Son expression est inversement corrélée à l'amplification de MYCN [12].

En 2006, T. Simon et al [150] ont revu les données concernant les patients ayant une tumeur localisée ne présentant pas d'amplification de N-MYC et n'ayant pas pu être réséquée entièrement durant le traitement, dans le but d'identifier les patients à risque. Parmi les 280 enfants concernés des essais du Cooperative German Neuroblastoma Group, deux patients sont en vie avec une tumeur en place sans que nous ayons plus de précision. Le suivi médian est de 4,3 ans.

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

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

Certains mécanismes de chimiorésistance ont été caractérisés [151]. 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 [152]. Pour nos patients, la nonréponse 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 [149,152].

Sur le plan cytogénétique, ces tumeurs ont un contenu en ADN triploïde et ne présentent pas de délétion 1p [153]. 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 XIV: Classification en fonction de critères cliniques et biologiques [149].

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

➤ **Anomalies d'expression des microARN [167]**

L'expression génique d'une cellule normale est hautement régulée par un réseau de signalisation complexe. Parmi les ARN non codants mis à jour, les microARN jouent un rôle important dans le maintien de cette régulation qui, si elle vient à être rompue, entraîne la cellule normale vers un état transformé. L'expression des microARN étant tissu-spécifique dans une cellule normale, la dérégulation d'expression observée dans un cancer concernerait les mêmes microARN que ceux opérant dans son tissu originel. Une telle spécificité offre ainsi des outils diagnostiques et pronostiques nouveaux.

Depuis 2007, le profilage de l'expression des microARN dans le neuroblastome a identifié un grand nombre de microARN qui s'avèrent différenciellement exprimés entre des formes tumorales favorables et non favorables ; ces études se sont essentiellement attachées à comparer les formes amplifiées en *N-MYC* à celles non amplifiées. Cependant pour la plupart des études, la corrélation entre l'expression des microARN identifiés et la survie des patients n'a pu être établie comme un facteur pronostique indépendant des facteurs cliniques standard (stade *INSS*, âge au diagnostic et amplification de *N-MYC*).

Concernant l'implication des microARN dans la progression tumorale des tumeurs neuroblastiques, dans un travail séminal publié en 2007, Chen & Stallings ont mesuré l'expression de 157 microARN par RT-qPCR dans 35 tumeurs caractérisées par des altérations génomiques de trois types : anomalies du nombre de chromosomes entiers (hyper-diploïdie), délétion du 11q et amplification de *N-MYC*. Les auteurs ont montré que 20% de ces microARN

avaient une expression différentielle entre les trois types tumoraux ; la comparaison binaire de ces microARN a montré que 20% de ces microARN étaient différentiellement exprimés entre les tumeurs hyper-diploïdes et les tumeurs 11q alors que plus de 70% l'étaient entre les tumeurs hyper-diploïdes et celles présentant une amplification *N-MYC*, 40% de ces microARN discriminant les tumeurs *N-MYC* amplifiées des tumeurs 11q-. De façon intéressante, la majorité des microARN dérégulés dans les tumeurs *N-MYC* amplifiées étaient faiblement exprimés [Chen and Stallings, 2007].

Puis en 2008, l'établissement d'un modèle *in vitro* d'activation conditionnelle de *NMYC* a permis à Schulte et coll. d'identifier 11 microARN sur-régulés sur 384 analysés, aucun n'étant sous-régulé. Fait notable, ces 11 microARN présentent dans leurs régions promotrices des séquences E-box de liaison préférentielle avec le facteur de transcription *N-MYC*, ce qui suggère une régulation directe de ces microARN par l'oncogène *N-MYC*. L'analyse de 24 tumeurs primaires a uniquement identifié 14 microARN sur-exprimés dans les neuroblastomes avec amplification *N-MYC* dont 7 en commun avec la signature obtenue *in vitro* [Schulte et al., 2008].

En 2009, poursuivant la même ligne de recherche, Bray et coll. ont montré que *N-MYC* régulait l'expression de certains microARN, pouvant ainsi causer une importante sous-régulation de l'expression des microARN [Bray et al., 2009]. L'analyse de l'expression de 430 microARN par RT-qPCR dans 144 tumeurs primaires, a indiqué que 25% étaient différentiellement exprimés de manière significative entre des tumeurs *N-MYC* amplifiées et non amplifiées, régulés directement ou indirectement par *N-MYC*, d'après les auteurs : 1/3 sont sur-exprimés et 2/3 sont sous-exprimés dans les tumeurs amplifiées. Après exclusion des membres du même cluster polycistronique (ici miR-17-5p-92 dont la surexpression

a été précédemment rapporté [Chen and Stallings, 2007;Schulte et al., 2008] et C14MC qui a été trouvé sous-exprimé dans les tumeurs non amplifiées), une ultime signature de 15 microARN prédictive de l'évolution clinique a été proposée. Une analyse génomique a permis aux auteurs de montrer que les déséquilibres génomiques ne perturbent que 15% des loci encodant pour des microARN analysés dans l'étude [Bray et al., 2009].

