

Année : 2021

Thèse N° : 237

Le Neuroblastome médian chez l'enfant: difficultés diagnostiques et particularités thérapeutiques (A propos de 11 cAs)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / / 2021

PAR

Madame Zoubida TOUNSI
Née le 30 Août 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés Neuroblastome médian ; Métastases ; Facteurs pronostiques ; Chirurgie ; Thérapies antiangiogéniques

Membres du Jury :

Madame Laila HESSISSEN

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Mounir KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

Madame Amina KILI

Professeur de Pédiatrie

Présidente

Rapporteur

Juge



"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم"



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAoui CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf

Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
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. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUIFI Sarra

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*

Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie

Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 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*

Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne **Directeur ERSSM**
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 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. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	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 JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
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 Vice-Doyen à la Pharmacie
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
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

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

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

**Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR**

A decorative orange frame consisting of a vertical line on the left, a horizontal line at the top, a horizontal line at the bottom, and a vertical line on the right, enclosing the text.

DEDICACES



A mes adorables parents

Azzedinne Tounsi et Khadija Touzani

A la femme la plus douce, Ma chère maman

je ne pourrai jamais te remercier assez, tu étais là à m'accompagner durant ce long parcours, merci pour tes encouragements, ton soutien continu, ton amour éternel et inconditionnel, je t'aime énormément.

A mon cher père,

*Je te remercie du fond du cœur
pour tout le soutien que tu m'as apporté durant
mes moments de faiblesse. Ton amour sincère était l'essence
de ma vie, je t'aime tout simplement.*

*Aucune phrase ne serait assez éloquente pour exprimer
toute la gratitude que je vous dois, je remercie
le Bon Dieu de m'avoir apporté les meilleurs parents
qui puissent exister.*

Ce travail représente le fruit de vos prières continues.



A mes douces sœurs : Hanaa, Imane, Rhita

*Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous m'avez apporté,
votre amour, votre patience étaient un vrai moteur pour moi,
aucune dédicace ne pourrait exprimer l'affection que je vous dois.*

A mes deux petits princes, mes chers neveux

Ismail Mellas et Riad Mouline

A mon petit poussin Ismailou ,

*Rien au monde ne pourra décrire l'amour que je tiens à toi,
tu es l'étoile qui illumine ma vie, la boule d'énergie qui
me donne la force ,la source de joie qui embellit mes jours, je t'aime
inconditionnellement et je serai toujours à tes côtés.*

A' mon petit chaperon rouge Riadou,



*Certes tu es si petit, si doux, si mignon mais tu occupes
déjà une place énorme dans mon coeur, ton sourire joyeux m'éclate,
tu es et tu seras à jamais le bébé que je désire avoir un jour, je t'aime.*



A la mémoire de mon grand-père Hajj Larbi Touzani

*Malheureusement, le destin nous a séparé mais tu es toujours présent
dans mon quotidien, ta place reste énorme pour moi, je n'oublierai
jamais tes conseils précieux, tu étais ma source de joie
et tu le resteras à jamais, repose en paix.*

A la mémoire de mon cher cousin Amine Elhajjioui

*Certes tu es parti si tôt mais tu resteras gravé dans mon cœur,
Que ton âme repose en paix.*





A ma douce grand-mère Hajja Aicha Bakhay

*Je dédie ce travail à ma source de sagesse et de bonté,
ta présence à mes côtés me renforce toujours, je t'aime.*

***A ma chère tante : Lamyaa Touzani,
et mon oncle chéri : Abdelhanine Touzani***

*Ce travail n'aurait jamais pu voir le jour sans vos encouragements
et sans votre soutien perpétuel, je vous aime.*

A mes chères amies



Je vous remercie infiniment pour vos encouragements.

Remerciements



A ma Présidente de thèse
Madame le Professeur Laila HESSISSEN
Chef de service d'hémo-oncologie pédiatrique

*Je vous remercie infiniment pour
tous les efforts fournis à l'égard des étudiants.
Je vous prie de croire en l'assurance de mes meilleurs sentiments.*





A mon cher encadrant et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Mounir KISRA
Professeur agrégé de Chirurgie Pédiatrique

Je me sens redevable à vous cher Professeur.
Vous étiez toujours à l'écoute de mes demandes.
Je vous remercie pour tous les efforts déployés
pour le bien de vos étudiants.
Je vous prie Monsieur de croire en l'expression
de mes sentiments les plus distingués.





***A notre Cher juge de thèse
Madame Le Professeur Amina KILI
Professeur de pédiatrie***

*J'étais énormément touchée par votre gentillesse et bienveillance,
je vous remercie pour votre accueil chaleureux.*

*Je vous prie de croire Madame à mes sentiments
respectueux et dévoués.*



Liste des illustrations

LISTE DES ABREVIATIONS



: Augmenté



: Normal

AEG : Altération de l'état général

AMG : Amaigrissement

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

CADO : Cyclophosphamide -adriamycine-vincristine

Carbo : Carboplatine

Cis : Cisplatine

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CLHP : La chromatographie en phase liquide à haute performance

CPM : Cyclophosphamide (Endoxan)

CSH : Cellules souches hématopoïétique

ECM : Extracellular matrix

EFS : Event free survival=survie sans évènement

EIAS : Epine iliaque antéro-supérieur

FDA : Food and drug administration

GG : Ganglions

HR : Haut risque

HVA : Acide homovanillique

IDRF : Image-Defined Risk Factors

Ifo : Ifosfamide

INPC : International Neuroblastoma Pathology Classification

INRG : International Neuroblastoma Risk Group

INRGSS : International Neuroblastoma Risk Group staging system

INSS : International neuroblastoma staging system

IRA	: Insuffisance rénale aiguë
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDH	: Lactate déshydrogénase
MIBG	: Méta-iodobenzyl guanidine
MKI	: Mitosis-karyorrhexis index
MO	: Moelle osseuse
NBL	: Neuroblastome
NSE	: Enolase neurospécifique
OMI	: Œdèmes des membres inférieurs
PDGFR	: Platelet- derived growth factor receptor .
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvienne
TC	: Technétium
TDM	: Tomodensitométrie
TME	: Tumor microenvironment
Trk	: Tropomyosin receptor kinase
TTT	: Traitement
VCR	: Vincristine
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VEGFR	: vascular endothelial growth factor receptor
VIP	: Peptide vasoactif intestinal
VMA	: Acide vanylmandélique
VP16	: Etoposide

Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Structure de la crête neurale.....	7
Figure 2: La neurulation	8
Figure 3: Les composants du système nerveux sympathique	11
Figure 4: L'aorte abdominale et ses différentes branches	12
Figure 5 : Image simplifiée de l'aorte abdominale et ses différentes branches	12
Figure 6: Les branches du tronc cœliaque	14
Figure 7: La répartition des patients selon le sexe.	19
Figure 8: Le nombre des patients ayant un neuroblastome médian selon l'âge de survenue. .	19
Figure 9: La classification géographique des patients.....	20
Figure 10: Les villes de provenance de nos patients.	20
Figure 11 : Le niveau socio-économique des patients.....	21
Figure 12 : La répartition des cas selon le milieu d'habitat.....	21
Figure 13: Couverture médicale des cas étudiés.....	22
Figure 14: Echographie abdominale réalisée chez une fille de 4 ans qui objective une masse pré vertébrale médiane renfermant des calcifications.	26
Figure 15- 16: TDM TAP montrant un magma d'adénopathies latéro-cervicaux, médiastino-hilaire et péritonéal chez une fille de 4 ans ayant un NB abdominal médian métastatique.	28
Figure 17: Une scintigraphie à la MIBG –iode 123 chez une fille de 4 ans objectivant une masse abdominale médiane très active métaboliquement, coulée ganglionnaire pathologique médiastino cervicale gauche de fixation intense, et une lésion osseuse fixante sacro-iliaque droite d'origine secondaire.	34
Figure 18: Une scintigraphie à la MIBG –Iode 123 chez un nourrisson de 19 mois objectivant une grosse masse abdominale de fixation intense correspondant au neuroblastome connue, et l'absence de foyer pathologique en faveur de lésions métastatiques.	34
Figure 19-20-21: Des images montrant une chirurgie d'exérèse d'un neuroblastome rétropéritonéal médian.	37
Figure 22: La répartition des patients selon la classification internationale du neuroblastome (INSS).	40

Figure 23: Un tableau représentant les différents modes évolutifs des patients et leur pourcentage respectif	43
Figure 24 : Fréquence de la localisation de la tumeur primitive du neuroblastome	47
Figure 25: Radiographie du thorax objectivant une masse médiastinale à localisation postérieure.....	58
Figure 26 : Une radiographie du squelette mettant en évidence des métastases au niveau des os longs (A), disjonction des sutures du cranes (B).	59
Figure 27 : Échographie abdominale : coupe axiale : volumineuse masse rétro péritonéale, échogène hétérogène, mal limitée et englobant l’aorte et la veine cave (flèche).....	61
Figure 28 : TDM abdominal montrant une masse rétropéritonéal dans l’espace infrarénal gauche (flèche).	63
Figure 29: TDM (coupe transversale avec injection du produit de contraste) mettant en évidence un neuroblastome médian énorme, largement nécrosé qui dépasse la ligne médiane et englobe les gros axes vasculaires.	64
Figure 30 : TDM montrant une grande masse s’étendant sur la ligne médiane, engloutissant les vaisseaux abdominaux et disloquant les structures environnantes.	64
Figure 31 : Neuroblastome paraspinal gauche chez un garçon de 2 mois.....	67
Figure 32: Echographie abdominale de contrôle chez un nourrisson de 19 mois mettant en évidence un résidu tumoral prévertébral médian englobant l’aorte et ses branches, tronc cœliaque, artère mésentérique supérieur, et la veine rénale gauche arrivant jusqu’à la face inférieure du pancréas.....	72
Figure 33: A-La classification histologique des tumeurs neuroblastiques. B-Images qui illustrent de tumeurs neuroblastiques colorée avec de l’hématoxyline-éosine, (les flèches montrent les cellules différenciées).....	77
Figure 34 : Des schémas représentant la classification INSS	89
Figure 35: Chronologie des principaux événements ayant contribué à la classification du risque de neuroblastome. INSS-; INPC; INRG	93
Figure 36: Schéma d’une artère en 3 dimensions	112
Figure 37: Image illustrant le site la position ainsi que le site d’incision en cas de neuroblastome abdominal.....	112

Figure 38 : Image illustrant l'aspect typique après le dégagement de la tumeur	116
Figure 39-40-41-42: Images mettant en évidence les différentes étapes de dissection du neuroblastome abdominale médian.....	118
Figure 43: Une image illustrant les composants du CUSA	120
Figure 44: La partie interne molle des grosses tumeurs volumineuses est d'abord réséqué, laissant une pseudocapsule affaissée qui peut être plus facilement retiré avec une meilleure exposition.....	121
Figure 45: Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes chez les enfants<1 an.	145
Figure 46 : Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes chez les enfants>1 an.	146
Figure 47: Un aperçu du traitement du neuroblastome selon la classification des risques. ..	146
Figure 48 : récapitulatif du traitement du groupe à haut risque.	150
Figure 49: Schéma illustrant le mécanisme d'angiogenèse dans le neuroblastome.....	155
Figure 50: Courbes de Kaplan-Meier (A) de survie globale et (B) de survie sans événement chez les patients atteints de neuroblastome en fonction du stade tumoral	178
Figure 51: Courbes de Kaplan-Meier (A) de survie globale et (B) de survie sans événement des patients atteints de neuroblastome, par groupe de risque	178
Figure 52: Kaplan-Meier (A) survie globale et (B) survie sans événement des patients atteints de neuroblastome en fonction de l'âge.....	179

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: La distribution géographique des différents patients.....	20
Tableau 2: Récapitulatif des caractéristiques scannographiques du neuroblastome traité dans notre série de cas.	27
Tableau 3: Le nombre de patients ayant fait un dosage des catécholamines urinaires +HVA+VMA et leurs pourcentages.....	29
Tableau 4: Le nombre de cas ayant fait un dosage de la ferritine+LDH et leurs pourcentages respectifs.	31
Tableau 5: Le nombre de cas ayant fait le myélogramme et BOM et leurs pourcentages respectifs.	31
Tableau 6: Le nombre de patients ayant fait une scintigraphie au MIBG et osseuse au TC 9m avec leurs pourcentages respectifs.	33
Tableau 7: Un tableau représentant le pourcentage des différents types de cures reçu par les patients.....	35
Tableau 8: Un récapitulatif des différentes cures de chimiothérapie initiale reçues par les patients.....	35
Tableau 9: Le pourcentage des différents types de cure de chimiothérapie post-opératoire reçu par les patients.	38
Tableau 10: Tableau récapitulatif de l'évolution des différents patients.....	43
Tableau 11 : Classification histopronostique des tumeurs neuroblastiques périphériques selon l'INPC en fonction de l'âge de survenue, de la différenciation tumorale et de l'index MKI.	80
Tableau 12 : Tableau récapitulatif qui illustre les sous-types du neuroblastome en fonctions des différents critères de l'INPC	80
Tableau 13: Les différentes anomalies chromosomiques fréquentes dans le neuroblastome.	84
Tableau 14: La classification d'Evans.....	86
Tableau 15: Classification de l'INSS (international neuroblastoma staging system).....	88
Tableau 16: Les facteurs de risque définis à l'imagerie dans le neuroblastome.....	91
Tableau 17: Classification pré-thérapeutique d'après (INRG classification system)	92

Tableau 18: Définitions des quatre stades de l'INRGSS(version courte).....	92
Tableau 19: Classification de la POG	96
Tableau 20: Classification de l'INRC	97
Tableau 21 : La Survie par groupe de risque selon la COG (children's oncology group)....	102
Tableau 22: la comparaison du traitement initial standard pour les patients atteints de neuroblastome	104
Tableau 23 : Facteurs de risques chirurgicaux liés au site tumoral	124
Tableau 24 : Les complications chirurgicales	124
Tableau 25: classification du risque selon la COG	147

Sommaire

SOMMAIRE :

I. INTRODUCTION	2
II. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	6
III. RAPPEL ANATOMIQUE	10
A) Systeme nerveux sympathique.....	10
B: L'aorte abdominale et ses branches.....	11
□ Branches collatérales :	13
1. Les branches pariétales :au nombre de 10	13
2. Les branches viscérales : au nombre de 9.....	13
□ Les branches terminales	15
IV. MATERIELS ET METHODES.....	17
V. RESULTATS.....	19
1. Caractéristiques des patients	19
a) Age et sexe :	19
b) Répartition géographique	20
c) Niveau socio-économique	21
d) Antécédents familiaux des patients :	22
e) Localisation de la tumeur	23
f) Circonstances de découverte.....	23
g) Clinique :	24
2. Moyens diagnostiques	26
2-1 : La radiologie =	26
2-2 : La biologie :	29
2-3 : L'étude anatomopathologique :.....	30
3. Bilan d'extension :.....	31
3-1: Sur le plan biologique :	31
3-1-a : LDH/FERRITINE=Facteurs pronostiques	31
3-1-b: Myélogramme et BOM=	31
3-2 : La scintigraphie au MIBG/ Scintigraphie osseuse :	33

3-2-a= La scintigraphie au MIBG :	33
3-2-b=La scintigraphie osseuse au Technétium 99m :	33
4. Traitement :	35
4-1 : La chimiothérapie initiale =	35
4-2 : La chirurgie=	36
4-3 : La chimiothérapie post-opératoire =	38
4-4 :La chimiothérapie palliative=	39
4-5 : La radiothérapie postopératoire=	39
4-6 : La cytophérèse=	39
4-7 : L'autogreffe des cellules souches hématopoïétique (CSH) =	39
4-8: L'acide rétinoïque =	40
5. Evolution et Pronostic :	40
6. Tableaux récapitulatifs des observations des patients :	44
VI. DISCUSSION :	47
VI.1 : Epidémiologie :	47
VI.1.1 : Localisation+Fréquence :	47
VI.1.2 : Age+Sexe :	48
VI.2 : Etiologie du neuroblastome :	49
VI.3 : Diagnostic :	50
VI.3.1 : Symptômes cliniques :	50
VI.3.1.a : <i>Symptômes en rapport avec la tumeur initiale</i> :	50
VI.3.1.b : Signes cliniques en rapport avec des métastases :	51
VI.3.1.c : Syndromes associés :	52
VI.3.2 : Les renseignements paracliniques :	53
VI.3.2.a : Les marqueurs biologiques :	53
VI.3.2.b : Les données de l'imagerie :	56
VI.3.2.c : Les données anatomopathologiques :	73
VI.3.2.d : Apport du bilan médullaire :	81
VI.3.2.e : Caractéristiques génétiques et moléculaires :	81

VI.4 : Classifications Pronostiques:	85
VI.4.1 : La classification d’Evans :.....	86
VI.4.2 : La classification de l’INSS :.....	87
VI.4.3 : La classification de l’INRGSS :	89
VI.4.4 : La classification de l’INPC :	94
VI.4.5 : La classification TNM (UICC) :.....	94
VI.4.6 : La classification de la POG (pediatric oncology group) :.....	96
VI.4.7 : La classification de l’INRC (international neuroblastoma response criteria) : 97	
VI.5 : Les facteurs pronostiques :.....	98
VI.5.1 : L’âge au diagnostic :	98
VI.5.2 : Le stade de la maladie:	99
VI.5.3 : La nature histologique de la tumeur :.....	99
VI.5.4 : Le statut N-MYC :	99
VI.5.5 : L’index ADN (La ploïdie):.....	99
VI.5.6 : Autres facteurs :	100
VI.6 : La survie lié au neuroblastome selon la COG (children’s oncology group) :	101
VI. 7: La prise en charge thérapeutique du neuroblastome :	103
VI.7.1 : La chirurgie :	104
VI.7.2 : Intérêt de la vidéo chirurgie :.....	125
VI.7.3 : La chimiothérapie :	126
VI.7.4 : La radiothérapie :	132
VI.7.4.a : La radiothérapie externe:.....	133
VI.7.4.b : La radiothérapie à base de radio-isotopes :.....	136
VI.7.5 : Place de l’immunothérapie :	138
VI.7.6 : Greffe des cellules souches hématopoïétique(Autogreffe) :	141
VI.7.7 : Place des rétinoïdes :.....	142
VI.7.8 : Rôle des traitements palliatifs :.....	144
VI. 8 : Les perspectives thérapeutiques :	151
VI.8.1 : l’angiogenèse :	152
VI.8.2 : Mécanismes de l’angiogenèse :	153

VI.8.3 : Régulation du processus d'angiogenèse au cours du neuroblastome :	156
VI.8.3.1 : L'oncogène N-MYC :	156
VI.8.3.2 : Les cellules de Schwann :	157
VI.8.3.3 : L'hypoxie :	158
VI.8.4 : Les différents traitements anti-angiogéniques du neuroblastome :	159
VI.8.4.a : TNP-470 :	162
VI.8.4.b : Thalidomide :	163
VI.8.4.c : L'endostatine :	163
VI.8.4.d : La thrombospondine	165
VI.8.4.e : Angiostatine :	165
VI.8.4.f : Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (AvastinW) :	166
VI.8.4.g : Inhibiteurs des récepteurs au VEGF.....	167
VI.8.4.h : Les rétinoïdes	169
VI.8.4.i : La chimiothérapie métronomique	170
VI.8.4.j : Les Inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles	171
VI.8.4.k : Les biphosphonates.....	172
VI.9 : Evolution.....	173
VII. SUIVI POST-THERAPEUTIQUE.....	180
VIII. INTERET DU DIAGNOSTIC ANTENATAL	182
CONCLUSION	184
RESUMES	187
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	191

Introdution

I. INTRODUCTION

Le neuroblastome est une tumeur embryonnaire maligne qui se développe à partir des cellules souches de la crête neurale du système nerveux sympathique. Elle peut se situer à n'importe quel point de l'organisme où existent des structures nerveuses sympathiques, elle se trouve fréquemment au niveau de l'abdomen, le plus souvent au niveau de la glande surrénale.