En 2010, Schulte *et coll.* ont comparé, par « deep-sequencing », le transcriptome non codant de 5 neuroblastomes de stade 1 non *N-MYC* amplifiés à 5 neuroblastomes de stade 4 *N-MYC* amplifiés, pour mettre en évidence 76 microARN différentiellement exprimés entre les deux groupes de tumeurs [Schulte et al., 2010].

En 2010 également, l'étude de Lin *et coll.*, réalisée sur 66 neuroblastomes, a mesuré l'expression de 162 microARN par RT-qPCR, pour retrouver la majorité d'entre eux sous-régulés dans les neuroblastomes de stade 4, tout particulièrement ceux présentant une

amplification de *N-MYC*, de pronostic très défavorable [Lin et al., 2010a]. Ainsi les auteurs proposèrent une signature de 27 microARN comme outil de prédiction du risque au diagnostic. S'intéressant aux enzymes nécessaires à la maturation des microARN, les auteurs ont montré également une sous-régulation de *DICER* et *DROSHA* dans les neuroblastomes avancés avec une différence très marquée entre stades 4 et stades 4S. La faible expression des transcrits de ces deux enzymes corrèle une plus faible survie des patients. Au final, les auteurs proposent un modèle de prédiction comprenant l'âge au diagnostic, 12 microARN et le couple *DICER/DROSHA* [Lin et al.,2010a].

L'étude la plus récente réalisée en 2011 sur 609 tumeurs neuroblastiques par De Preter et coll., propose une signature de 25 microARN permettant de distinguer les neuroblastomes de bas et ceux de haut risque. Cette signature, comprenant 14 microARN sur-exprimés et 11 sous-exprimés dans les neuroblastomes de haut risque, s'avère être un marqueur pronostic indépendant des autres co-variables testées (âge au diagnostic, stade *INSS* et amplification *N-MYC* [De Preter et al., 2011]).

En résumé, les études réalisées sur les tumeurs neuroblastiques désignent les microARN sélectionnés comme impliqués dans la progression tumorale des neuroblastomes. Appartenant pour la plupart à des clusters répartis sur le génome, la dérégulation de ces microARN est, en règle générale, une sous-régulation d'expression. La compilation de ces publications fait ressortir treize microARN d'intérêt, leur suggérant un rôle particulièrement important dans l'oncogenèse du neuroblastome. Plusieurs d'entre eux ont fait l'objet d'études fonctionnelles dans le neuroblastome, notamment, les microARN du cluster 17-92.

VII. SUIVI POST-THERAPEUTIQUE :

La nécessité d'assurer un suivi médical prolongé pour les patients traités pour un cancer dans l'enfance est actuellement reconnue par tous. La morbidité et la mortalité sont augmentées dans cette population à risque, essentiellement par les effets indésirables tardifs du traitement. Leur diagnostic précoce est nécessaire pour une prise en charge optimale [154 ,155].

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 [156], 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** [157] 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 [158]. 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



Le neuroblastome (NB) est une tumeur maligne d'origine embryonnaire qui se développe à partir des cellules de la crête neurale.

Le NB n'est pas rare et se place en cinquième position parmi les cancers de l'enfant à l'hôpital d'enfant de Rabat (HER).

Les formes syndromiques du neuroblastome, notamment les syndromes de Pepper et de Hutchinson appartiennent, respectivement aux stades IVs et IV qui sont des formes métastatiques du NB. Ils se différencient quant à leur fréquence, leur pronostic et leur prise en charge thérapeutique.

La fréquence du syndrome de Pepper est de 3,66% de l'ensemble des NB enregistrés durant cette dernière décade. Celle du syndrome de Hutchinson est de 1%.

Cette pathologie tumorale est la plus fréquente chez le jeune enfant âgé de moins de 5 ans (38) (43) (60) et l'âge retrouvé dans notre série se situe entre 2mois et 1 an pour le syndrome de Pepper et entre 20mois à 5ans pour le syndrome de Hutchinson.

Les 2 sexes sont touchés avec une légère prédominance du sexe féminin (F) (sexe ratio=1,5) Aucune étiologie n'a été retrouvée.

La totalité des patients dans notre étude vivent dans des conditions socio-économiques défavorables.

La symptomatologie clinique est variée et les motifs de consultation les plus fréquents sont la masse abdominale avec un syndrome compressif pour le syndrome de Pepper et l'exophtalmie avec des hématomes palpébraux pour le syndrome de Hutchinson.

La tumeur primitive, étant chez la majeure partie des patients de siège abdominal (9cas/10), est localisée le plus souvent grâce à l'échographie.

La recherche d'une localisation secondaire ostéomédullaire est constamment entreprise par des radiographies du squelette, parfois la scintigraphie, 2 médullogrammes ou une biopsie ostéomédullaire.

Les modalités thérapeutiques se résument à la chimiothérapie complétée en cas de régression tumorale par un geste chirurgical. La radiothérapie n'a jamais été employée dans notre série.

Le pronostic du NB de stade IV, et notamment du syndrome de Hutchinson reste inquiétant et ce, malgré les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années. Cependant, cette sombre présentation de la maladie s'éclaircit quelque peu par le bon pronostic des NB de stade IVs et plus précisément par la particularité d'une forme clinique : le syndrome de Pepper qui se rencontre plus fréquemment chez le nourrisson âgé de moins de 6 mois et qui peut évoluer vers une régression totale spontanée.