Les neuroblastomes abdominaux représentent 65 à 70% des cas et se développent dans l'espace rétropéritonéal (2/3 aux dépens de la glande surrénale et 1/3 aux dépens des chaînes ganglionnaires paravertébrales). [1]

La tumeur primaire peut également se situer au niveau du thorax (17 à 30 % des cas), du cou ou du pelvis (5 à 10 % des cas). [2]

- Parmi tous les patients ayant un neuroblastome, environ 15% présentent un neuroblastome abdominal médian au moment du diagnostic. Par ailleurs, le neuroblastome est responsable de 15 % des décès par cancer chez l'enfant. [3]
- Le neuroblastome est la tumeur solide extra crânienne la plus fréquente, c'est la troisième cause de tumeur chez l'enfant après les leucémies et les tumeurs cérébrales. Elle représente 8 à 10% des tumeurs pédiatriques, très fréquentes chez les nourrissons moins d'un an, diagnostiqué essentiellement entre 1 an et 6 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 18 mois.[4]

L'étiologie du neuroblastome n'est pas connue. Il survient de façon sporadique dans la majorité des cas [5]. Il semble que des facteurs environnementaux ne soient pas impliqués. Cependant, une prédisposition génétique existe dans 1 à 1,5 % des cas.[2]

-En 1864 le médecin Allemand R.Virchow a été le premier à suggérer que le neuroblastome pouvait être d'origine neurale, et il le considérait comme un gliome [6]. Puis en 1891 F.Marchand a pu découvrir ces caractéristiques histologiques. En 1910 J.H .Wright confirme pour la première fois l'origine primitive de la tumeur et il l'a nommée (neuroblastome). [7]

Le neuroblastome est marqué par sa grande hétérogénéité clinique et pronostique ,ce qui nécessite une bonne compréhension des particularités et des signes cliniques, radiologiques, histologiques et génétiques initiaux d'un neuroblastome afin de permettre la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques adaptées aux groupes à risque [8] ,cette hétérogénéité se voit également dans les multiples classifications qui ont été établies de façon successive dans le monde lors des vingt dernières années .

-Les caractéristiques uniques de ces tumeurs neuroendocriniennes sont l'apparition précoce, la tendance à la régression spontanée chez les enfants, la fréquence élevée des métastases [4] qui touchent essentiellement la moelle osseuse et les os (environ 50 % des cas), les ganglions lymphatiques (28 % des cas), le foie (22 %) et la peau (12 %). Cependant, les métastases au niveau des poumons et du cerveau sont rares au moment du diagnostic, mais peuvent apparaître lors des récives [2]. Les tumeurs les plus malignes présentent une amplification de l'oncogène N-MYC (codant pour un facteur de transcription), qui est généralement associée à une faible survie, même en cas de maladie localisée. [4]

-la considération des spécificités cliniques de cette tumeur telles que : l'âge du patient et le stade d'extension de la tumeur est extrêmement importante dans la prédiction du pronostic.

-Au cours des deux dernières décennies un réel progrès a été observé dans le diagnostic et également la prise en charge du neuroblastome, de multiples examens d'imageries tels que l'échographie, TDM, IRM, scintigraphie au MIBG ont été développés, ajoutant à ceci le rôle important des critères histologiques, et des marqueurs biologiques, génétique et chromosomique dans l'amélioration des classifications de groupes de patients.

L'objectif de notre étude est de

- ✓ Mettre le point sur les différentes étapes de diagnostic du neuroblastome.
- ✓ Décrire les défis rencontrés lors de la prise en charge.
- ✓ Revoir les multiples options thérapeutiques existantes.
- ✓ Discuter les traitements innovants.

Rappel embryologique

II. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Le système sympathique se différencie à partir des cellules de la crête neurale (figure 1), qui sont le résultat de la migration ventrolatérale des cellules neuroectodermiques du tube neural lors de la troisième semaine du développement embryonnaire.

La formation du système nerveux commence au début du développement embryonnaire (jour 16 après la fécondation) avec le stade de la neurulation (figure 2). Pendant ce temps, la plaque neurale se referme en gouttière neurale puis en tube neural à la fin de la troisième semaine de vie. À partir du tube neural, la crête neurale commence (figure 2).

Les cellules de la crête neurale sont à la base des cellules souches multipotentes, mais leurs possibilités de différenciation se limitent graduellement avec le développement. Néanmoins, lorsqu'elles s'éloignent du tube neural, elles acquièrent une différenciation unique dépendamment de leur direction de migration, elles peuvent rester indifférenciées, elles sont donc appelées neuroblastes ou se différencient en cellules ganglionnaires et en cellules de Schwann, elles sont alors considérées comme matures. Sur le plan histologique, des cellules immatures qui imitent le neuroblastome peuvent être trouvées dans les glandes surrénales de tous les fœtus normaux et chez certains nouveau-nés (fréquence estimée 1/250) qui meurent d'une autre cause. Par ailleurs, on aperçoit une tendance à la régression spontanée de ces tumeurs in situ.

Les cellules de la crête neurale peuvent subir une transformation maligne. Plus tard, elles sont appelées tumeurs neuroblastiques, qui comprennent les tumeurs du système nerveux sympathique et de la

médullosurrénale. Certaines particularités existent dans l'ensemble des tumeurs neuroblastiques. On peut évoquer la différenciation spontanée ou induite par la thérapie des neuroblastes primitifs en éléments matures, possibilité de régression spontanée et un large panel de moyens cliniques et pronostiques. [9]

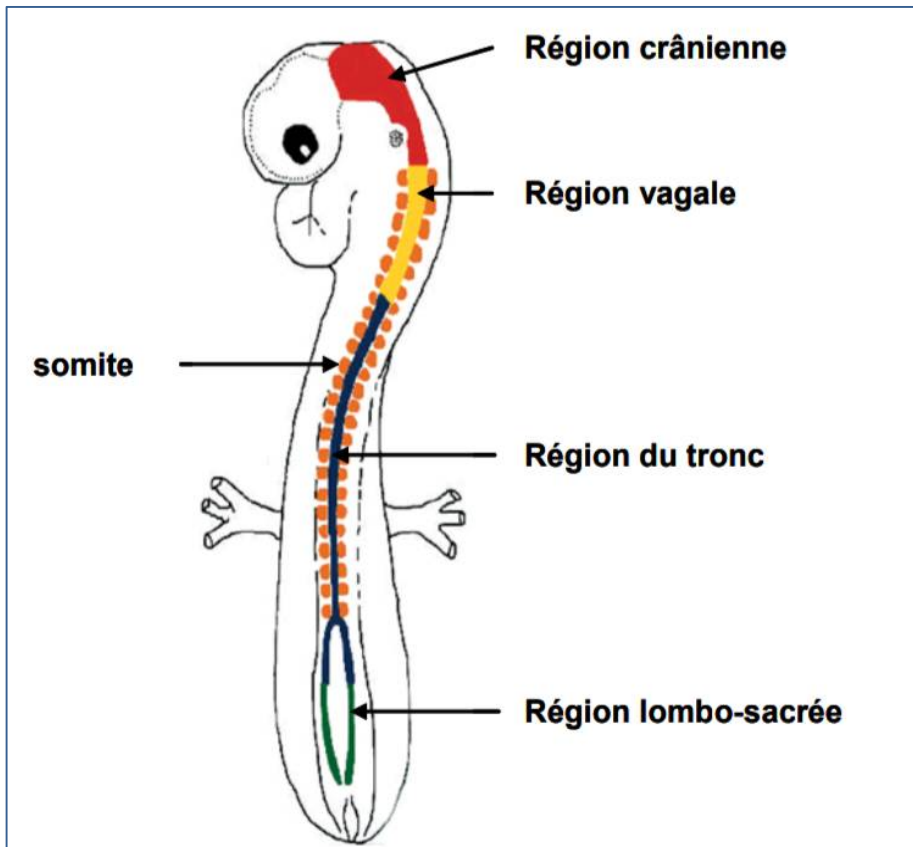


Figure 1: Structure de la crête neurale [2] (La crête neurale est divisée en quatre régions : la région crânienne en rouge, la région vagale en jaune, la région du tronc en bleu et la région lombo-sacrée en vert).

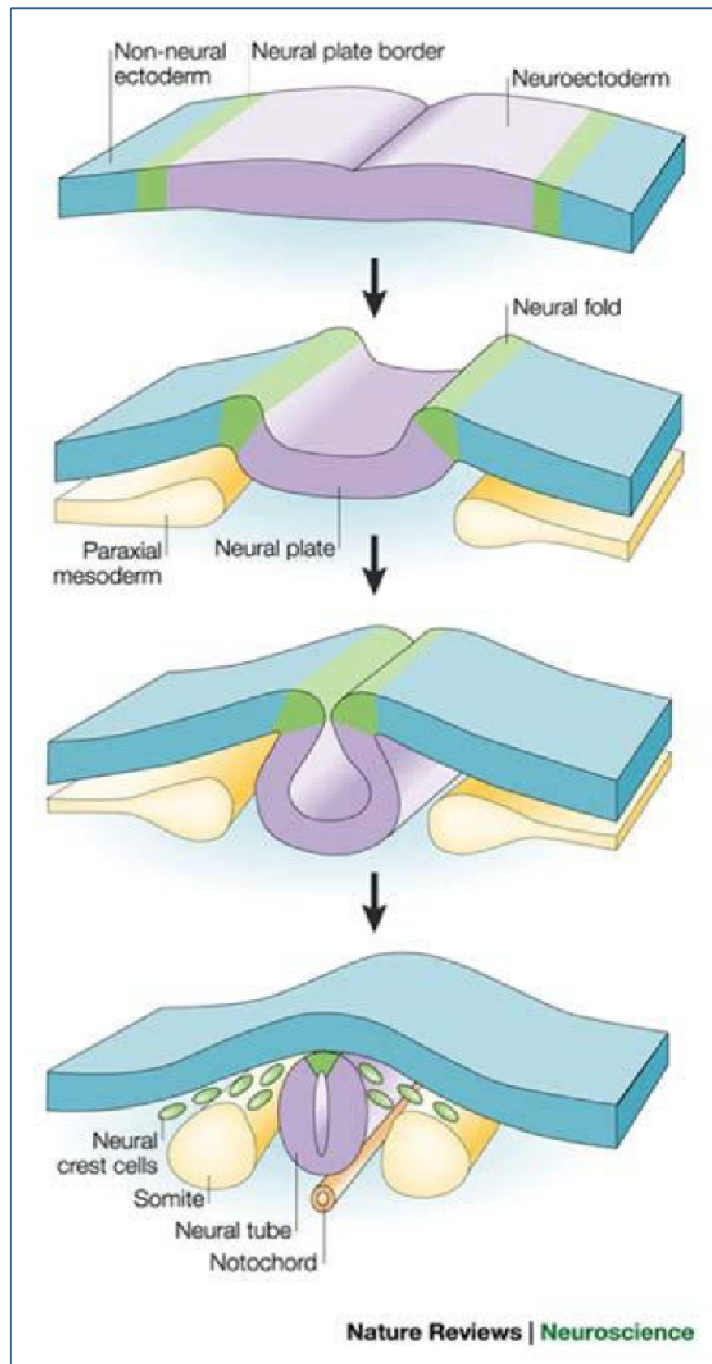


Figure 2: La neurulation : au cours de la neurulation, la bordure de la plaque neurale (Neurale plate border, en vert) va former la plaque neurale (neural plate, en violet) puis le tube neural (neural tube, en violet), les cellules de la crête neurale (neural crest cells, en vert) seront ensuite formées. [10]

Rappel anatomique

III. RAPPEL ANATOMIQUE

A) Systeme nerveux sympathique

➤ Le système nerveux sympathique est un système à deux types de neurone, il fait partie du système nerveux, il est composé des structures suivantes [11] (figure 3) :

-**Le tronc sympathique.** : est constitué de chaînes ganglionnaires sympathiques situées le long de chaque côté de la colonne vertébrale, depuis la tête jusqu'au coccyx. Les ganglions sont des ensembles de corps cellulaires de neurones. Les ganglions des chaînes sympathiques ont comme rôle la transmission des messages nerveux à la tête, au cou, au bas du corps (tronc) ainsi que les extrémités en cas de réaction de lutte ou de fuite. [11]

-**Ganglions prévertébraux** : appelés aussi ganglions collatéraux au nombre de 3 : le ganglion cœliaque, le ganglion mésentérique supérieur et le ganglion mésentérique inférieur. Ils sont localisés au niveau de l'abdomen, en face de la colonne vertébrale. Les ganglions prévertébraux assurent le rôle de transmission des messages nerveux jusqu'aux organes de l'abdomen et le bassin. [11]

-**La médullosurrénale** est localisée au centre de chaque glande surrénale, ces derniers disposent de neurones spécialisés qui une fois stimulés libèrent dans le sang des messagers chimiques appelés aussi neurotransmetteurs qui agissent tels que les hormones. [11]

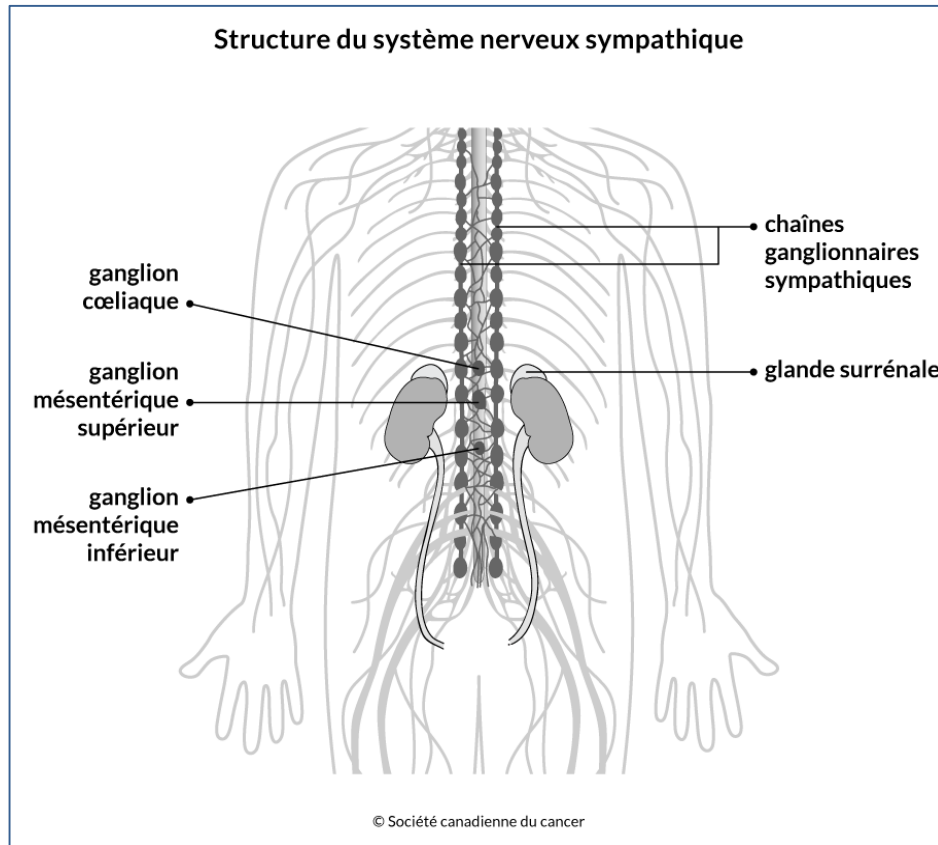


Figure 3: Les composants du système nerveux sympathique [11]

B: L'aorte abdominale et ses branches

Elle se situe dans l'espace rétro-péritonéal médian accompagnée de la veine cave inférieure, des chaînes lymphatiques et des nerfs, elle fait suite à l'aorte thoracique descendante au niveau du hiatus aortique du diaphragme à la hauteur de T12, son trajet suit la convexité ventrale du rachis lombaire en se plaçant sur sa gauche. Elle est caractérisée chez le sujet jeune, par un aspect rectiligne, ensuite elle devient sinueuse chez le sujet âgé, Sa longueur est de : 15 à 18 cm. avec un diamètre variable : 15 à 18 mm à sa partie crâniale, tandis qu'il est de 12 à 13 mm à sa partie caudale. [12]

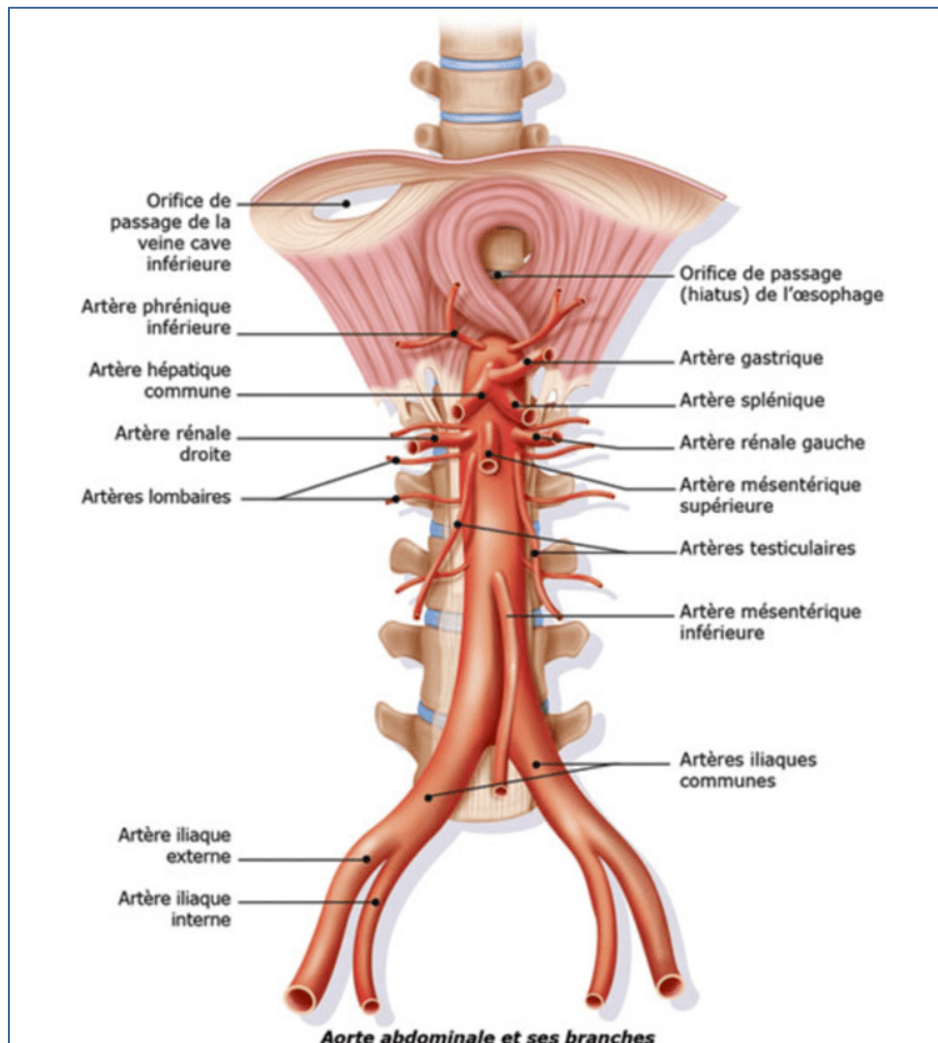


Figure 4: L'aorte abdominale et ses différentes branches [13]

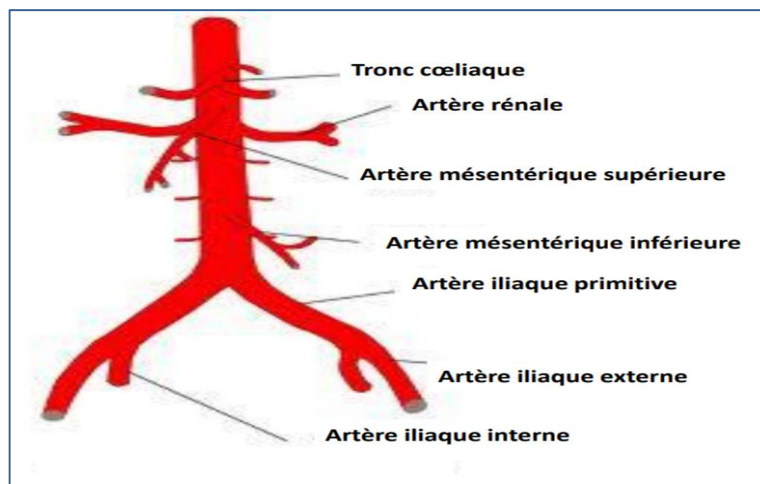


Figure 5 : Image simplifiée de l'aorte abdominale et ses différentes branches [14]

➤ Branches collatérales :

Elles comportent des branches destinées aux parois et des branches destinées aux viscères :

1. Les branches pariétales : au nombre de 10

- **Ventrales** : c'est les artères phréniques inférieures, (paire), 1 droite et 1 gauche, prennent naissance au niveau la partie supérieure de T12. [12]
- **Dorsales** : c'est les artères lombales, ils sont au nombre de 8, (paires), 4 droites et 4 gauches, ils prennent naissance au niveau de L1, L2 L3 et L4, de la face dorsale de l'aorte. [12]

2. Les branches viscérales : au nombre de 9

-Elles sont extrêmement importantes au nombre de 9, se distinguent par un volume remarquable :

- ✚ Avec un caractère impair et médian=se détachent de la face antérieure de l'aorte, elles s'adressent aux viscères intra-péritonéaux (TC-AMS-AMI). [12]
- ✚ Avec un caractère paire et latéral=s'adressent aux viscères extra-péritonéaux (**A surrénales, rénales et gonadiques**). [12]

=On trouve de haut en bas :

• **Le tronc cœliaque** : naît à la face ventrale de l'aorte à la hauteur de T12-L1, se termine par 3 branches : l'artère coronaire stomachique ou gastrique gauche, l'artère splénique et l'artère hépatique commune. [12]

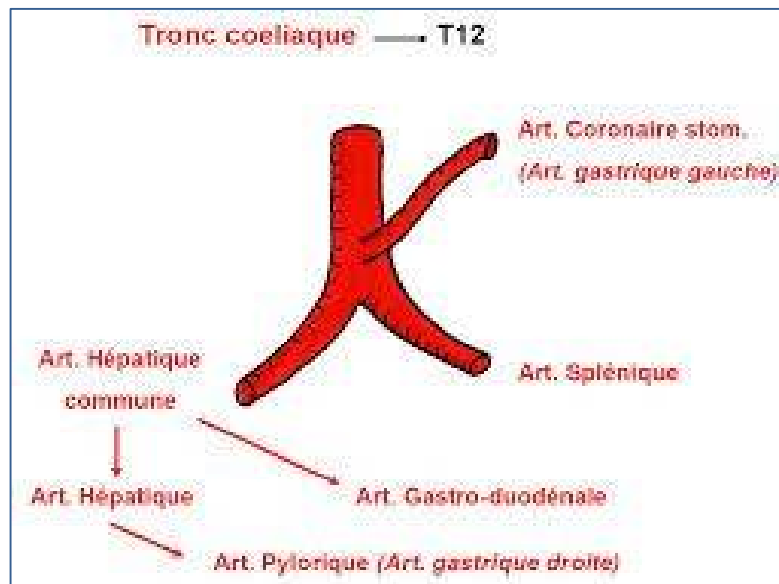


Figure 6: Les branches du tronc coeliaque [15]

- **Les artères surrenaliennes moyennes** : gauche et droite, au niveau de la naissance de l'artère mésentérique supérieure, elles vascularisent les glandes surrénales. [12]
- **L'artère mésentérique supérieur** : impaire, naît à la face ventrale de l'aorte à la hauteur de L1., elle assure le rôle de vascularisation du bloc duodéno pancréatique, ainsi que de l'intestin grêle et le colon droit. [12]
- **Les artères rénales droite et gauche** : se situent en regard de L1. permettent la vascularisation des 2 reins caractérisées par des collatérales : *artères surrenaliennes inférieures* et également les *artères urétériques supérieures*. [12]
- **Les artères gonadiques** : artère spermatique chez l'homme ou artère ovarienne chez la femme, elles assurent la vascularisation des 2 gonades. [12]

- **L'artère mésentérique inférieure** : impaire, naît à la face ventrale de l'aorte à la hauteur de L3, elle vascularise le colon gauche et une partie du rectum. [12]

➤ Les branches terminales

- L'aorte se bifurque à la hauteur des disques L4-L5, en 3 branches terminales :
 - ❖ Deux principales : les artères iliaques communes, droites et gauches, qui forment le carrefour aortique avec un angle de 60 à 70°, et qui se divisent elles-mêmes en artère iliaque externe et artère iliaque interne appelée également artère hypogastrique. [12]
 - ❖ Une accessoire : l'artère sacrée (ou sacrale) médiane. [12]

Materiels et methodes

IV. MATERIELS ET METHODES

Nous menant dans ce travail une étude rétrospective rassemblant les patients pris en charge au service de la Chirurgie A de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, en collaboration avec le service d'Héмато-oncologie pédiatrique du même Hôpital.

Notre étude s'étale sur une période de 5 ans allant de janvier 2015 jusqu'au mois de décembre 2020. Nous avons retenu 11 dossiers d'enfants suivis pour neuroblastome abdominale médian.

Nous avons analysé les dossiers en précisant les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques, histologiques ainsi que les différents traitements reçus et enfin l'évolution de ces patients.

➤ Critères d'inclusion et d'exclusion

✓ Critères d'inclusion :

- Tous les enfants atteints de neuroblastome abdominale médian et dont le diagnostic a été confirmé par une analyse histologique et/ou biologique, et traité chirurgicalement au service de chirurgie A.

✓ Critères d'exclusion :

- Les enfants dont le diagnostic a été effectué en dehors de notre période d'étude.
- Les enfants dont le diagnostic a été évoqué et non confirmé par une analyse histologique et/ou biologique.

Résultats

V. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

a) Age et sexe :

- Notre travail a concerné 11 enfants, dont l'âge se situait dans une fourchette allant de 10 mois à 8 ans.
- Sur nos 11 patients le nombre de filles est de 6 (55%) et celui des garçons est de 5 (45%), ce qui montre une légère prédominance féminine, soit un sexe ratio de 1.2.
- La majorité des patients (72%) ont été diagnostiquée avant l'âge de 5 ans.

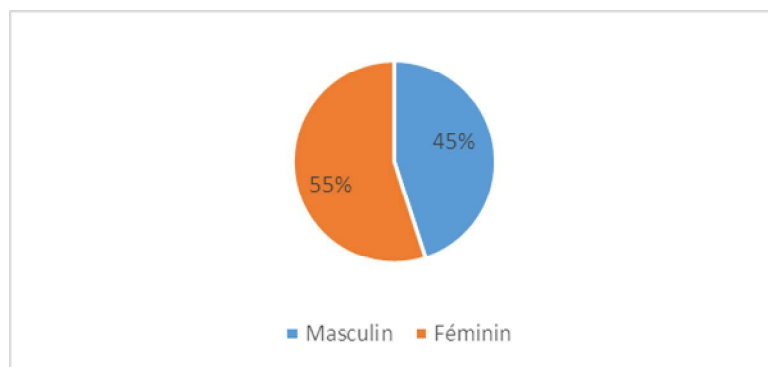


Figure 7: La répartition des patients selon le sexe.

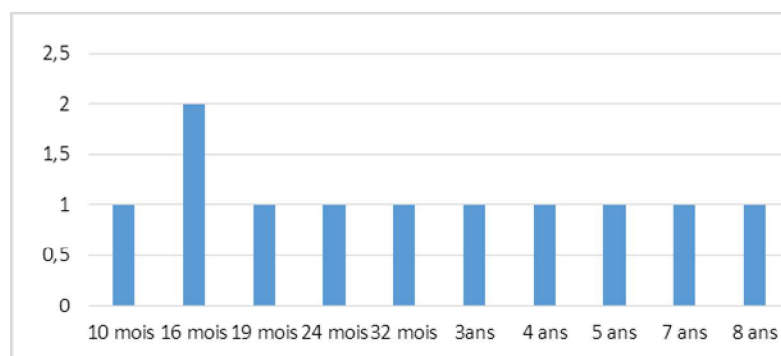


Figure 8: Le nombre des patients ayant un neuroblastome médian selon l'âge de survenue.

b) Répartition géographique

Régions	Nombre de cas
Rabat-Salé-Kenitra	8
Tanger-Tétouan-Hoceima	2
Beni-Mellal-Khénifra	1

Tableau 1: La distribution géographique des différents patients.

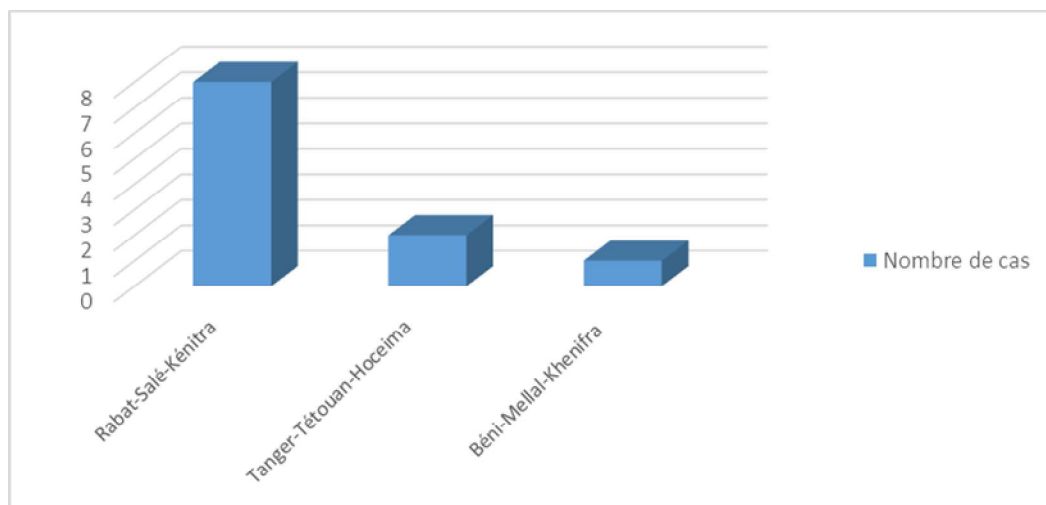


Figure 9: La classification géographique des patients.

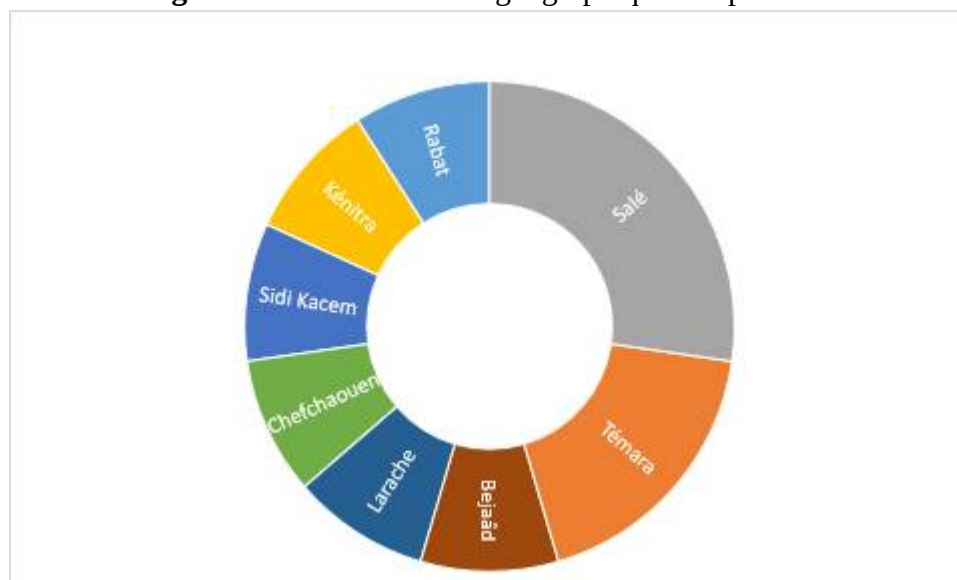


Figure 10: Les villes de provenance de nos patients.

c) Niveau socio-économique

- Presque la plupart de ces enfants proviennent de familles indigentes soit environ 91%.

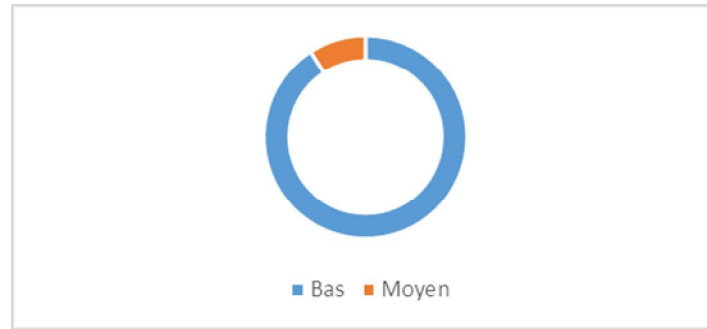


Figure 11 : Le niveau socio-économique des patients.

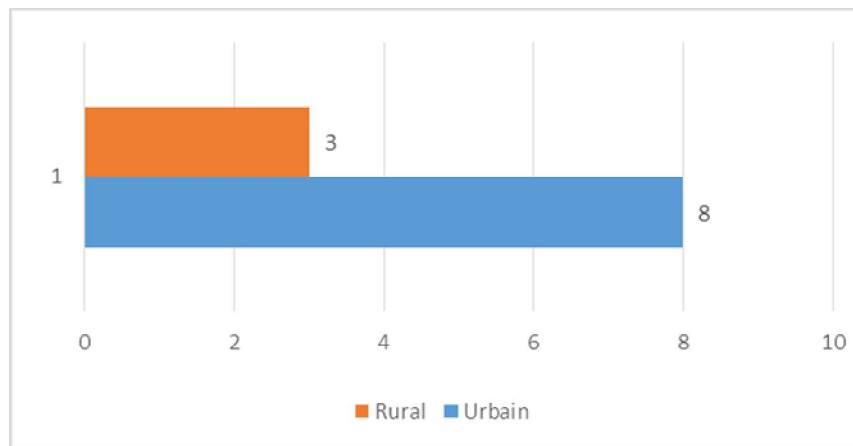


Figure 12 : La répartition des cas selon le milieu d'habitat.

-Parmi les 11 cas qui ont été étudiés ,9 ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED » soit 82% ,1 cas est mutualiste (9%),et un seul cas sans couverture médicale (9%).

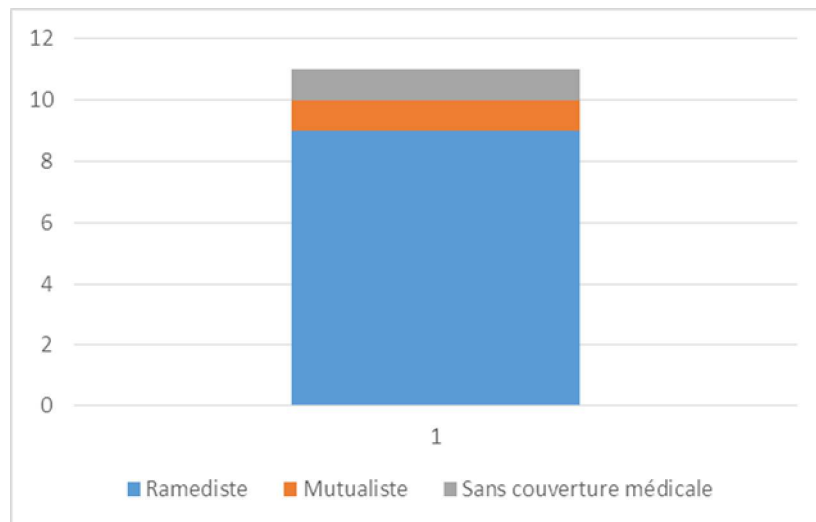


Figure 13: Couverture médicale des cas étudiés

d) Antécédents familiaux des patients :

➤ ***Consanguinité des parents***

- Parmi les antécédents familiaux des patients nous avons noté une notion de consanguinité 1^{er} degré chez un seul cas.