Le traitement du syndrome de Pepper est difficilement standardisable mais l'utilisation d'une chimiothérapie à faible dose est de règle.

L'évolution la plus favorable étant celle du NB de stade IVs –avec le syndrome de Pepper- une technique de dépistage systématique et précoce des nourrissons âgés de moins de 6 mois a été appliquée notamment au Japon mais elle reste très discutée quant au rapport efficacité/coût. (49) (60) (68)

Par contre le NB de stade IV –avec le syndrome de Hutchinson- conserve un pronostic sombre et demeure le problème essentiel pour les oncologistes pédiatriques quant à la prise en charge thérapeutique.

Les divers protocoles de chimiothérapie lourde proposés par de nombreux auteurs ont permis de passer d'un taux de survie de 5% à 20% à 5 ans. (10) (54) (62) (64). Tous ces traitements sont pénibles pour le jeune patient et sa famille, demandent des moyens financiers importants et sont souvent, de par leur toxicité, responsables de décès.

Ainsi, s'il est vrai que des progrès ont été réalisés dans la prise en charge thérapeutique des NB de stade IV, aucun traitement n'a pu assurer à ces enfants une survie beaucoup plus longue par rapport à celle obtenue par les traitements conventionnels.

Au Maroc, les enfants porteurs de NB de stade IV et, quel que soit leur âge, sont mis sous cyclophosphamide (CPM) aussi longtemps que le traitement est efficace et toléré. Ce traitement offre pour un pays en développement tel que le Maroc de nombreux avantages : il est bien toléré, possède un effet antalgique rapide quoique l'effet sur les tumeurs qui ne disparaissent jamais complètement est moins appréciable. Il n'est pas coûteux et peut être administré à domicile ne perturbant pas, de ce fait, la vie sociale et professionnelle de l'entourage familial. Il nous paraît donc être le plus adéquat pour nos pays en voie de développement qui ne disposent pas des moyens matériels et humains nécessaires à l'utilisation des protocoles de chimiothérapie lourde.

Finalement, les possibilités thérapeutiques, pour les pays en voie de développement comme le Maroc, pourraient ainsi que le montre notre étude se limiter à l'emploi du CPM face à cette maladie qui, malgré les progrès réalisés, demeure difficilement curable.



Résumés



RESUME

Thèse : Les formes syndromiques du Neuroblastome

Auteur : Salma El Ghorfi

Mots clés : Neuroblastome, syndromes, métastases, Pepper, Hutchinson

Le neuroblastome est une tumeur maligne fréquente de l'enfant caractérisée par une grande hétérogénéité clinique, allant de la régression spontanée à l'évolution tumorale progressive.

Dans ce travail, nous nous intéressons au NB quelle que soit sa localisation, rentrant dans le cadre d'un syndrome, et plus particulièrement aux syndromes de Pepper et de Hutchinson qui sont connus comme étant des comportements différents des NB métastatiques. L'objectif étant d'insister sur le fait qu'il ne faut pas méconnaître une forme syndromique devant un neuroblastome diagnostiqué.

Les modalités thérapeutiques se résument à la chimiothérapie complétée, en cas de régression tumorale par un geste chirurgical.

L'évolution du syndrome de Pepper est la plus favorable avec même possibilité de régression spontanée. Par contre le syndrome de Hutchinson, qui appartient au stade IV du NB, conserve un pronostic sombre.

Cette diversité clinique et pronostique est très étroitement corrélée à des caractéristiques moléculaires, tel le phénomène d'amplification du gène N-myc et les délétions du bras court du chromosome 1.

La définition de plus en plus précise des anomalies moléculaires du neuroblastome pourra sûrement permettre des traitements de mieux en mieux adaptés au risque avec une amélioration des taux de guérison et de la qualité de vie.

ABSTRACT

Thesis: syndromic forms of Neuroblastoma

Author: Salma El Ghorfi

Keywords: Neuroblastoma, syndromes, metastasis, Pepper, Hutchinson

Neuroblastoma is a common malignant tumor of children characterized by high clinical heterogeneity, ranging from spontaneous regression to progressive tumor evolution.

In this work, we are interested in Neuroblastoma regardless of its location within the scope of a syndrome, particularly Pepper and Hutchinson syndromes which are known as different behaviors of metastatic NB. The aim is to emphasize that we must not ignore a syndromic form when we have a diagnosed neuroblastoma.

Treatment modalities can be summed up as chemotherapy supplemented, if tumor regressed by a surgical procedure.

Pepper's syndrome evolution is the most favorable with even the possibility of spontaneous regression. On the other side, Hutchinson's syndrome, which belongs to stage IV NB, retains a poor prognosis.

Current clinical and prognostic diversity is very closely related to the molecular characteristics, such as the phenomenon of N-MYC gene amplification and chromosome 1 short arm deletions.

The increasingly precise definition of molecular abnormalities will surely allow neuroblastoma treatments increasingly better adapted to the risk with improved cure rates and life quality.