➤ ***Antécédents familiaux des patients***

- Chez tous les patients étudiés on note l'absence d'antécédents familiaux de maladie néoplasique.

e) Localisation de la tumeur

Les cas	Localisation de la tumeur	métastases
N°1:	NBL Rétro Péritonéal Médian pré vertébral	Non
N°2:	NBL rétro péritonéal médian	Non
N°3:	NBL rétro péritonéal pré vertébral	Oui (os/MO)
N°4:	NBL rétro péritonéal médian=processus lésionnel rétro pancréatique	non
N°5:	Ganglioneurome abdominal paramédian	Non
N°6:	NBL rétro péritonéal médian	Non
N°7:	NBL abdomino-pelvien débordant sur flanc gauche dépasse ligne médiane à droite	Oui (MO, GG)
N°8:	NBL pré et latéro vertébral gauche	Oui(GG)
N°9:	NBL rétro péritonéal médian	Non
N°10:	NBL rétro péritonéal médian	Oui (os/MO)
N°11:	NBL rétro péritonéal droit dépasse ligne médiane	Non

f) Circonstances de découverte

- **Dans notre expérience, les circonstances de découverte du neuroblastome ont été dominées par l'installation d'une distension abdominale :**
 - *La distension abdominale a été retrouvée chez 5 cas soit environ 45%=*
 - 2 cas de distension abdominale +OMI.
 - 1 cas : distension abdominale+ impotence fonctionnelle du MI +AEG +fièvre.

- 1 cas : distension abdominale+vomissements+fièvre non chiffrée.
- 1 cas : distension abdominale+constipation+fièvre non chiffrée.
- *Les douleurs abdominales ont été retrouvées chez 3 cas soit environ 27%=*
 - 1 cas : douleur abdominale diffuse.
 - 1 cas : douleur abdominale+fièvre+AEG+AMG.
 - 1 cas douleur abdominale+vomissements+fièvre non chiffrée +constipation.
- Un cas avec douleur du rachis cervical et dorsal associé à une impotence fonctionnelle du membre inferieur (boiterie)(9%).
- Un cas qui présente des douleurs lombaires para vertébrales à droite (9%).
- Un cas de découverte fortuite lors d'une échographie chez un enfant présentant une fièvre prolongée, pharyngite, mycose buccale non amélioré par le traitement +cassure pondérale (9%).

g) Clinique :

- **Chez** la plupart de nos patients le diagnostic a été évoqué devant une masse abdominale dure, bosselée, fixée, indolore avec limites irrégulières soit environ 55% (6 cas) :
 - 2 cas présentent une masse au niveau de l'hypochondre droit.
 - 2 cas avec masse au niveau flanc +hypochondre gauche.
 - 1 cas avec masse au niveau du flanc droit.
 - 1 cas avec masse au niveau de l'hypocondre gauche.

- Par ailleurs, le diagnostic a été évoqué devant des symptômes relatifs aux **métastases** chez 2 cas :
 - 1 cas : présentant une douleur du rachis + impotence fonctionnelle du Membre inférieur.
 - 1 cas avec douleur lombaire para vertébrale.
- Avec un cas unique de découverte fortuite lors d'une échographie, les 2 autres cas n'avaient aucun signe particulier lors de l'examen clinique.
- Les syndromes et maladies associés parfois au neuroblastome comme le **syndrome opso myoclonique** (appelé aussi syndrome de kinsbourne : c'est un syndrome paranéoplasique rare observé chez 2 à 4% des enfants porteurs de neuroblastome, qui consiste en des mouvements oculaires rapides, une ataxie et des mouvements musculaires irréguliers [16]) et la **maladie de Von Recklinghausen** qui sont évocateurs du neuroblastome n'ont été observés chez aucun de nos patients.
- On note également l'absence de certaines situations telles que : la diarrhée aqueuse par sécrétion tumorale de VIP et l'hypertension artérielle associée à des accès de pâleur et sueurs qu'on peut voir par compression d'une artère rénale ou sécrétion exagérée de catécholamines.

2. Moyens diagnostiques

2-1 : La radiologie =

❖ Radiographie du thorax (Face/ Profil) :

- Dans notre série de cas tous nos malades ont bénéficié d'une radiographie du thorax, aucune anomalie n'a été retrouvée.

❖ L'échographie abdominale :

- L'échographie abdominale a été réalisée chez la majorité des enfants (8 cas) soit environ 73%.
- Cet examen a permis de mettre en évidence une masse d'écho structure tissulaire, échogène, hétérogène, contours irréguliers, de consistance solide renfermant des calcifications, englobant les gros vaisseaux et dépassant la ligne médiane caractéristiques retrouvées chez la plupart des cas.



Figure 14: Echographie abdominale réalisée chez une fille de 4 ans qui objective une masse pré vertébrale médiane renfermant des calcifications.

❖ La TDM (tomodensitométrie) :

- Tous les patients ont bénéficié d'une TDM abdominale ou carrément une TDM TAP : mettant en évidence une masse :
 - Avec englobement vasculaire chez 8 cas (73%).
 - Se rehaussant de façon hétérogène après injection du produit de contraste chez 7 cas soit environ 64%.
 - Présence d'une zone de nécrose centrale chez 5 cas (45%).
 - Présence de calcifications chez 5 cas (45%).
 - Présence d'adénopathies (toutes localisation confondues) chez 4 cas (36%).
 - Densité tissulaire chez 3 cas (27%), et mixte chez un seul cas (9%).
 - Contours flous et irréguliers chez 2 cas (18%).
 - Absence d'extension endocanalaire chez la majorité des cas.

Caractéristiques	Nombre	Pourcentage
Contours irréguliers	2	18%
Densité tissulaire	3	27%
Adénopathies	4	36%
Calcifications	5	45%
Nécrose tissulaire	5	45%
Rehaussement hétérogène	7	64%
Prise de contraste	7	64%
Englobement des axes vasculaires	8	73%

Tableau 2: Récapitulatif des caractéristiques scannographiques du neuroblastome traité dans notre série de cas.

-Globalement la TDM TAP montre une masse souvent de densité tissulaire et mal limitée, qui englobe les axes vasculaires, et prend le contraste de façon hétérogène, renferme une zone de nécrose et des calcifications, associé à la présence fréquente des adénopathies locorégionales.

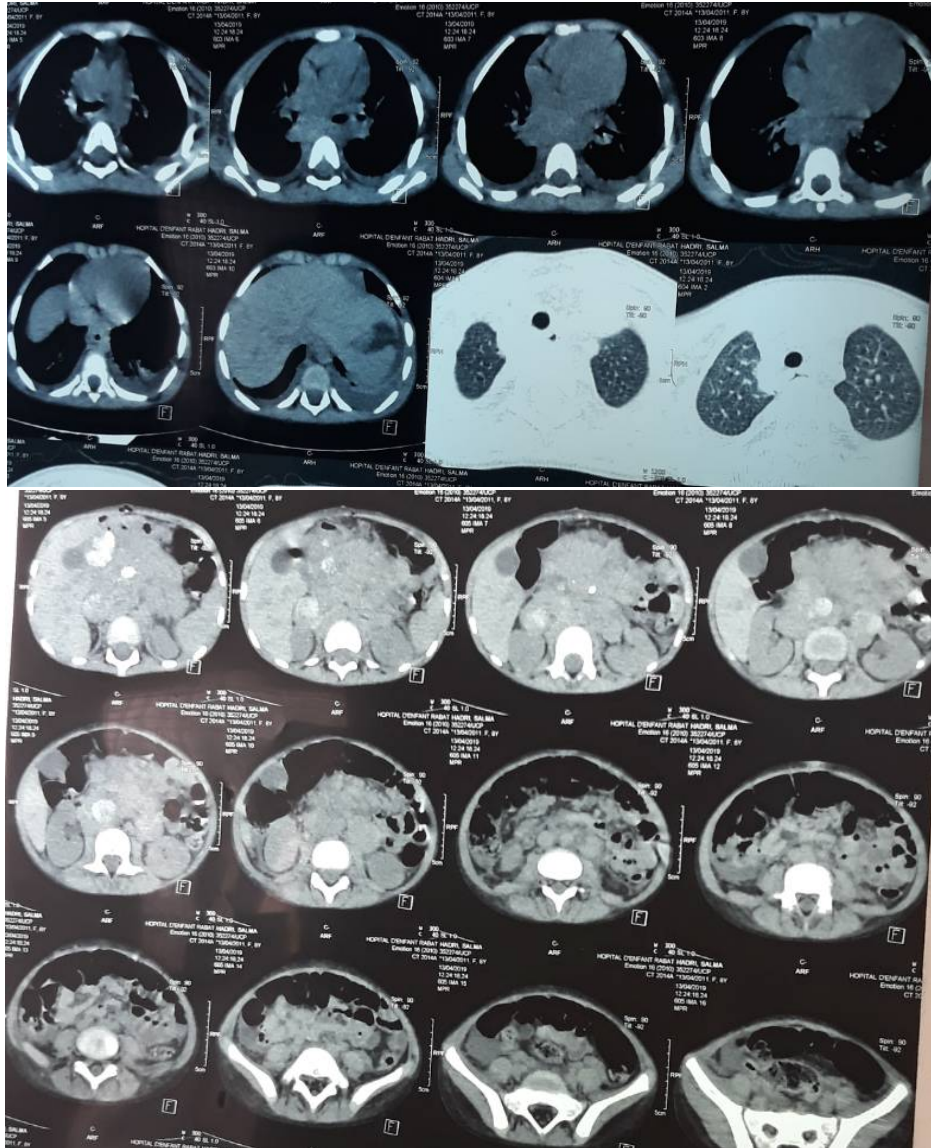


Figure 15- 16: TDM TAP montrant un magma d'adénopathies latéro-cervicales, médiastino-hilaire et péritonéal chez une fille de 4 ans ayant un NBL abdominal médian métastatique.

2-2 : La biologie :

Type d'examen	Nombre	Pourcentage
Catécholamines urinaires	6	55%
HVA /VMA	6	55%

Tableau 3: Le nombre de patients ayant fait un dosage des catécholamines urinaires +HVA+VMA et leurs pourcentages.

-Le dosage des catécholamines libres urinaires a été réalisé chez 6 patients dont :

+ 3 cas : Adrénaline ✓, noradrénaline ✓, dopamine ✓.

+ 2 cas : Adrénaline ✓, noradrénaline ✓, dopamine ↑.

+ 1 cas : Adrénaline ↑, noradrénaline ↑, dopamine ↑.

-Le dosage de l'acide homovanillique (HVA) et l'acide vanyl-mandélique (VMA) a été fait chez 6 patients dont :

+ 5 cas : HVA ↑, VMA ↑.

+ 1 cas : HVA ↑, VMA ✓.

-En se basant sur les résultats obtenus on déduit que la majorité des cas avait une HVA et VMA augmenté au moment du diagnostic. Par ailleurs, l'élévation simultanée des valeurs des catécholamines libres urinaires (adrénaline+noradrénaline+dopamine) n'a été observée que chez un seul cas.

2-3 : L'étude anatomopathologique :

- Tous les patients ont bénéficiés d'une biopsie soit échoguidée ou scannoguidée ou carrément par voie chirurgicale (laparotomie).
- On a retrouvé alors les types anatomopathologiques suivants :
 - Neuroblastome chez 7 patients dont :
 - NBL bien différencié chez 1 seul cas soit 14%.
 - NBL moyennement différencié chez 1 seul cas soit 14 %.
 - NBL peu différencié chez 3 cas soit 43%.
 - NBL indifférenciés chez 2 cas soit 33 %.
 - Ganglioneuroblastome mixte chez un seul cas.
 - Ganglioneurome chez 2 cas.
- **Par ailleurs, on note la présence d'un cas avec marquage positif des cellules tumorales aux chromogranine, synaptophysine et N-MYC il s'agit d'un nourrisson de 16 mois ayant un profil morphologique et immuno-histochimique d'un neuroblastome peu différencié, stroma pauvre, MKI↑.**

3. Bilan d'extension :

3-1: Sur le plan biologique :

3-1-a : LDH/FERRITINE=Facteurs pronostiques

Type de dosage	Nombre	Pourcentage
LDH	11	100%
Ferritine	11	100%

Tableau 4: Le nombre de cas ayant fait un dosage de la ferritine+LDH et leurs pourcentages respectifs.

- Le dosage de la ferritine et LDH (ou lactate déshydrogénase) a été fait chez la totalité des patients dont :

✚ 6 cas : Ferritine ⬆, LDH ⬆.

✚ 3 cas : Ferritine ✓, LDH ⬆.

✚ 2 cas : Ferritine ✓, LDH ✓.

=Donc on peut conclure que 55% des patients avaient une ferritine et LDH élevé au moment du diagnostic.

3-1-b: Myélogramme et BOM=

Type d'examen	Nombre	Pourcentage
Myélogramme	11	100%
BOM	7	64%

Tableau 5: Le nombre de cas ayant fait le myélogramme et BOM et leurs pourcentages respectifs.

- Tous les patients ont bénéficié d'un **myélogramme** dont :

- ✚ 8 objectivant l'absence de cellules tumorales ou métastatique sur le frottis des 2 crêtes.
- ✚ 1 cas objectivant la présence de quelques PNN, lymphocytes et rare précurseurs érythroblastiques.
- ✚ 1 cas objectivant de très rares petits amas de cellules suspectes.
- ✚ 1 cas avec métastase médullaire au niveau de la crête droite, et l'absence de cellules ou d'amas métastatiques au niveau de la crête gauche.

=On peut conclure alors que le résultat du myélogramme était négatif chez plus de 8 cas soit environ 73%.

-La biopsie ostéo-médullaire ou BOM a été réalisé chez la moitié des patients dont :

- ✚ 5 cas avec absence de cellules tumorales ou foyer invasif soit environ 71%.
- ✚ 1 cas avec infiltration médullaire par un neuroblastome peu différencié.
- ✚ 1 cas avec moelle osseuse massivement infiltré par la prolifération de cellules rondes évoquant un neuroblastome indifférencié.

=On déduit alors que la BOM était négative chez la plupart des patients ayant subi cet examen mis à part 2 cas ou elle a pu mettre en évidence une métastase médullaire.

3-2 : La scintigraphie au MIBG/ Scintigraphie osseuse :

3-2-a= La scintigraphie au MIBG :

- **La scintigraphie à la MIBG-Iode 123** a permis la mise en évidence de la tumeur primitive (ou tumeur mère) chez la majorité des cas et elle a objectivée :

✚ L'absence de localisation suspecte décelable à distance chez 6 cas.

✚ La présence de localisation secondaire chez 4 cas dont :

- 1 cas : envahissement ostéo-médullaire diffus +petit foyer hépatique suspect.
- 1 cas : coulée ganglionnaire pathologique +localisation osseuse fixante.
- 2 cas : localisation métastatique.

3-2-b=La scintigraphie osseuse au Technétium 99m :

- **La scintigraphie osseuse au Tc 99m** objectivé :

✚ 1 cas avec hyperfixation sacro-iliaque gauche évoquant une atteinte osseuse ou des parties molles.

✚ 1 cas avec foyer au niveau de l'EIAS droite en rapport avec biopsie à ce niveau.

Type	Nombre	Pourcentage
Scintigraphie à la MIBG –Iode 123	10	91%
Scintigraphie osseuse TC 99m	2	18%

Tableau 6: Le nombre de patients ayant fait une scintigraphie au MIBG et osseuse au TC 99m avec leurs pourcentages respectifs.

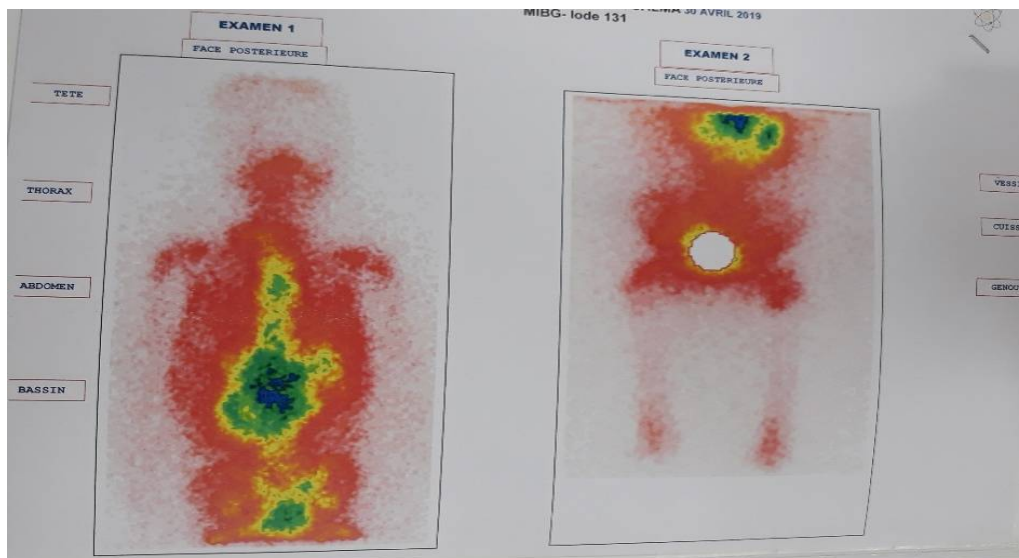


Figure 17: Une scintigraphie à la MIBG –iode 123 chez une fille de 4 ans objectivant une masse abdominale médiane très active métaboliquement, coulée ganglionnaire pathologique médiastino cervicale gauche de fixation intense, et une lésion osseuse fixante sacro-iliaque droite d’origine secondaire.

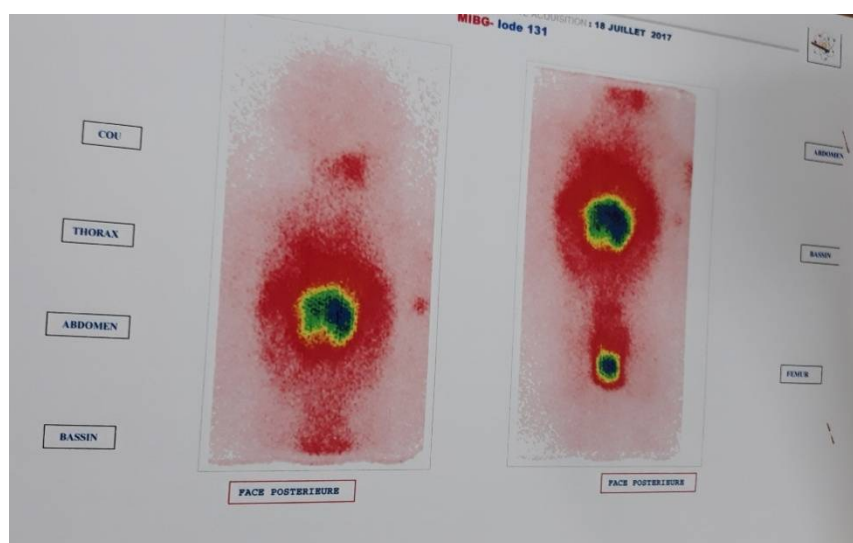


Figure 18: Une scintigraphie à la MIBG –iode 123 chez un nourrisson de 19 mois objectivant une grosse masse abdominale de fixation intense correspondant au neuroblastome connue, et l’absence de foyer pathologique en faveur de lésions métastatiques.

4. Traitement :

4-1 : La chimiothérapie initiale =

Presque la totalité des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie initiale appelée aussi néo -adjuvante (10 patients).