ملخص

العنوان : أشكال المتلازمات لورم الخلايا البدائية العصبية

من طرف: سلمى الغريفي

الكلمات الأساسية : العصبية، المتلازمات، الانبثاث، بيبير، هوتشينسون

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

في هذا العمل، نهتم بورم الخلايا البدائية العصبية مهما كان موقعها والتي تدخل في إطار متلازمة و خاصة متلازمات بيبير و هوتشينسون المعروفة بسلوك مختلف مقارنة مع ورم الخلايا البدائية العصبية النقيلية.

لهدف من ذلك هو التأكيد على ضرورة عدم تجاهل تشخيص متلازمة عند تشخيص لورم الخلايا البدائية العصبية.

تتلخص طرق العلاج في العلاج الكيميائي متبوعاً بالجراحة في حالة تراجع الورم.

تطور متلازمة بيبير هو الأكثر إيجابية مع إمكانية تراجع عفوي. بطريقة معاكسة فإن تطور متلازمة هوتشينسون الذي ينتمي إلى المرحلة الرابعة للورم، يحتفظ بانبؤ عابس.

هذا التنوع السريري و التشخيصي مرتبط بشكل وطيد بخصيات جزيئية مثل ظاهرة تضخيم N-MYC والحذف من الذراع القصير للكروموسوم 1 .

التعريف الأكثر دقة للشذوذ الجزيئي لورم الخلايا البدائية العصبية سيتمكن بالتأكيد من إيجاد علاج مناسب للخطر مع تحسين نسبة الشفاء وجودة الحياة .



Bibliographie



- [1] **Pla, P., Moore, R., Morali, O. G., Grille, S., Martinozzi, S., Delmas, V. and Larue, L.** Cadherins in neural crest cell development and transformation. *J. Cell. Physiol.* 2001; 189: 121–132.
- [2] **Newgreen DF, Tan SS.** Adhesion molecules in neural crest development. *Pharmacol Ther* 1993; 60(3): 517-37.
- [3] **Brodeur GM.** Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nature reviews. Cancer* 2003, 3(3): 203-216.
- [4] **Janoueix-Lerosey I, G Schleiermacher and O Delattre.** Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. *Oncogene* 2010, 29(11): 1566-1579.
- [5] **Maris JM.** Recent advances in neuroblastoma. *New England Journal of Medicine* 2010, 362(23): 2202-2211.
- [6] **Rubie H.** Neuroblastome. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2001, 12p.*
- [7] **Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL:** Neuroblastoma. *Lancet* 2007, **369**(9579):2106-2120.
- [8] **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.

- [9] **European Cooperative Studies (NB99)** Adapted from “Hepatomegaly in Neuroblastoma Stage 4S: criteria for treatment,” Hsu et al *Med. Ped Oncol* (1996) 27; 521-52.
- [10] **Cohen MD, Auringer ST, Grosfeld JL, Galliani CA, Heerema NA** Multifocal primary neuroblastoma. *Pediatric radiol* 1993; 22: 463-6.
- [11] 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.
- [12] **D. Couanet, D. Valteau-Couanet** : Neuroblastome (2006)
- [13] **Maher Wiese V.L., Wenner N.P., Grant-Kels J.M.**
Metastatic cutaneous lesions in children and adolescents with a case report of metastatic neuroblastoma. *J.A.M. ACAD. Dermatol.*, Vol 26 (1992) pp: 620-628
- [14] **Hartmann O., PEIN F., Caillaud J.M and Coll.**
Neuroblastomes *Encyclopédie des cancers*. Editions 1989 vol 25 pp. 387-427
- [15] **Michon J.**, Recommandations de traitement pour les neuroblastomes 4s
Amendement au protocole NBL 90 (1993) pp:1-16

- [16] **Michon J., Hartmann O., Plantaz D. and Coll.** Stage IV neuroblastoma : is the prognosis really better under one year of age?
- [17] **Bayle C., Allard T, RODARY C and coll.** Detection of bone marrow involvement by neuroblastome: Comparaison of two cytological methods.
- [18] **Hainaut F., Bouton J.M., PLOT C. and Coll.** Anasarque foeto placentaire secondaire à un neuroblastome. Diagnostic prenatal.
- [19] **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 deshydrogenase in patients in the pediatric oncology group.*Cancer 1993; 71: 3173-3181.*
- [20] **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.*
- [21] **Yoggeswaran G:** Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res 1983; 38: 289-350.*
- [22] **M.D Cohen:** International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol, 12 (1994), pp. 1991– 1993.*
- [23] **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.*

- [24] **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.
- [25] **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.
- [26] **H Brisse, V Edeline, J Michon, D Couanet, JM Zucker et S Neuenschwander** **Stratégie actuelle d'imagerie des neuroblastomes**
- [27] **Haliloglu M, Hoffer F, Gronemeyer S, Rao B.** Applications of 3D contrast-enhanced MR angiography in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 1999;29: 863-8.
- [28] **Cohen MD, Weetman R, Provisor A et al.** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma with a 0.15-T magnet. *AJR* 1984; 143: 1241-8.
- [29] **Sofka CM, Semelka RC, Kelekis NL et al.** Magnetic resonance imaging of neuroblastoma using current techniques. *Magn Reson Imaging* 1999; 17: 193-8.
- [30] **Beierwaltes WH:** Update on basic research and clinical experience with metaiodobenzylguanidine. *Med Pediatr Oncol* 1987;15: 163-9.
- [31] **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.