Type de cure	Pourcentage
CADO	90%
VP16-Carbo	70%
VP16-Cis	60%
VP16-Ifo	20%
VCR	10%

Tableau 7: Un tableau représentant le pourcentage des différents types de cures reçus par les patients.

Les cas étudiés	Type de cures reçus
1 cas	2 (CADO) /1 (VP16-Cis) / 3(VP16-Carbo)
1 cas	3 (CADO)/3(VP16-Carbo)
1 cas	5 (VP16-Cis)
1 cas	3 (VP16-Carbo) /2 (CADO)
1 cas	2 (CADO) /2 (VP16-Cis)
1 cas	1 (CADO)/2(VP16-Cis)/ 1 (VP16-Carbo) /1(VP16-Ifo)
1 cas	5 (VP16-Carbo) /4 (CADO)
1 cas	3(CADO) /5 (VP16-Carbo)
1 cas	2 (VP16-Cis) /1(VP16-Carbo) /2(VCR) /1(CADO)
1 cas	1 (CADO)/2 (VP16-Cis) /1(VP16-Ifo) /1 (VP16-Carbo)

Tableau 8 : Un récapitulatif des différentes cures de chimiothérapie initiale reçues par les patients.

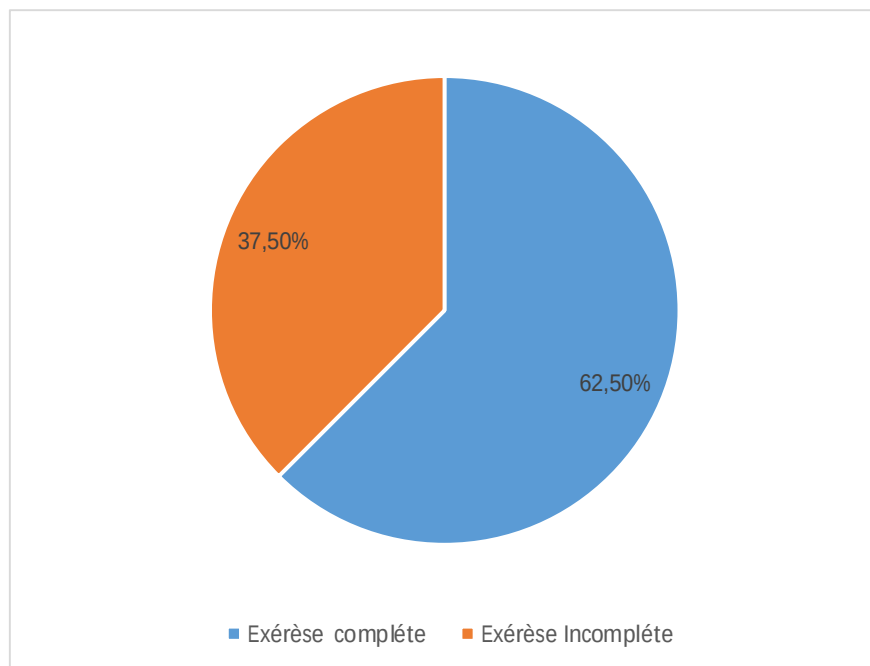
-On déduit alors que le nombre de cures et de cycles administrés est variable en fonction du stade et du risque de la maladie, du protocole, de l'âge de l'enfant et de la réponse au traitement.

La chimiothérapie a entraîné :

Diminution du volume tumoral	Stabilité lésionnelle
6 cas	3 cas

4-2 : La chirurgie=

- Tous les cas étudiés ont été opérés après une chimiothérapie initiale appelée aussi néo-adjuvante permettant ainsi la réduction du volume tumorale.
- La chirurgie était possible chez 8 patients soit environ 73%, il s'agit d'une chirurgie d'exérèse pour la totalité des cas :
 - ✚ Complète chez 5 patients soit environ 62.5%.
 - ✚ Incomplète chez 3 patients soit environ 37.5%.



- Le caractère inextirpable de la tumeur a été perçu chez les 3 autres cas soit environ 27%, une simple biopsie a été faite.

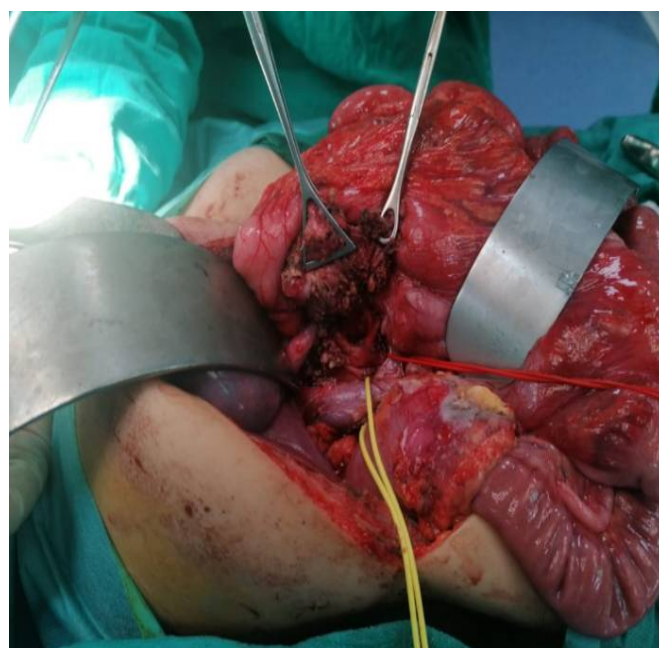
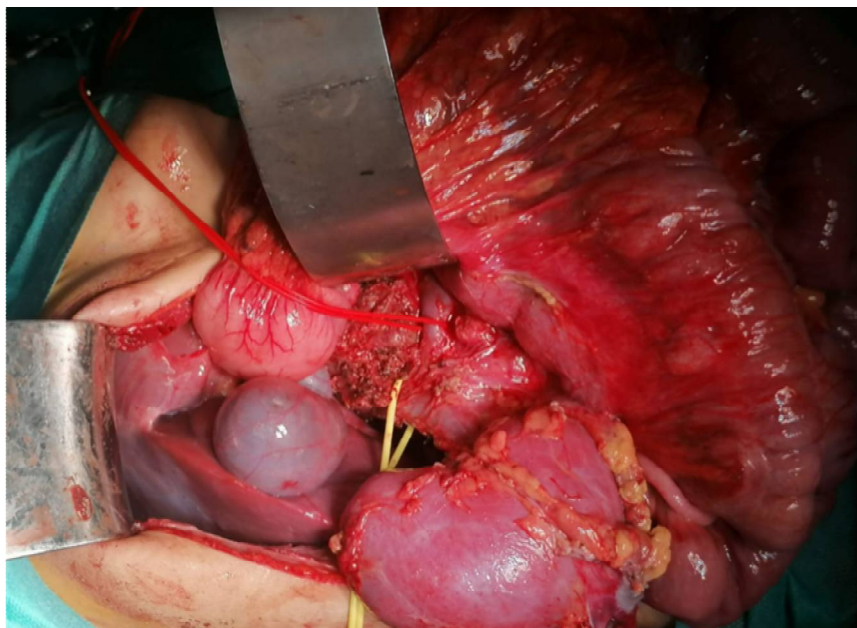


Figure 19-20-21: Des images montrant une chirurgie d'exérèse d'un neuroblastome rétropéritonéal médian.

❖ Etude anatomopathologique post chirurgie :

- ✚ 1 cas : NBL bien différencié (70%)+ foyer de maturation ganglionnaire (30%)+envahissement ganglionnaire péri tumorale+vaste zone de nécrose+ calcifications.
- ✚ 1 cas : NBL différencié +parenchyme ganglionnaire infiltré.
- ✚ 1 cas : NBL peu différencié à stroma pauvre, calcifications avec limites d'exérèse tumorales.
- ✚ 1 cas : Ganglioneurome mature avec limites chirurgicales saines.
- ✚ 2 cas de NBL en voie de différenciation dont le 1^{er} était à stroma pauvre avec MKI faible <2% et le 2^{ème} associé à un ganglion mésentérique métastatique.
- ✚ 4 cas de Ganglioneuroblastome dont le 1^{er} était nodulaire avec métastase ganglionnaire et le 2^{ème} associé à un envahissement ganglionnaire avec MKI bas, et le 3^{ème} avait un aspect mélangé.

4-3 : La chimiothérapie post-opératoire =

-Elle était nécessaire pour la totalité des cas (10 patients) :

Type de cure	Pourcentage
VP16-Carbo	70%
CADO	50%
VP16-Cis	30%
Topotecan-Endoxan (cyclophosphamide)	10%

Tableau 9: Le pourcentage des différents types de cure de chimiothérapie post-opératoire reçu par les patients.

-La chimiothérapie post-opératoire a entraîné :

Diminution du volume tumoral	Stabilité lésionnelle	Absence de réponse	Persistance du résidu tumoral	Complication(trouble métabolique sévère)
2 cas	5 cas	1 cas	1 cas	1 cas

4-4 : La chimiothérapie palliative=

Le recours à une chimiothérapie palliative utilisant l'Endoxan (cyclophosphamide) per os : 10mg/j 1 semaine/2, a été indiqué chez 4 malades soit environ 36%.

4-5 : La radiothérapie postopératoire=

- Le recours à la radiothérapie était nécessaire pour 3 patients vu la persistance d'un résidu tumorale.
- La dose totale était : 30.6 Gy/ 36 Gy/ 36 Gy pour les 3 cas, il s'agit de :
 - ✚ 3 cas ayant un NBL abdominal médian haut risque dont le 1er était métastatique à l'os et à la moelle osseuse, le 2ème était N-MYC+ et le 3ème était non métastatique avec résidu tumoral inopérable.

-Par ailleurs, une pancytopenie persistante post-radiothérapie a été perçue chez 1 seul cas (fille de 3 ans avec un NBL métastatique à l'os et à la MO).

4-6 : La cytophérèse=

La cytophérèse (une technique de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques directement dans le sang chez le sujet cancéreux) a été réalisée chez 2 patients, dans le cadre d'une préparation à l'autogreffe des cellules souches hématopoïétique.

4-7 : L'autogreffe des cellules souches hématopoïétique (CSH) =

- L'autogreffe des CSH a été faite chez 2 patients, compliquée d'une neutropénie fébrile chez les 2 cas, traitée par antibiothérapie.
- Il s'agit de deux patients ayant un neuroblastome abdominal médian dont :
 - ✚ 1er cas : Une fille de 3 ans ayant un NBL abdominal médian très haut risque métastatique à l'os et à la moelle osseuse.

- ✚ 2ème cas : Un nourrisson de 16 mois ayant un NBL abdominale médian de haut risque N-MYC+.

4-8 : L'acide rétinoïque =

- L'acide rétinoïque a été administré chez 3 patients atteints de neuroblastome à haut risque, avec une bonne tolérance durant les six mois de traitement.

5. Evolution et Pronostic :

- Pour permettre une bonne évaluation du pronostic de nos patients, on s'est basé sur la classification INSS (international neuroblastoma staging system) qui prend en compte le type d'exérèse complète ou incomplète et les données de l'exploration chirurgicale.

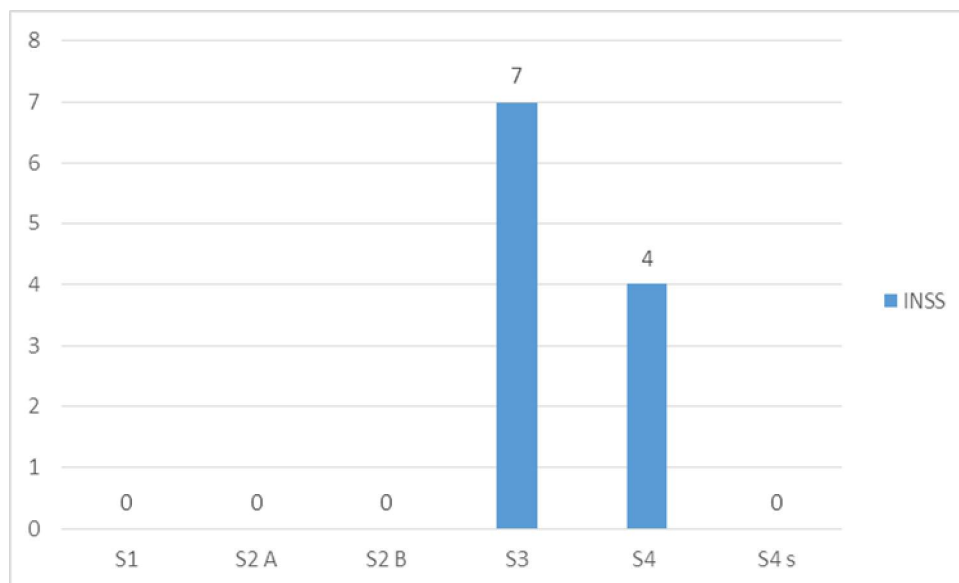


Figure 22: La répartition des patients selon la classification internationale du neuroblastome (INSS).

-On déduit d'après les données de cette classification que :

- 36% des patients (4 cas) avaient déjà des métastases au moment du diagnostic dont :
 - ✓ 1 cas : **rémission complète** sous contrôle échographique continue.
 - ✓ 1 cas : **perte de vue**. (C'est le cas d'une fille de 3 ans ayant subi une autogreffe des CSH puis radiothérapie compliquée d'une pancytopenie persistante mise ensuite sous acide rétinoïque puis à la fin mise sous Cyclophosphamide).
 - ✓ 1 cas : **évolution défavorable sous traitement palliatif**. (Il s'agit d'une fille âgée de 4 ans avec NBL abdominal multifocal haut risque, ayant subi une chimiothérapie initiale puis chirurgie suivie d'une chimiothérapie postopératoire puis mise à la fin sous cyclophosphamide).
 - ✓ 1 cas : **évolution défavorable=impasse thérapeutique**. (Il s'agit d'un nourrisson de 32 mois avec une volumineuse tumeur abdominale inextirpable ayant subi une chimiothérapie postopératoire qui s'est avéré inefficace).
- 1 cas : **rémission complète**.
- 3 cas : **rémission partielle** sous contrôle échographique continue.

- 1 cas : **Perte de vue.** (Il s'agit d'une fille âgée de 5 ans avec un NBL abdominal médian haut risque non métastatique, ayant subi une chimiothérapie initiale suivi d'une exérèse partielle de la tumeur puis une chimiothérapie postopératoire, radiothérapie vu le résidu inopérable, mise sous acide rétinoïque puis sous cyclophosphamide).
- 2 cas de **décès** dont :
 - ✓ 1 cas : il s'agit d'un garçon âgé de 16 mois avec NBL haut risque N-MYC+ ayant subi une autogreffe des CSH compliqué d'une neutropénie fébrile puis radiothérapie, mis sous acide rétinoïque et ayant reçu plusieurs cures de chimiothérapies palliatives).
 - ✓ 1 cas : il s'agit d'un nourrisson âgé de 16 mois avec NBL non métastatique, ayant reçu une chimiothérapie première suivi d'une chirurgie inefficace vu le caractère inextirpable de la tumeur, puis 1 seule cure de chimiothérapie post opératoire compliqué de troubles hydro électrolytiques menant au décès.

Evolution	Nombre de cas
Rémission complète	2
Rémission partielle	3
Défavorable	2
Perte de vue	2
Décès	2

Tableau 10: Tableau récapitulatif de l'évolution des différents patients.

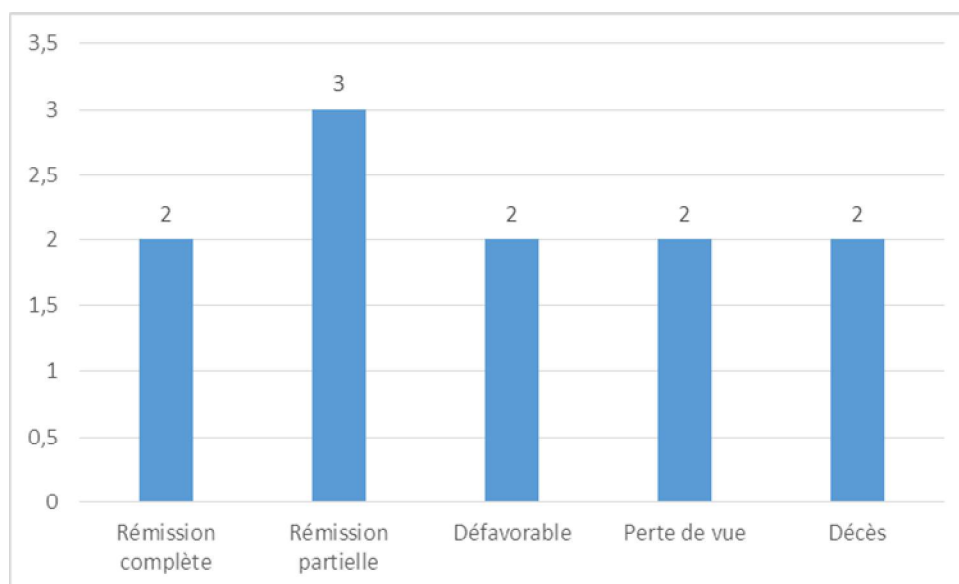


Figure 23: Un tableau représentant les différents modes évolutifs des patients et leur pourcentage respectif.