- [32] **S Neuenschwander, L Ollivier, M Toubeau et al.:** Local evaluation of abdominal neuroblastoma stage III and IV. Use of US, CT, and 123 I meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Scintigraphy Annales de Radiologie*, 30 (1987), pp. 491–496.
- [33] **M Petjak, M.M Tiel-van Buul, C.R Staalman et al.:** Diagnostic imaging in abdominal neuroblastoma. Is there a complementary role of MIBG scintigraphy and ultrasonography? *Eur J Pediatr*, 156 (1997), pp. 610–615.
- [34] **N Lebtahi, F Gudinchet, M Nenadov-Beck et al.:** Evaluating bone marrow metastasis of neuroblastoma with iodine-123-MIBG scintigraphy and MRI. *Nucl. Med.* 38 (1997), pp. 1389–1392.
- [35] **J.D Lumbroso, F Guermazi, O Hartmann et al.:** Metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in neuroblastoma. *sensitivity and specificity a review of 115 scans* *Prog Clin Biol Res*, 271 (1988), pp. 689–705.
- [36] **Y Perel, J Conway, M Kletzel et al. :** Clinical impact and prognostic value of metaiodobenzylguanidine imaging in children with metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 21 (1999), pp. 13–18.
- [37] **M.E Juweid, Y Menda, M.S O'Dorisio et al. :** 111 In-pentetreotide versus bone scintigraphy in the detection of bony metastases of neuroblastoma. *Nucl Med Commun.* 23 (2002), pp. 983–989

- [38] **Y.Y Ng, J.E Kingston:** The role of radiology in the staging of neuroblastoma. *Clinical Radiology*. 47 (1993), pp. 226–235.
- [39] **T.L Slovis, M.P Meza, B Cushing et al.:** Thoracic neuroblastoma: what is the best imaging modality for evaluating extent of disease? *Pediatr Radiol*, 27 (1997), pp. 273–275. 1.
- [40] **H Shimada, Ambros IM, Dehner LP, Hata J , Joshiw, Roald B, et al.:** International Neuroblastoma Pathologic Classification (the Shimada système). *Cancer* 1999 ;86 ;364-72
- [41] **W.A Weiss, K Aldape, G Mohapatra, B.G Feuerstein, J.M Bishop:** Targeted expression of MYCN causes neuroblastoma in transgenic mice *EMBO*. 16 (1997), pp. 2985–2995.
- [42] **G.P Tonini, L Boni, A Pession, D Rogers, A Iolascon, G Basso et al.:** MYCN oncogene amplification in neuroblastoma is associated with worse prognosis, except instage 4s: the Italian experience with 295 children. *J Clin Oncol*, 15 (1997), pp. 85–93.
- [43] **G.M Brodeur, R.C Seeger, M Schwab, H.E Varmus, J.M Bishop.** Amplification of N-myc sequences in primary human neuroblastomas: correlation with advanced disease stage *Prog. Clin Biol Res* 175 (1985), pp. 105–113.
- [44] **R.C Seeger, G.M Brodeur, H Sather, A Dalton, S.E Siegel, K.Y Wong et al.:** Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med*, 313 (1985), pp. 1111–1116

- [45] **Look et al 1984,kaneko 1987,look et al 1991** clinical relevance of tumor cell ploidy and N-MYC gene amplification in childhood neuroblastoma; a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 9:581- 91
- [46] **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.
- [47] **R Ladenstein, I.M Ambros, U Potschger, G Amann, C Urban, F.M Fink et al.:** Prognostic significance of DNA di-tetraploidy in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 36 (2001), pp. 83–92.
- [48] **A.T Look, F.A Hayes, J.J Shuster, E.C Douglass, R.P Castleberry, L.C Bowman et al.:** Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma. *a Pediatric Oncology Group studyJ Clin Oncol*, 9 (1991), pp. 581–591
- [49] **N Bown, S Cotterill, M Lastowska, S O'Neill, A.D Pearson, D Plantaz et al.:** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 340 (1999), pp. 1954– 1961.
- [50] **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.
- [51] **J.M Maris, M.J Weiss, C Guo, R.B Gerbing, D.O Stram, P.S White et al.:** Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 18 (2000), pp. 1888–189.

- [52] **A Nakagawara, M Arima, C.G Azar, N.J Scavarda, G.M Brodeur:** Inverse relationship between trk expression and N-myc amplification in human neuroblastomas. *Cancer Res*, 52 (1992), pp. 1364–1368.
- [53] **A Nakagawara, M Arima-Nakagawara, N.J Scavarda, C.G Azar, A.B Cantor, G.M Brodeur :** Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med*, 328 (1993), pp. 847–854
- [54] **Richards MJ, Joo P, Gilbert EF.** The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. *Cancer* 1976; 38(4):1847-52 .
- [55] **Shamberger RC, Allarde-Segundo A, Kozakewich HP, Grier HE.** Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before ou after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 1991 ; 26 (9) : 1113-7 ; discussion 1117-8 .
- [56] **Cheung NK, Heller G:** Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1050-1058.
- [57] **Hayes FA, Gree AA, Casper J, Cornet J, Evans AE:** Clinical evaluation of sequentially schedules cisplatin and VM 26 in neuroblastoma. Response and toxicity. *Cancer* 1981; 48: 1715-1718.
- [58] **Frappaz D, Michon J, Hartmann O, Bouffet E, Lejars O, Rubie H ,et al.:** Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: a french society of pediatric oncology phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1592-1601.