6. Tableaux récapitulatifs des observations des patients :

Age	sexe	Origine	localisation	Histologie (piece opératoire)	Traitement	Evolution
16 mois	M	Larache	NBL rétropéritonéal médian pré vertébral non métastatique	NBL différencié, parenchyme ganglionnaire infiltré	<u>Chimio-préopératoire</u> : 2CADO/1(VP16-Cis) /3(VP16-Carbo) <u>Chirurgie</u> : tumeur inextirpable (rapports intimes avec les gros vaisseaux +biopsie <u>Chimio-postopératoire</u> : 1(VP16-Cis)	Décès 24h après la chimio post opératoire d'origine métabolique
5 ans	F	Bejaad	NBL rétropéritonéal médian non métastatique N-MYC non amplifié	NBL bien différencié (70%)+foyer de maturation ganglionnaire (30%)+envahissement ganglionnaire +calcifications +nécrose	<u>Chimio-préopératoire</u> : 3CADO/3 (VP16-Carbo) <u>Chirurgie</u> :exérèse incomplète+biopsie <u>Chimio-postopératoire</u> : 4(VP16-Cis) <u>Radiothérapie post-opératoire</u> : dose totale 30.6Gy <u>Ttt d'entretien</u> par acide rétinoïque puis mise sous CPM	Perte de vue
3 ans	F	Salé	NBL rétropéritonéal médian prévertébral métastatique à l'os et à la moelle osseuse	Ganglioneuroblastome	<u>Chimio-préopératoire</u> :5 (VP16-Cis) <u>Chirurgie</u> :tumeur inextirpable +biopsie <u>Chimio-postopératoire</u> :4 cures d'induction du protocole HR / 2 (VP16-Carbo) /chimio haute dose Cytaphérèse /autogreffe CSH/radiothérapie compliqué de pancytopenie /Ttt d'entretien par acide rétinoïque / CPM	Perte de vue
2 ans et 2 mois	M	Salé	NBL rétropéritonéal médian (rétropancréatique)non métastatique	Ganglioneuroblastome nodulaire +infiltration ganglionnaire des ganglions de voisinage	<u>Chimio-préopératoire</u> : 3 (VP16-Carbo) / 2 CADO <u>Chirurgie</u> : tumeur inextirpable mais exérèse complète +biopsie <u>Chimio-postopératoire</u> : Persistance d'un résidu tumorale sous contrôle échographique	Vivant Rémission partielle sous contrôle
7 ans	F	Témara	Ganglioneurome abdominale paramédian non métastatique	Ganglioneurome mature, limites chirurgicales saines	<u>Chimio-préopératoire</u> :2(CADO)/2(VP16-Cis) <u>Chirurgie</u> :Exérèse complète <u>Contrôle échographique post opératoire</u> : résultat favorable	Vivant Rémission complète
19 mois	M	Salé	NBL rétropéritonéal médian non métastatique	Ganglioneuroblastome +métastase ganglionnaire avec MKI bas, limites difficile à préciser	<u>Chimio-préopératoire</u> :2 CADO/2 (VP16-Cis) <u>Chirurgie</u> : exérèse partielle <u>Chimiothérapie postopératoire</u> : 2CADO /2 (VP16-Cis) Persistance d'un résidu tumorale sous contrôle échographique continue	Rémission partielle sous contrôle

Age	sexe	Origine	localisation	Histologie(piece opératoire)	Traitement	Evolution
2 ans et 8 mois	F	Rabat	NBL abdomino pelvien débordant sur le flanc gauche et dépasse la ligne médiane à droite métastatique à l'os et au ganglions		<u>Chimiothérapie-préopératoire</u> : 1 (CADO)/ 2(VP16-Cis)/ 1 (VP16-Carbo) / 1(VP16-Ifo) <u>Chirurgie</u> : anêt de la dissection vu le risque vital engagé (rapports vasculaires intimes)+biopsie <u>Chimio-postopératoire</u> : 12 (VP16-Carbo) /2 (CADO) Impasse thérapeutique (grosse et très volumineuse tumeur abdominale ne répondant pas à la chimiothérapie)	Défavorable Sous traitement palliatif (CPM)
10 mois	M	Temara	NBL pré et latéro vertébral gauche métastatique au niveau ganglionnaire N-MYC non amplifié	NBL à stroma pauvre en voix de différenciation, MKI<2%	<u>Chimio-préopératoire</u> :5(VP16-Carbo) /4(CADO) <u>Chirurgie</u> : Exérèse complète +biopsie <u>Chimio-postopératoire</u> : 1(CADO)/ 1(VP16-Carbo) Absence de résidu décelable lors de la dernière échographie de contrôle	Rémission complète sous contrôle
8 ans	F	Chefchaouen	NBL rétropéritonéal médian non métastatique	Ganglioneuroblastome mélangé, qualité d'exérèse ne peut être précisé	<u>Chimiothérapie-préopératoire</u> :3(CADO)/5 (VP16-Carbo) <u>Chirurgie</u> : exérèse partielle <u>Chimiothérapie postopératoire</u> : 1 (CADO/ 1(VP16-Carbo) <u>Persistence d'un résidu tumorale stable sous contrôle échographique continue</u>	Rémission partielle
4 ans	F	Sidi kacem	NBL rétropéritonéal médian métastatique à l'os et à la moelle osseuse	NBL peu différencié, stroma pauvre +calcifications +limites d'exérèse chirurgicales tumorales	<u>Chimio-préopératoire</u> : 2(VP16-Cis) /1 (VP16-Carbo) /2 (VCR)/1 (CADO) <u>Chirurgie</u> : exérèse complète+biopsie <u>Chimio-postopératoire</u> :4 (VP16-Carbo) /6(topotecan-Endoxan) <u>Persistence d'un résidu tumorale</u> <u>Mise sous CPM</u>	Défavorable sous CPM
16 mois	M	Midelt	NBL rétropéritonéal droit dépasse la ligne médiane non métastatique N-MYC+	NBL en voix de différenciation, limites saines, ganglion mésentérique métastatique	<u>Chimio-préopératoire</u> :1 (CADO)/2(VP16-Cis) /1(VP16-Ifo) /1 (VP16-Carbo) <u>Cytaphérèse</u> <u>Chirurgie</u> : Exérèse complète de la masse et du magma d'adénopathies +biopsie <u>Chimiothérapie-postopératoire</u> : 1 (VP16-Carbo) <u>Autogreffe de CSH/ Radiothérapie /ttt d'entretien par acide rétinoïque/chimiothérapie palliative</u>	Décès à la maison

Discussion

VI. DISCUSSION :

VI.1 : Epidémiologie :

VI.1.1 : Localisation+Fréquence :

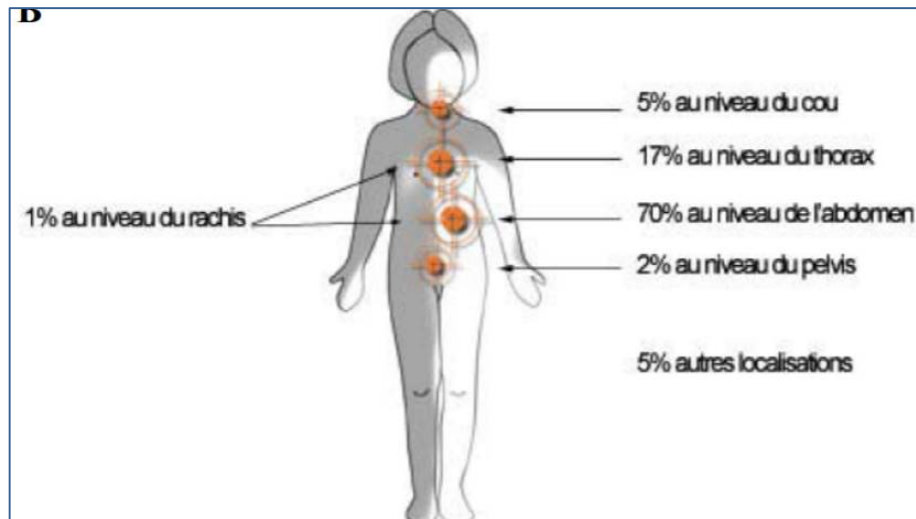


Figure 24 : Fréquence de la localisation de la tumeur primitive du neuroblastome [17]

- La tumeur initiale provient des crêtes neurales, sa topographie dépend alors de ses dérivés. Elle se développe au niveau des différentes structures du système nerveux sympathique, comprenant les chaînes ganglionnaires sympathiques, les ganglions prévertébraux et la médullosurrénale. [18]
- la tumeur primitive se développe dans l'abdomen soit environ 65% des cas, avec une localisation prédominante au niveau de la médullosurrénale. Le cou, le thorax et le pelvis constituent d'autres sites fréquents de localisation tumorale, par ailleurs la tumeur primaire est rarement multifocale.[18]

- Parmi les patients atteints de neuroblastome, le site tumoral primaire le plus fréquent est la médullosurrénale (47%), suivi de l'abdomen/du rétropéritoine (24%), thoracique (15%), pelvienne (3%) et du cou (3%).[19]

Le neuroblastome abdominal médian représente 15% de l'ensemble des neuroblastomes, dont 70% environ sont des neuroblastomes surrénaliens.

- Environ 70% des cas seront métastatiques lors du diagnostic. Les métastases se localisent essentiellement au niveau de la moelle osseuse et les os (50% des cas), les ganglions lymphatiques (28%), le foie (22%) et la peau (12%). [18]
- Dans les pays développés l'incidence du neuroblastome est de 11-13 par million d'enfants âgés de moins de 15 ans et varie de 65 par million chez les enfants de moins de 1 an à 1 par million chez les enfants de 10-14 ans. [20]
- L'incidence annuelle du neuroblastome chez l'enfant en France est estimée à environ 13,9 cas par million, représentant alors 130 à 150 nouveaux cas par an.[21]

VI.1.2 : Age+Sexe :

Le neuroblastome est la tumeur solide extra crânienne la plus fréquente chez le nourrisson de moins d'un an .Il constitue 10 % de toutes les tumeurs malignes de l'enfant et environ 15 % de l'ensemble des décès en oncologie pédiatrique. [22] .Par ailleurs, le neuroblastome néonatal représente moins de 5 % de tous les cas de neuroblastome, mais son pronostic reste favorable. [23]

- Il s'agit d'un cancer de la petite enfance, car la majorité des enfants atteints d neuroblastome sont diagnostiqués avant l'âge de 5 ans. [22]
- L'âge médian d'apparition est de 2 ans avec un pic d'âge de 18 mois. [24]
- Le neuroblastome néonatal représente moins de 5 % de tous les cas de neuroblastome, mais son pronostic est favorable. [23]
- Le neuroblastome est légèrement plus fréquent chez les garçons que chez les filles avec un sex-ratio Garçon/fille de 1,2.[24]

VI.2 : Etiologie du neuroblastome :

-L'étiologie du neuroblastome reste **inconnue**, selon l'étude de Shojaei [25] menée en 2004, une susceptibilité génétique est impliquée dans certains cas. En effet, des cas familiaux de NBL ont été rapportés et des troubles génétiques tels que la maladie de Hirschsprung, les syndromes de surcroissance comme le syndrome de Beckwith-Wiedmann, le syndrome de Rubinstein- Taybi où la neurofibromatose de type I semblent conférer une prédisposition au NBL. Le neuroblastome a également été décrit dans le syndrome de Li-Fraumeni [25]

-Une étude plus récente réalisée en 2020 déduit que le neuroblastome familial se manifeste généralement à un jeune âge et il plus susceptible que les tumeurs sporadiques de présenter plusieurs sites tumoraux primaires et que seuls 1 à 2 % de tous les cas de neuroblastome appartiennent au type familial qui est transmis de manière autosomique dominante. [26]

VI.3 : Diagnostic :

-Le diagnostic du neuroblastome doit être évoqué devant la réunion d'arguments à la fois cliniques, radiologiques et biologiques.

VI.3.1 : Symptômes cliniques :

Les symptômes cliniques du Neuroblastome sont très variables on peut retrouver des symptômes en rapport avec la masse tumorale et ceux en rapport avec des localisations secondaires métastatiques :

VI.3.1.a : Symptômes en rapport avec la tumeur initiale :

- Le neuroblastome est d'aspect **localisé** dans 40% des cas.[16]
- Les neuroblastomes abdominaux constituent environ 70% de l'ensemble des cas et se développent au niveau de l'espace rétro péritonéal (soit deux tiers aux niveaux de la surrenale et un tiers aux niveaux des chaînes ganglionnaires para-vertébrales) et peuvent rester longtemps latents. Les signes cliniques révélateurs sont généralement **une masse abdominale** bosselée, dure, ferme, fixée en profondeur, avec des limites irrégulière, associée parfois à une distension abdominale ou carrément des signes de compression digestive. [1]
- Dans notre série de cas la masse abdominale a été retrouvée chez 6 patients soit environ 55%.

VI.3.1.b : Signes cliniques en rapport avec des métastases :

- Dans notre étude seulement deux cas avaient des signes liés aux métastases au moment du diagnostic soit environ 18%.
- Cependant, les neuroblastomes sont d'emblée métastatiques dans 50% des cas au moment du diagnostic. [1]
- Les aspects métastatiques peuvent se présenter comme suit :
 - ✓ D'une altération nette de l'état général, avec une anémie, stigmata d'un envahissement ostéomédullaire important (parfois pouvant aller jusqu'à un tableau de leucémie aigüe), ces localisations métastatiques sont les plus fréquentes (80 % des métastases). Il existe deux aspects de métastases au niveau de la moelle osseuse : les aspects diffus qui atteignent la corticale et qui sont associées à une moins bonne réponse thérapeutique et les aspects nodulaires qui sont associées à un meilleur pronostic. [1]
 - ✓ Adénopathie multiples signes de métastases ganglionnaires [1]
 - ✓ Douleurs osseuses localisées ou fréquemment diffuses voire fractures pathologiques peuvent se voir en cas de localisations secondaires ostéomédullaires = métastases ostéo-médullaires. [1]
- Le neuroblastome de stade 4S ou **syndrome de Pepper** (5%), est une forme particulière du nourrisson correspondant à l'association d'hépatomégalie métastatique à une tumeur surrénalienne pouvant être associée à des métastases cutanées (nodules fermes mobiles sous la peau, parfois bleutés) et d'une atteinte de la moelle osseuse sans atteinte osseuse. [16] Ce syndrome n'a été observé chez aucun patient.

- Dans des phases très avancées, il peut y avoir un tableau particulier réalisant le **syndrome de Hutchinson** qui correspond à des hématomes périorbitaires parfois associé à une exophtalmie en rapport avec des métastases osseuses orbitaires. Une dissémination au niveau du système nerveux central est rare au moment du diagnostic, mais peut survenir lors d'une progression de la maladie ou en cas de rechute , les métastases pulmonaires sont rares et concernent les jeunes enfants. [1]
- Ce syndrome n'a pas été observé dans notre étude.

VI.3.1.c : Syndromes associés :

- Les deux syndromes paranéoplasiques les plus fréquents sont :
- Le syndrome opso-myoclonique appelé aussi syndrome de Kinsbourne qui s'associe dans 50% des cas au neuroblastome, il regroupe les signes suivants : des myoclonies lors des mouvements volontaires, une ataxie, et des secousses oculaires.[16]
- Le syndrome de Kerner Morisson, qui se manifeste par une diarrhée aqueuse due à la sécrétion tumorale de la VIP,il régresse généralement après ablation de la tumeur . [16]
- Par ailleurs, des cas d'hypertension artérielle accompagné d'accès de pâleur et de sueurs peuvent se voir par compression d'une artère rénale ou une sécrétion abusée des catécholamines. [1]
- ***Aucun de ces syndromes n'a été retrouvé dans notre étude.***

VI.3.2 : Les renseignements paracliniques :

VI.3.2.a : Les marqueurs biologiques :

Les catécholamines urinaires

-Les catécholamines (adrénaline,noradrénaline,dopamine)sont synthétisées par les cellules nerveuses des ganglions sympathiques et la médullosurrénale .Elles sont métabolisées au niveau du foie et excrétées dans les urines sous forme de dérivés méthoxylés (métanéphrine et normétanéphrine) et de dérivés acides (HVA ou,VMA),leur élimination urinaire est le reflet direct de la synthèse et la sécrétion du système nerveux périphérique.[27]

-Le dosage des catécholamines urinaires, réalisé depuis les années 80 est essentiel pour le diagnostic du neuroblastome. [1] En effet, la majorité des neuroblastomes secrètent des quantités importantes de catécholamines, *les plus caractéristiques sont l'acide vanilmandélique (VMA), l'acide homovanilique (HVA) et la dopamine.*

✓ L'étude des catécholamines urinaires se fait par le biais d'une chromatographie liquide à haute performance (CLHP), qui constitue la méthode de référence et les valeurs doivent être rapportées absolument à la créatinine urinaire. Il n'existe pas de précautions alimentaires spécifiques à respecter avant le dosage (sauf la prise des bananes). [1]

-Le prélèvement doit être effectué sur des urines de 24 heures, recueillies sur un tube de type EDTA disodique à 10%. Cependant, quelques facteurs environnementaux peuvent influencer de façon transitoire les taux obtenus comme par exemple le stress. [1]

Le dosage des catécholamines donne une idée sur le pronostic.

- La valeur est d'autant plus élevée que la masse tumorale est volumineuse (les stades 4 et 4S de l'INSS). [28]

-La persistance d'un taux élevé d'un ou de plusieurs métabolites des catécholamines lors du suivi thérapeutique correspond à un mauvais pronostic. En revanche, une normalisation des catécholamines urinaires ne signifie pas nécessairement une rémission, donc il ne constitue pas un élément utile pour le suivi évolutif. Le rapport urinaire initial VMA/HVA s'il est supérieur ou égal à 15 est associé à un meilleur pronostic. [28]

-Le diagnostic biologique du neuroblastome repose alors sur le dosage de la dopamine, HVA et VMA urinaire [27]

Dans notre étude le dosage des catécholamines libres urinaires et leur dérivés HVA et VMA a été réalisé chez 6 patients soit environ 55 %, on a retrouvé :

•Une augmentation de L'HVA et VMA chez 5 patients sur 6, une élévation de la dopamine chez 2 patients sur 6.

+Lactate déshydrogénase =LDH :

-LDH est une enzyme qui se trouve quasiment au niveau de tous les tissus et organes du corps : muscles (dont le cœur), foie, poumons, érythrocytes et les leucocytes, ainsi que dans les bactéries qui nous infectent. [29]

-L'analyse de la LDH permet l'évaluation global de la masse tumorale, et surtout la nécrose spontanée des cellules.

-Le dosage répété de la LDH a un rôle important dans la surveillance au cours du traitement. Il est d'une grande utilité pronostic dans les formes localisées.

-Certains auteurs ont pu établir une corrélation entre l'augmentation de LDH avec d'autres facteurs péjoratifs (ploïdie, N-MYC).

-Pour les formes localisées, le taux de LDH à un impact crucial sur la survie. La survie à 3ans est estimée à 82,6 % si LDH normal, et de 22,2 % si LDH élevé .Pourtant **pour les formes métastatiques**, le rôle de la LDH est très peu significatif.[30]

-Dans notre étude le taux de LDH était augmenté chez 9 cas sur 11.

La ferritine

-La ferritine est une protéine permettant au corps le stockage du fer.

-Les cellules du neuroblastome ont la caractéristique de libérer de la ferritine, les patients ayant des taux augmentés de ferritine ont tendance à avoir un pronostic plus sombre..[31]

Pour les formes localisés, la survie est estimée à 100 % à 2,5 ans pour les patients ayant un taux de ferritine normal, tandis que ceux avec un taux élevé de ferritine leur survie globale à 2,5ans s'approche de 58% .**Pour les formes métastatiques**, le taux de la ferritine n'a aucune influence sur la survie. [30]

-Dans notre étude le taux de ferritine était élevé chez 6 cas sur 11.

Les gangliosides :

-Les gangliosides sont des glycopeptides membranaires présents dans certaines cellules cancéreuses. Le repérage de ces glycopeptides dans le neuroblastome peut avoir un intérêt pronostique et thérapeutique important notamment avec l'utilisation d'anticorps monoclonaux antiGD2.

-La présence de quantités enrichies de GD2 sur la surface externe des membranes plasmiques de la plupart des cellules tumorales du neuroblastome par rapport aux autres cellules de l'organisme a permis de tester les anticorps anti-GD2 comme une thérapie potentielle pour le NBL.[32]

La VIP(vasoactive intestinal polypeptide) :

Le VIP est un polypeptide de la famille des sécrétines, entraînant des troubles diarrhéiques sévères retrouvés chez presque 2% ces patients ayant un neuroblastome.

-Le dosage de la VIP est réalisé en cas de présentation clinique évocatrice associé à une diarrhée motrice profuse.

VI.3.2.b : Les données de l'imagerie :

Le point de départ de la tumeur est dans la majorité des cas latéro-postérieur dans la médullosurrénale ou bien au niveau du système nerveux sympathique péri-artériel (généralement de topographie médiane), responsable d'un envahissement tumoral important des gros vaisseaux, ce qui explique alors la difficulté rencontrée lors de la résection tumorale.

A. La radiologie conventionnelle

➤ La radiographie thoracique :

La radiographie du thorax est indiquée en cas de point d'appel thoracique. Toutefois, en présence d'une opacité tumorale il faut rechercher des micro-calcifications et situer la masse dans le médiastin postérieur.

-Cependant, la radio du thorax peut mettre en évidence **le signe de l'Iceberg** ou le signe thoraco-abdominal qui caractérise une masse médiastinale inférieure avec un contour externe qui dépasse le diaphragme en s'écartant du rachis. **En cas de présence de ce signe, le siège thoraco-abdominal peut être confirmé.** Contrairement, une masse médiastinale inférieure de même topographie dont le contour inféro-externe atteint le rachis reste complètement thoracique de siège sus-diaphragmatique. [33]

Par ailleurs, cet examen peut démontrer un élargissement d'un espace interpédiculaire au niveau le rachis signifiant une extension en sablier, ou carrément une atteinte osseuse ostéolytique. Il peut mettre en évidence également des métastases pulmonaires malgré le fait qu'elles sont rares au moment du diagnostic. [34]

- La sensibilité de la radiographie thoracique s'approche de 100% à l'étage thoracique alors qu'elle ne dépasse pas 38% à l'étage abdominal. [35]
- **Aucune anomalie n'a été retrouvée dans la radiographie thoracique des patients.**

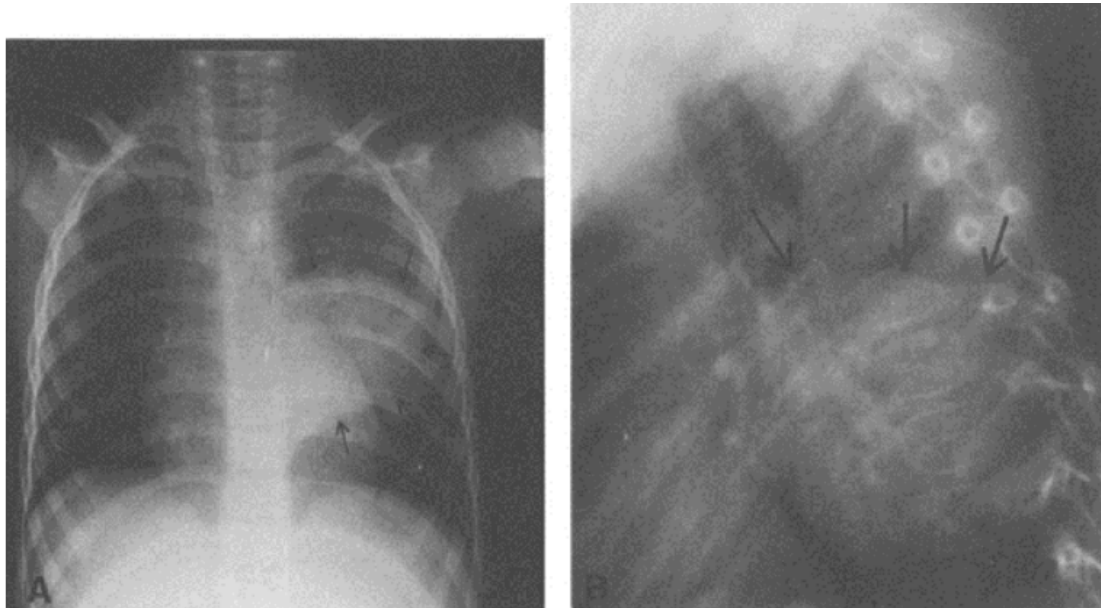


Figure 25: Radiographie du thorax objectivant une masse médiastinale à localisation postérieure [36]

➤ **L'ASP=Abdomen sans préparation :**

Il n'est plus nécessaire pour le diagnostic. Cependant, on peut trouver un syndrome de masse opaque qui refoule les clartés digestives et contenant des calcifications fines et punctiformes. Il peut également mettre en évidence des modifications osseuses liées aux extensions intrarachidiennes et foraminales (amincissement des arcs postérieurs des côtes, érosion des pédicules, élargissement des distances inter pédiculaires, scalloping vertébral) [35].[37]

➤ **Autres clichés standards :**

Ils sont effectués sur des foyers d'hyperfixations. Ils permettent l'exploration des destructions osseuses et des éventuels risques de fractures pathologiques. Le crâne, le rachis le bassin ainsi que les membres inférieurs correspondent aux localisations les plus fréquentes. L'aspect radiologique est caractérisé initialement par une radio transparence non homogène sans

ostéocondensation périphérique, qui évolue par la suite vers une véritable lyse corticale et des appositions périostées en plusieurs aspects « bulbe d'oignon », « feu d'herbes » ou « en poils de brosse », des clichés standards du squelette sont effectués systématiquement chez les enfants de moins d'un an, puisque la découverte radiologique de lésions osseuses constitue un véritable facteur pronostique à cet âge [38] [35] [37].

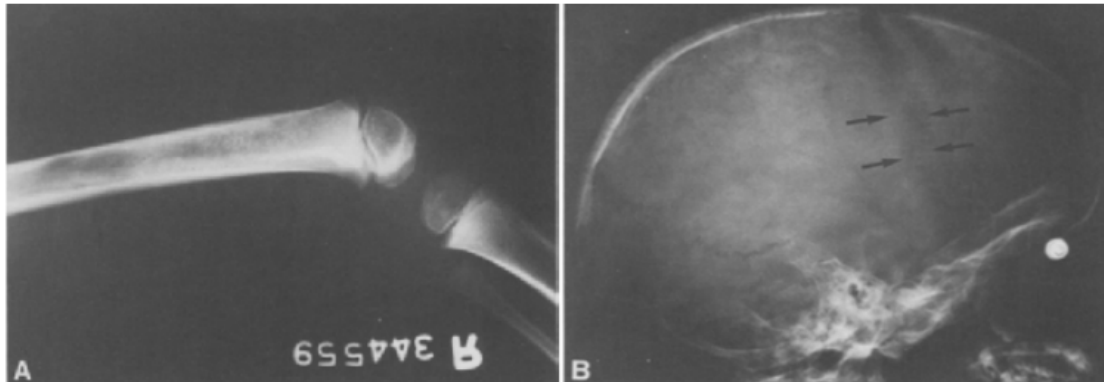


Figure 26 : Une radiographie du squelette mettant en évidence des métastases au niveau des os longs (A), disjonction des sutures du cranes (B). [36]

B.L'échographie abdominale :

L'échographie abdominale est un examen anodin, fiable réalisé en première intention en cas de masse abdominale. **L'aspect fréquemment retrouvé est celui d'une masse rétro-péritonéale latéro-vertébrale localisé en extra-rénale, pouvant envahir le pole supérieur du rein, caractérisé par une écho structure, hétérogène et solide associés à des plages arrondies hyperéchogènes ou carrément des calcifications, la lésion se distingue généralement par ces limites irrégulières, qui peuvent infiltrer l'espace pré-vertébral, englobant alors les gros vaisseaux médians ainsi que leurs branches de divisions.[39]**

-Le caractère non invasif de l'échographie permet alors la répétition de cet examen au cours du traitement, en particulier lors la surveillance de la réponse du patient à la chimiothérapie.

-L'échographie facilite l'évaluation des rapports de la tumeur primitive avec les organes de voisinage. Elle permet d'indiquer la présence ou non d'un liseré graisseux entre la tumeur et l'organe, et aussi la recherche d'une mobilité relative des deux structures. [34]

-En temps réel l'échographie morphologique peut être complétée afin d'évaluer les différents rapports vasculaires par les multiples techniques doppler (pulsé, couleur, ou énergie). Les vaisseaux qui doivent être analysés sont l'aorte et la veine cave inférieure (VCI) (en déterminant l'existence d'un éventuel prolongement rétro vasculaire) les origines du tronc cœliaque ainsi que celui de l'artère mésentérique supérieure(AMS), le pédicule hépatique, le tronc spléno-mésaraïque. Les vaisseaux peuvent être retrouvés sous plusieurs aspects : à distance, au contact, englobés ou étirés par la tumeur. L'englobement et surtout l'étirement des pédicules rénaux constituent de véritables éléments de gravité. [40] [41]

-L'échographie est un examen utile pour toutes les localisations. Il permet d'évaluer l'opérabilité tout en précisant la mobilité de la tumeur vis-à-vis des organes de voisinage. Des adénopathies satellites peuvent être retrouvées. Elle permet également le guidage d'une éventuelle biopsie à l'aiguille fine qui constitue un élément nécessaire pour l'analyse de la biologie tumorale. [39]

Dans notre étude l'échographie abdominale a été réalisés chez 8 cas sur 11 soit environ 73%, elle a mis en évidence une masse d'écho structure tissulaire, échogène, hétérogène, contours irréguliers, de consistance solide renfermant des calcifications, englobant les gros vaisseaux et dépassant la ligne médiane caractéristiques retrouvées chez la plupart des cas.

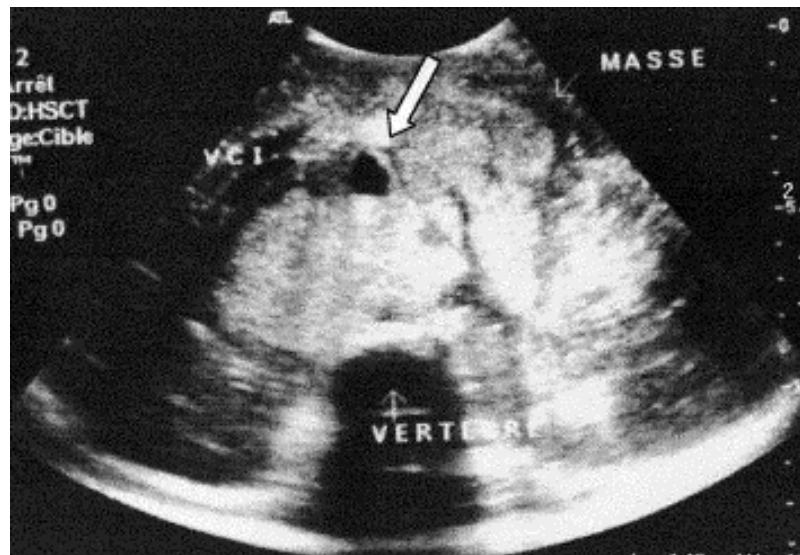


Figure 27 : Échographie abdominale : coupe axiale : volumineuse masse rétro péritonéale, échogène hétérogène, mal limitée et englobant l'aorte et la veine cave (flèche). [34]

Enfin l'échographie permet la localisation de la tumeur, préciser ses mesures et éventuellement ses rapports avec les organes de voisinage ainsi que la détection d'éventuels ganglions à proximité. Les données échographiques sont par la suite complétées par une TDM ou une IRM selon la localisation et de façon à préciser les rapports anatomiques et déterminer la résécabilité. [42]

C.La TDM abdominale=Tomodensitométrie :

- Le scanner abdominal reste un examen délicat à faire puisque il nécessite habituellement une prémédication chez le petit enfant, les explorations abdomino-pelviennes, nécessitent une opacification digestive haute afin de faire la différence entre les anses et les masses tumorales. [42]
- La TDM permet également le guidage d'une éventuelle biopsie qui reste un élément essentiel pour le diagnostic de certitude.
- L'acquisition hélicoïdale a permis l'obtention d'une opacification vasculaire de très bonne qualité associée à des remarquables reconstructions dans les plans verticaux. Des coupes de 5 à 6 mm sont souhaitables. Une première étude **sans** injection est nécessaire pour déterminer les calcifications tumorales, ensuite, une injection de produit de contraste est indispensable pour l'étude rehaussement de la masse.[43]

La TDM constitue l'examen de choix en cas de tumeurs abdominales, pelviennes ou médianes, elle permet d'indiquer avec précision la localisation de la tumeur primitive afin d'évaluer son opérabilité, elle aide à faire une vision entière de la zone anatomique concernée : cavité abdominale le médiastin, le secteur cervico-thoracique ou le pelvis, elle permet également la détermination des mensurations de la tumeur. La TDM facilite l'établissement des rapports de la tumeur avec les organes de voisinage ainsi que les vaisseaux, l'évaluation de la présence de kystes ou de calcifications ainsi que la recherche d'éventuelles adénopathies satellites. [16]

Le neuroblastome se présente habituellement sous forme de masse avec une densité tissulaire, qui se rehausse faiblement par l'injection, accompagnés ou non à des adénopathies locorégionales et qui englobe les axes vasculaires. La TDM permet une étude simultanée des atteintes osseuses en fenêtre osseuse. [44]

Par ailleurs, Les calcifications sont évidentes sur le scanner chez environ 80 à 90 % des cas tandis que sur la radiographie ordinaire elles sont visibles seulement chez 30% des patients.

Dans notre étude tous les patients ont bénéficié d'une TDM abdominal ou TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP), mettant en évidence une masse souvent de densité tissulaire et mal limitée, qui englobe les axes vasculaires, et prend le contraste de façon hétérogène, renferme une zone de nécrose et des calcifications, associé à la présence fréquente des adénopathies locorégionales.



Figure 28 : TDM abdominal montrant une masse rétro-péritonéale dans l'espace infrarénal gauche (flèche). [45]

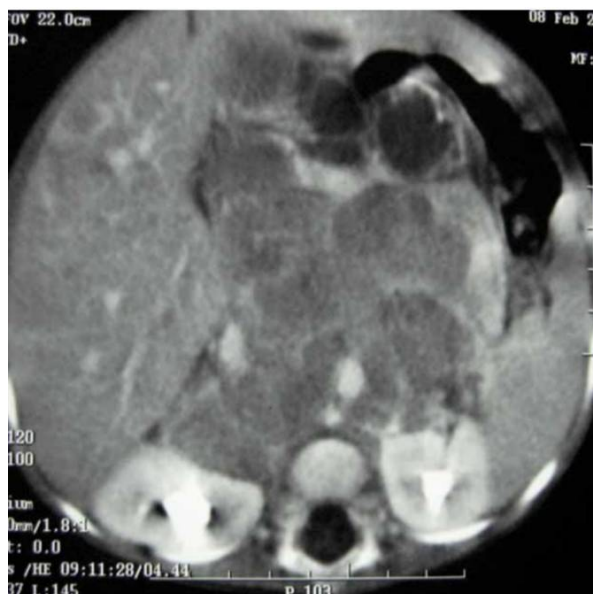


Figure 29: TDM (coupe transversale avec injection du produit de contraste) mettant en évidence un neuroblastome médian énorme, largement nécrosé qui dépasse la ligne médiane et englobe les gros axes vasculaires.



Figure 30 : TDM montrant une grande masse s'étendant sur la ligne médiane, englobant les vaisseaux abdominaux et disloquant les structures environnantes. (Il s'agit d'un neuroblastome chez une fille de 1 an présentant une masse abdominale gauche. (A) L'image tomодensitométrique axiale précontraste montre une masse ronde de 78 mm × 89 mm au-dessus du rein gauche (flèches blanches), s'étendant sur la ligne médiane avec des calcifications parcellaires (flèches noires). L'aorte abdominale est encastrée par la masse. Des nodules de densité des tissus mous avec des calcifications peuvent être détectés près de la colonne vertébrale (pointes de flèches). (B) Les images axiales en phase artérielle et (C) en phase veineuse montrent la grande lésion nettement et rehaussée de façon hétérogène [46]).

D.L'IRM=Imagerie par résonance magnétique :

-Elle n'est pas systématique. L'IRM convient parfaitement à l'évaluation des tumeurs neuroblastiques en raison de sa capacité supérieure à délimiter la composition des tissus et les marges tumorales. De plus, l'IRM évite l'exposition aux radiations ionisantes, une question très préoccupante chez les enfants. . [3]

-L'IRM ne fait pas partie des bilans standards de la maladie sauf en cas de doute sur une extension au niveau du canal rachidien.

-Cependant, en raison de son excellente discrimination des tissus et de sa capacité multiplanaire, cet examen peut être utilisé comme outil de diagnostic. L'IRM est souvent supérieure au scanner pour déterminer l'origine de la tumeur et essentielle pour la délimitation de l'extension intraspinale. Elle peut également démontrer une atteinte de la moelle osseuse et elle reste supérieure au scanner pour la détection des métastases hépatiques et de l'invasion locale. [3]

-L'IRM permet une meilleure analyse tumorale au niveau rétropéritonéal, quel que soit le volume de la masse, elle évalue parfaitement les adénopathies, les rapports avec axes vasculaires, l'extension intrarachidienne ou bien une éventuelle infiltration au niveau du médiastin postérieur. Elle permet aussi le dépistage des lésions vertébrales dans le champ d'examen.

-Contrairement au scanner, la mise en évidence des calcifications semble difficile sur IRM.

-Sur une IRM les petits neuroblastomes peuvent apparaître homogènes, mais la plupart apparaissent hétérogènes et présentent un rehaussement variable avec un signal faible (hyposignal) prédominant en pondération T1 et un signal élevé (hypersignal) sur les images pondérées en T2.[3]

Finalement l'IRM reste un examen très sensible pour la détection des atteintes médullaires et osseuses [1] et aussi d'un grand intérêt dans la mise en évidence des neuroblastomes dit en sablier.[47]

Le neuroblastome se caractérise alors par un aspect en hyposignal hétérogène enT1, qui peut devenir homogénéisé après l'injection de gadolinium et par un hypersignal enT2 hétérogène.

Les zones hémorragiques peuvent apparaître comme une intensité de signal élevée sur les images pondérées en T1. Les tumeurs abdominales et pelviennes ont tendance à être très volumineuses au moment du diagnostic et à être localement infiltrées (enveloppant et comprimant souvent les vaisseaux), impliquent des ganglions lymphatiques locaux ou des ganglions lymphatiques distants et envahissent parfois les structures adjacentes telles que le diaphragme, les reins ou le foie. [3]

-Malheureusement dans notre étude l'IRM n'a été réalisé chez aucun patient ça vu son coût élevé.