- [59] **Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al.** : Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatinetoposide. *BrJCancer* 1998; 77 : 2310-2317.
- [60] **Hartmann O, Scopinaro M, Fournade MF, Sarrazin D, Lemerle J** :Neuroblastomes traités à l'institut Gustave Roussy de1975 à1979. Centsoixante- treize cas. *Arch Fr Pédiatr* 1983; 40 : 15-21 .
- [61] **Philip T, Ghalie R, Pinkerton R, Zucker JM, Bernard JL, Leverger G , et al.** :A phase II study of high dose cisplatinum and VP 16 in neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 941-950.
- [62] **Bernard JL, Philip T, Zucker JM, Frappaz D, Robert A, Margueritte G , et al.** Sequential cisplatin/VM 26 and vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin in metastaticneuroblastoma an effective alternating non-cross resistant regimen? *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 1952-1959
- [63] **Rubie H, Michon J, Plantaz D, Peyroulet MC, Coze C, Frappaz D, et al.** Unresectable localized neuroblastoma : improved survival after primary chemotherapy including carboplatinetoposide. Neuroblastoma Study Group of the Societe française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). *Br J Cancer* 1998,77(12):2310-7 .
- [64] **Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, et al.** High-dose chemotherapy followed by locoregionla 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 .

- [65] **Cecchetto , G, Mosseri V ,De Bernardi B, et al.** *Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma :The LNESG I study for the European society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group.* *J Clin Oncol* 2005;23:8483-8487.
- [66] **Evans AE, Silber JH, Shipilsky A et al.** Successful management of low stage neuroblastoma with adjuvant therapies: a comparison of two decades, 1972 through 1981 and 1981 through 1992 in a single institution. *J Clin Oncol* 1996;14:2504-2512.
- [67] **Michon J, De Bernardi B, Rubie H, et al.** Surgery as the only treatment for INSS stage 2 Neuroblastoma: risk factors predicting relapse. *Med Ped Oncol* 2000; 35:758.
- [68] **Garaventa A, Boni L; Lo Piccolo MS, et al.** Localized unresectable neuroblastoma : results of treatment based on clinical prognostic factors. *Ann Oncol* 2002;13:956.64.
- [69] **Garaventa A, De Bernardi B, Pianca C, et AL.** Localized but unresectable neuroblastoma : treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 1993;11:1770-1779.
- [70] **Rubie H, Michon J, Plantaz D, et al.** Localized unresectable neuroblastoma :improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. *Br J cancer* 1998;77:2310-2317.
- [71] **Le Tourneau JN, Bernard JL, Hendren WH, Carcassonne M.** Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma .*J pediatr surg* 1985,20:244-9.

- [72] **Powis MR, Imeson JD, Holmes SJK.** The effect of complete excision on stage III neuroblastoma: a report of European neuroblastoma study group. *J pediatr surg* 1996;31:516-9.
- [73] **Ogita S1, Tokiwa K, Takahashi T.** Renal artery spasm :a cause of acute renal failure following abdominal surgery for neuroblastoma; *J Pediatr Surg.* 1989 Feb;24(2):215-7.
- [74] **Michio Kaneko, Mayumi Iwakawa, Ken-ichi Ikebukuro, Haruo Ohkawa.** Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age; *Journal of Pediatric Surgery* 1998; 33:1690-4.
- [75] **Pellerin D, Fekete CN, Révillon Y, Fernandes P.;** Titre : *Place de la chirurgie dans le traitement du neuroblastome.*; *Chir pediatr* 1983 ;24 :3-9.
- [76] **Kiely EM.** The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 1994 Feb;29(2):128- 33.
- [77] **Paran TS1, Corbally MT, Gross-Rom E, Rutigliano DN, Kayton ML, La Quaglia MP.** Experience with aortic grafting during excision of large abdominal neuroblastomas in children. *J Pediatr Surg.* 2008 Feb;43(2):335-40. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.10.045.
- [78] **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 .

- [79] **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 .
- [80] **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 .
- [81] **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
- [82] **Briccoli A, Rocca M, Salome M, et al.** Resection of recurrent pulmonary **metastases** in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104:1721-1725 .
- [83] **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.
- [84] **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
- [85] **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 .

- [86] **Rubino C, Adjadj E, Guerin S, Guibout C, Shamsaldin A, Dondon Mg, et al.** Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer* 2003; 107(5):791-6 .
- [87] **Menu-Branthomme A, Rubino C, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Dondon MG, et al.** Radiation dose, chemotherapy and risk of soft tissue sarcoma after tumours during childhood. *Int J Cancer* 2004;110(&):87-93 .
- [88] **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(5):789-95.
- [89] **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
- [90] **Mathay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al.** successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1256-64 .
- [91] **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 .

- [92] **Lumbroso J, Hartmann O, Schlumberger M** therapeutic Use of [131I] métaiodobenzylguanidine in neuroblastoma: a phase II study in 26 patients. “Societe Française d’oncologie Pédiatrique” and Nuclear Medicine **Co-investigators. J Nucl Biol Med 1991;35(4):220-3 .**
- [93] **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
- [94] **Bauer M, Reaman GH, Hank JA, Cairo MS, Anderson P, Blazar BR, et al.:** A phase II trial of human recombinant interleukin 2 administered as a 4-day continuous infusion for children with refractory neuroblastoma, non-Hodgkin's lymphoma, sarcoma, renal cell carcinoma, and malignant melanoma. *A Children's Cancer Group study. Cancer* 1995 ; 75 : 2959- 2965.
- [95] **Cheung NK, Kushner BH, Cheung IK, Kramer K, Canete A, William G, et al.:** Anti-GD2 antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3053-3060.
- [96] **Frost JD, Hank JA, Reaman GH, Friedrich S, Seeger RC, Gan J, et al. :** A phase I/II trial of murine monoclonal anti-GD2 antibody 14. G2a plus interleukin 2 in children with refractory neuroblastoma. *Cancer* 1997; 80: 317-333.

- [97] **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK , et al.** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation and 13-cis retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341 : 1165-1173 .
- [98] **Suarez A., Hartmann O., Vassal G. and Coll.** Treatment of stage IVs neuroblastoma : A study of 34 cases treated between 1982 and 1987. *Medical and Pediatric oncology*, vol 19 (1991) pp: 473-474.
- [99] **Michon J., Hartmann O., Frappaz D. and Coll** Adaptation of the treatment to clinical presentation in stage 4s neuroblastome. Results of the SFOP NBL 90 prospective study SIOP XXV meeting. Abstracts
- [100] **Mc Williams N.B. Screening infants** for Neuroblastoma in North America. *Pediatrics* 1987 pp: 1048-1049.
- [101] **Sawada T., Nakata T., Takasugi N. ans Coll.** Mass screening for neuroblastome in infants in Japan *The Lancet*, (1984) pp: 271-273.
- [102] **Philip T., Kremens B., Chappuis J.P.** Le neuroblastome en 1987 (première et deuxième parties). *Pediatric*, Vol. 42 (1987) pp : 143-152 et pp : 231-239.
- [103] **Maris JM.** The biologic basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:7-13.
- [104] **Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, et al.** Neuroblastoma. *Lancet* 2007; 369:2106-20

- [105] **Dome B, Hendrix MJ, Paku S, et al.** Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol* 2007; 170:11-15.
- [106] **Stacker SA, Achen MG, Jussila L, et al.** Lymphangiogenesis and cancer metastasis. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:573-83.
- [107] **Rossler J, Lagodny J.** Blood and lymph vessels in embryonic tumors. *Hematol Oncol* 2005; 23:94-101.
- [108] **Chlenski A, Liu S, Cohn SL.** The regulation of angiogenesis in neuroblastoma. *Cancer Lett* 2003;197:47-52.
- [109] **Shusterman S, Maris JM.** Prospects for therapeutic inhibition of neuroblastoma angiogenesis. *Cancer Lett* 2005;228:171-9.
- [110] **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.
- [111] **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.
- [112] **Rossler J, Breit S, Havers W, et al.** Vascular endothelial growth factor expression in human neuroblastoma: Up-regulation by hypoxia. *Int J Cancer* 1999; 81:113-7.

- [113] **Taylor M, Rossler J, Georger B et al.** High levels of VEGFR-2+ bone-marrow derived progenitor cells correlate with metastatic disease in pediatric solid malignancies. Abstract: 40e congrès de la Société internationale d'oncologie pédiatrique. Berlin 2008.
- [114] **Pezzolo A, Parodi F, Corrias MV, et al.** Tumor origin of endothelial cells in human neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2007;25:376-83.
- [115] **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.
- [116] **Schramm A, von Schuetz V, Christiansen H, et al.** High activin A expression in human neuroblastoma: Suppression of malignant potential and correlation with favourable clinical outcome. *Oncogene* 2005; 24:680-7.
- [117] **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.
- [118] **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.
- [119] **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.

- [120] **Sartelet H, Fabre M, Castaing M, et al.** Expression of erythropoietin and its receptor in neuroblastomas. *Cancer* 2007;110: 1096-106.
- [121] **Jain RK.** Antiangiogenic therapy for cancer: Current and emerging concepts. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:7-16.
- [122] **Ribatti D, Vacca A, Nico B, et al.** Angiogenesis and antiangiogenesis in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2002;38:750-7.
- [123] **Brem S.** Angiogenesis and Cancer control: From concept to therapeutic trial. *Cancer Control* 1999; 6:436-58.
- La prise en charge du neuroblastome médian chez l'enfant (à propos de 22 cas) 156
- [124] **D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al.** Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91: 4082-5.
- [125] **Kaicker S, McCrudden KW, Beck L, et al.** Thalidomide is antiangiogenic in a xenograft model of neuroblastoma. *Int J Oncol* 2003; 23:1651-5.
- [126] **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.
- [127] **Richards MJ, Joo P, Gilbert EF.** The rare problem of late recurrence in neuroblastoma. *Cancer* 1976; 38(4):1847-52
- [128] **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 .

- [129] **Davidoff AM, Leary MA, Ng CY, et al.** Autocrine expression of both endostatin and green fluorescent protein provides a synergistic antitumor effect in a murine neuroblastoma model. *Cancer Gene Ther* 2001; 8:537-45.
- [130] **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.
- [131] **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.
- [132] **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.
- [133] **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.
- [134] **Kim ES, Soffer SZ, Huang J, et al.** Distinct response of experimental neuroblastoma to combination antiangiogenic strategies. *J Pediatr Surg* 2002; 37:518-22.
- [135] **Segerstrom L, Fuchs D, Backman U, et al.** The anti-VEGF antibody bevacizumab potently reduces the growth rate of highrisk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res* 2006; 60:576-81.

- [136] **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.
- [137] **[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.
- [138] **Klement G, Baruchel S, Rak J, et al.** Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; 105:R15-24.
- [139] **Backman U, Svensson A, Christofferson R.** Importance of vascular endothelial growth factor A in the progression of experimental neuroblastoma. *Angiogenesis* 2002; 5:267-74.
- [140] **O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA, et al.** SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 2003; 101:3597-605.
- [141] **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.
- [142] **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.

- [143] **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.
- [144] **Ribatti D, Alessandri G, Baronio M, et al.** Inhibition of neuroblastoma- induced angiogenesis by fenretinide. *Int J Cancer* 2001; 94:314-21.
- [145] **Sterba J, Valik D, Mudry P, et al.** Combined biodifferentiating and antiangiogenic oral metronomic therapy is feasible and effective in relapsed solid tumors in children: Single-center pilot study. *Onkologie* 2006; 29:308-13.
- [146] **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.
- [147] **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.
- [148] **Backman U, Svensson A, Christofferson RH, et al.** The bisphosphonate, zoledronic acid reduces experimental neuroblastoma growth by interfering with tumor angiogenesis. *Anticancer Res* 2008; 28:1551-7.

- [149] **Brodeur GM.** Neuroblastoma : biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(3): 203-16 .
- [150] **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 .
- [151] **Maris JM, Matthay KK.** Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2264-79 .
- [152] **De Cremoux P, Jourdan-Da-Silva N, Courtier J, Tran-Perennou C, Schleiermacher G, Fehlbau P, et al.** Role of chemotherapy resistance genes in outcome of neuroblastoma . *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(3): 311-7 .
- [153] **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 .
- [154] **blaaubroek 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.
- [155] **Mertens AC.** Cause of mortality in 5-year survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(7):723-6.
- [156] **Freyer DR, Brugieres L.** Adolescent and young adult oncology: transition of care. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50(5 suppl):232-8.

- [157] **Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR.** Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8) : 2864-7.
- [158] **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.
- [159] **Brodeur GM1, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS.** Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997 Mar-Apr;19(2):93-101.
- [160] **London WB ,Castleberry RP, Matthay KK, Look AT.** Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 20;23(27):6459-65. Epub 2005 Aug 22.
- [161] **Bergeron MPB-VeC:** Pédiatrie II Neuroblastome et Medulloblastome, Standards, Options et Recommandations edn; 1999.
- [162] **G.M Brodeur, J Pritchard, F Berthold, N.L Carlsen, V Castel, R.P Casselberry et al.:** Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol, 11 (1993), pp. 1466–1477.*

- [163] **Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D et al:** The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009, 27(2):289-297.
- [164] **PubMed: J Pediatr. 1983 Jan;102(1):59-62**
- [165] **Matrane, A., Bsiss, M. A., El Issami, S., Hiroual, S., Bennani Doubli, S., & Ben Raïs Aouad, N.** (2013). Impact diagnostique de l'imagerie hybride TEMP/TDM dans la prise en charge des neuroblastomes. Expérience du service de médecine nucléaire du CHU Mohammed VI de Marrakech. *Médecine Nucléaire*, 37(10), 477-485.
- [166] **Daragon, N., Desarnaud, S., Kas, A., Maksud, P., Houzard, C., Pina-Jomir, G., ... & Habert, M. O.** (2010). Place de la TEP au FDG (18F) dans l'exploration des syndromes neurologiques paranéoplasiques. *Medecine Nucleaire*, 34(7), 399-405.
- [167] **Charles-Henry Gattolliat.** Contribution de deux clusters de microARN soumis à empreinte parentale, à la progression tumorale et au pronostic des neuroblastomes. Human health and pathology. Université Paris Sud - Paris XI, 2013. French. <NNT : 2013PA11T051>. <tel-00967948>
- [168] **Hiorns MP, Owens CM** (2001) Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol* 11:2071–81
- [169] **J.Radlol** 2001; 82: 447-54. Editions françaises de Radiologie, Paris, 2001)

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:

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

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 18

سنة : 2015

أشكال المتلازمات لورم الخلايا البدائية العصبية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: **سلمى الغرفي**

المزدادة في 19 فبراير 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: العصبية - المتلازمات - الانبثاث - بيبير - هوتشينسون.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيد: محمد خطاب أستاذ في علم الدم والأورام عند الأطفال
مشرف	السيد: منير كسرى أستاذ في جراحة الأطفال
أعضاء	{ السيد: هشام زرهوني أستاذ مبرز في جراحة الأطفال السيد: رشيد أولحيان أستاذ مبرز في جراحة الأطفال