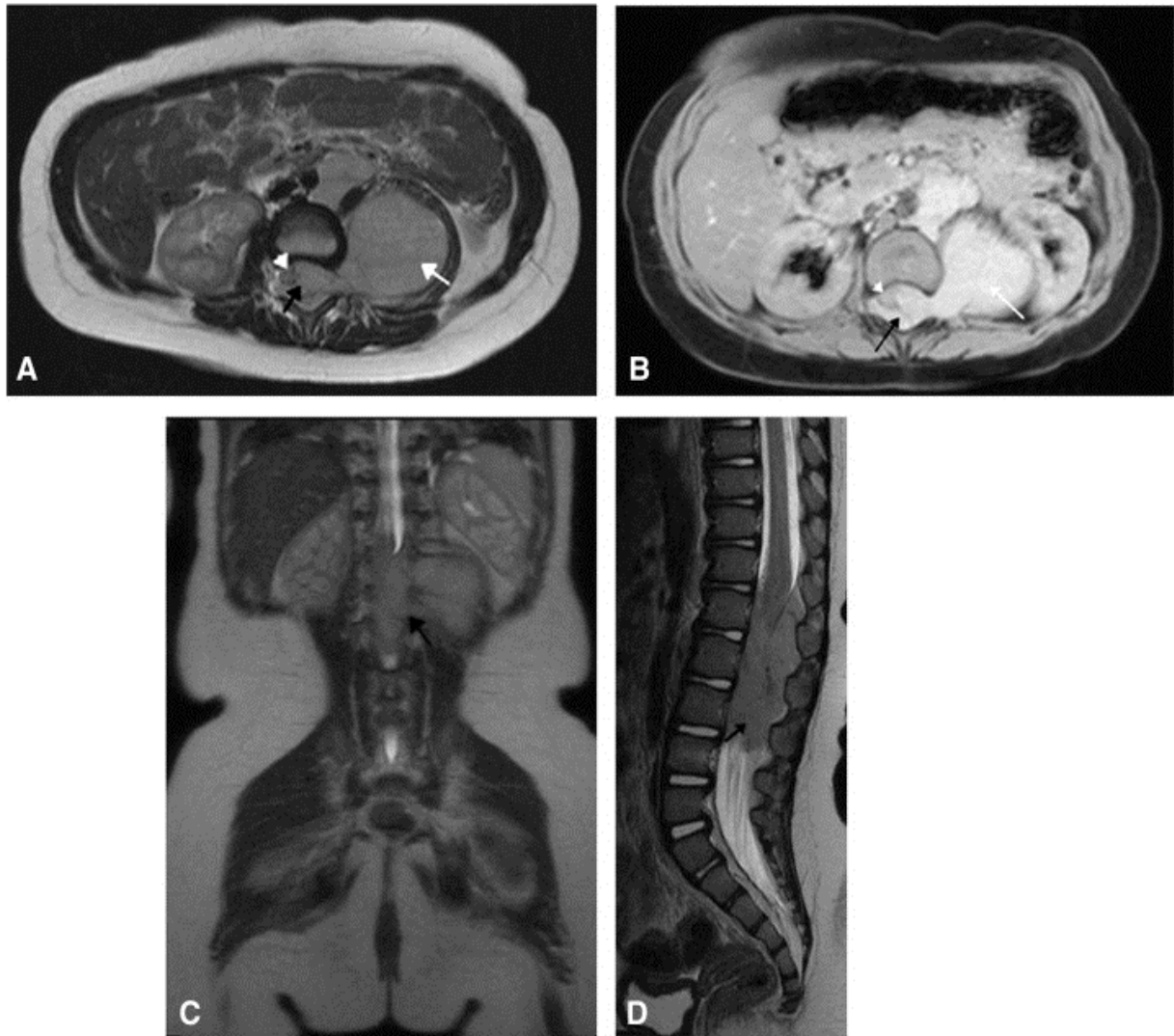


Figure 31 : Neuroblastome paraspinal gauche chez un garçon de 2 mois. Les panneaux **(A)** (image axiale pondérée en T2) et **(B)** (image axiale pondérée en T1 post-gadolinium) montrent un neuroblastome paraspinal gauche (flèche blanche) avec une forte prise de contraste, infiltrant le muscle psoas gauche et déplaçant le rein latéralement, la tumeur (flèche blanche) illustre le signe d'haltère -extension intraspinale à travers les foramina neurax dans le canal rachidien (flèche noire). L'extension intraspinale exacte est bien démontrée dans les images coronales **(C)**, séquence d'images pondérées T2) et sagittales **(D)**, séquence d'images pondérées T2). La moelle épinière est comprimée et déplacée vers le côté droit (tête de flèche blanche dans les plans axiaux) sans signe d'intensité anormale du signal. [48]

E. La scintigraphie à la MIBG :

-La méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) est un analogue de la noradrénaline (NE) qui contient un groupe benzyle et un groupe guanidine. Comme elle ressemble structurellement à la noradrénaline, les cellules neuroendocrines absorbent la MIBG par un mécanisme actif et la stockent dans les granules neurosécrétoires. Cela entraîne une concentration spécifique de la molécule au niveau des cellules neuroendocrines. Le MIBG radio marqué à l'iode (sous forme de ^{123}I , ^{125}I ou ^{131}I) est utilisé pour la scintigraphie ou le traitement de diverses tumeurs d'origine endocrinienne. [49]

-La MIBG fait l'objet également de recherches en tant qu'agent thérapeutique pour les patients à haut risque atteints de neuroblastome, à la fois comme agent primaire et en combinaison avec d'autres thérapies.

La scintigraphie à la MIBG est basée sur la fixation par les neuroblastes de la méthyl-benzo-guanidine marquée par un isotope radioactif de l'iode ^{123}I , ce dernier est l'isotope de choix en raison de sa meilleure résolution d'image par rapport à l'isotope ^{131}I utilisé précédemment. [16] Elle joue un rôle important dans le bilan paraclinique des patients atteints de neuroblastome et constitue l'imagerie fonctionnelle de première ligne pour l'évaluation de la maladie, tant au moment du diagnostic que pendant le suivi.

Les fixations physiologiques se localisent principalement au niveau des glandes parotides, du cœur, du foie, et de la vessie.

-Un neuroblastome fixe la MIBG dans environ 95% des cas, permettant alors une meilleure cartographie de la maladie. La scintigraphie à la MIBG joue un rôle primordial dans l'évaluation de la réponse au traitement. Elle doit être

effectuée en cas de suspicion de neuroblastome et bien avant le traitement. Cet examen nécessite la préparation de l'enfant par un blocage de la thyroïde au Lugol et également par l'arrêt de tous médicaments capable d'interférer avec la captation des catécholamines par les tissus adrénergiques. L'examen se divise en deux temps d'abord, l'injection de l'isotope, par la suite la prise des clichés 24 h après pour l'iode123. [50]

-La présence d'une fixation anormale à l'examen aide alors à poser le diagnostic mais ne l'élimine pas en son absence vu que 10% des tumeurs ne sont pas fixantes,toute fixation osseuse est pathologique y compris sur les zones de croissance ,cependant cet examen ne permet pas de faire une véritable différenciation entre les infiltrations médullaires et les métastases osseuses ,par ailleurs sa sensibilité pour les métastases hépatiques est d'environ 50 % s'expliquant ainsi par la fixation physiologique. [51]

-Selon une étude menée en 1988 la spécificité de la scintigraphie s'approche des 100% [51] .Cependant, pour la détermination de la tumeur initiale la sensibilité est de 73 % [51], mais elle diminue à moins de 45 % en cas de tumeur primaire non sécrétante .La sensibilité de la scintigraphie MIBG pour la mise en évidence des métastases médullaires est d'environ 90 % [51] .L'évaluation de l'extension ostéomédullaire est basée sur des prélèvements de moelle osseuse et la scintigraphie à la MIBG, qui constitue une véritable technique de référence facilitant l'évaluation entière de la maladie.

-Par ailleurs, la scintigraphie au MIBG ne permet pas la distinction entre l'atteinte médullaire et l'atteinte corticale. [47]

-Une autre étude conclut que dans les neuroblastomes, la MIBG (I 123) a une sensibilité de 88%-93% et une spécificité de 83%-92%. Pour les 10% de tumeurs qui ne sont pas avides de MIBG, la tomographie par émission de positons (TEP) au fluor 18 (18F) ou la scintigraphie osseuse au technétium 99m-méthylène diphosphonate (99m Tc-MDP) est recommandée pour évaluer la maladie. [52]

Finalement la scintigraphie à la MIBG reste un examen d'un grand intérêt, qui s'intègre dans le bilan d'extension, à la fois sensible et spécifique, permettant alors une meilleure caractérisation de la tumeur initiale et la mise en évidence d'éventuelles localisations secondaires (métastases).

Dans notre étude la scintigraphie à la MIBG a été réalisé chez presque tous les patients (10/11), elle a permis la mise en évidence de localisations secondaires chez 4 malades soit environ 40%.

F. La scintigraphie osseuse au technétium :

- La scintigraphie au diphosphonate marqués au technétium (scintigraphie osseuse) est traditionnellement utilisée pour la recherche des métastases osseuses occultes. [16]

-Cet examen n'est recommandé que lorsque la MIBG est négative ou non disponible. [16]

-Un sous ensemble de neuroblastomes peu différenciés peut ne pas fixer la MIBG de ce fait la scintigraphie osseuse est indiquée. [16]

Dans notre étude seulement 2 patients ont bénéficié d'une scintigraphie osseuse dont une objectivant une atteinte osseuse ou des parties molles.

G. Apport de l'imagerie dans la surveillance :

- *La tumeur primitive :*

-Pour les sites abdomino-pelviens, l'évaluation de la diminution du volume de la tumeur sous chimiothérapie se fait grâce à l'échographie, tandis que pour les autres sites la surveillance de la tumeur initiale est basée sur la technique choisie au début. La cadence des contrôles est commandée par les protocoles. [53]

Les imageries de contrôle en postopératoire seront effectuées à un mois d'intervalle de l'intervention, tout en utilisant une technique d'imagerie identique à celle en préopératoire, afin de dépister un reliquat tumoral. [53]

La présence de plages tissulaires avec des limites irrégulières au niveau de lit opératoire, sans effet de masse, signifie alors un simples remaniements inflammatoires ou carrément fibreux qui vont disparaître d'une manière progressive lors des prochains examens de surveillance.[53]

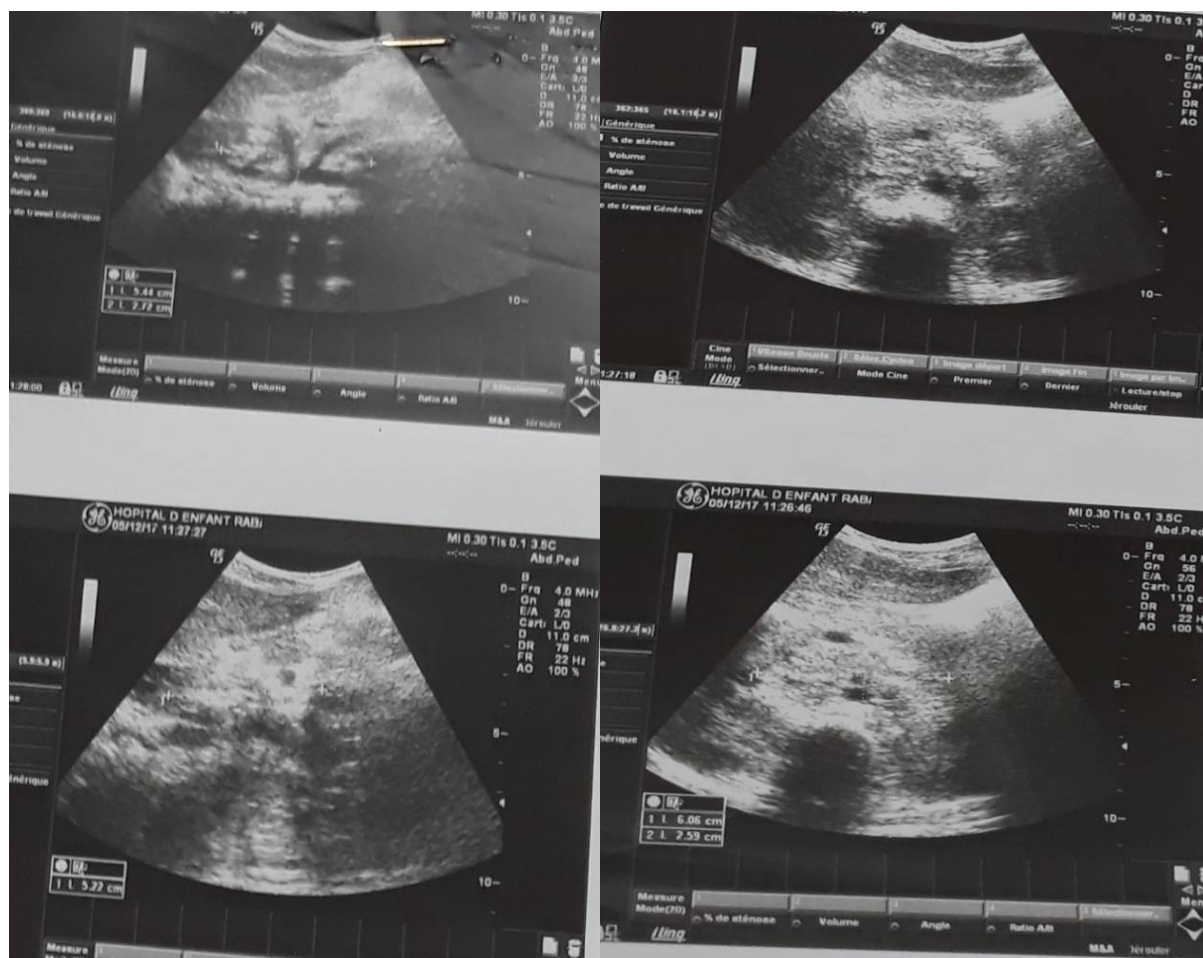


Figure 32: Echographie abdominale de contrôle chez un nourrisson de 19 mois mettant en évidence un résidu tumoral prévertébral médian englobant l'aorte et ses branches, tronc coélique, artère mésentérique supérieur, et la veine rénale gauche arrivant jusqu'à la face inférieure du pancréas.

- *Localisations secondaires :*

La surveillance d'éventuelle localisation secondaire ostéomédullaire se base essentiellement sur scintigraphie à la MIBG, ou carrément une IRM en cas d'indisponibilité de la scintigraphie. Tandis que la surveillance des localisations hépatiques fait appel à l'échographie. Par ailleurs, concernant les syndromes de Pepper la présence d'une hétérogénéité au niveau du foie lors de l'examen échographique ou bien un scanner peut rester longtemps après la régression de l'hépatomégalie, et alors la rémission complète ne doit pas être exclue. [54]

VI.3.2.c : Les données anatomopathologiques :

Les prélèvements tumoraux sont essentiels avant d'entamer le traitement pour fournir un diagnostic correct et complet du neuroblastome, ils servent également à déterminer les critères pronostiques nécessaires aux décisions thérapeutiques.

-De multiples techniques permettent l'obtention du tissu tumoral comme les prélèvements guidés par la radiologie, les biopsies par voie chirurgicale ou bien une pièce opératoire.

Par ailleurs, les études avaient montré que la biopsie percutanée guidée par imagerie est une méthode précise et fiable pour poser un diagnostic correct de cancer chez les enfants, dans toutes ces études les résultats de la biopsie percutanée se sont avérés corrects chez 75 à 100 % des patients. Ces résultats sont comparables à ceux des biopsies percutanées de tumeurs malignes chez l'adulte, qui varient entre 72 % et 88 %. Cependant, on note que la cause principale d'échec d'une biopsie percutanée à l'aiguille était une erreur de ciblage ou d'échantillonnage, soit parce que le tissu approprié n'a pas été prélevé, soit

parce que le tissu prélevé n'était pas représentatif, ces inconvénients peuvent être minimisés en prélevant des échantillons de tissus multiples et de grande taille à différents endroits de la tumeur tout en évitant les zones de nécrose . [55]

-La biopsie tumorale permet d'abord la confirmation du diagnostic, l'établissement d'une classification histologique, la détermination d'une éventuelle amplification de l'oncogène N-MYC et également une véritable étude immuno histo chimique et cytogénétique. [56]

Dans notre étude l'étude anatomopathologique a permis d'affirmer le diagnostic du neuroblastome chez tous les enfants.

-Une étude impressionnante a été menée en Italie par un groupe de médecins chercheurs dont l'objectif était d'évaluer leur expérience acquise avec la biopsie par carottage vidéo-assisté chez les patients atteints de neuroblastome ,une technique a été élaborer consistant essentiellement en une biopsie à l'aiguille vidéo-assistée combinant les avantages du carottage à l'aiguille avec ceux de la chirurgie d'accès minimal en particulier chez les personnes qui ne sont pas candidats à la biopsie percutanée guidée par imagerie ,à la fin de cette expérience la biopsie vidéo-assisté à l'aiguille avait montrée qu'elle permet l'obtention d'un échantillonnage tissulaire adéquat pour le diagnostic, la caractérisation génétique et biologique et enfin la classification des risques avec une possibilité d'avoir des échantillons multiples dans différentes régions en ayant une exposition minimale de la tumeur et un faible taux de complication. [56]

- **Aspect macroscopique :**

La tumeur est caractérisée par une couleur grisâtre ,une consistance molle,, encapsulée, associée à des zones de différents aspects hémorragiques, nécrotiques et même calcifiées, par ailleurs on peut avoir, une tumeur d'allure encapsulée avec des limites régulières, mais l'aspect le plus fréquemment retrouver est celui d'une tumeur mal limitée qui envahit les ganglions ainsi que les organes voisins.[57]

- **Aspect microscopique :**

-La tumeur neuroblastique est une tumeur à petites cellules rondes, disposées parfois en des véritables pseudo-rosettes fibrillaires associée à une proportion variable de cellules ganglionnaires (ganglioneuroblastome). [57]

-Les tumeurs de la « famille du neuroblastome » englobent à la fois les neuroblastomes, les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes, ce sont des tumeurs avec comportements très différents et mystérieux, capables de régresser spontanément, maturer ou carrément ou progresser d'une manière très agressive. Ces tumeurs contiennent deux principaux types de populations cellulaires qui se répartissent comme suit : en premier les neuroblastes et les cellules ganglionnaires, puis le stroma à cellules de Schwann. L'équilibre entre ces deux types cellulaires conditionne l'évolution vers la malignité ou la maturation, historiquement, Shimada, (dans sa classification originale réalisé en 1984) était le premier à établir, un concept de quatre catégories morphologiques de base avec des sous-types.[58]

On distingue :

□-Les **neuroblastomes (Neuroblastome avec un stroma pauvre)** =constitué de plus de 50% de neuroblastes et de substance fibrillaire, ils sont répartis en trois sous-types :

- Le NBL indifférencié (constamment HD=Histologie défavorable) formé de cellules tumorales neurales sans avoir aucun prolongement neuro-fibrillaire (neuropiles). [28]
- -Le NBL peu différencié (HF=Histologie favorable ou HD=Histologie défavorable) en cas de présence des neuropiles. [28]
- -Le NBL en voie de différenciation (HF=Histologie favorable ou HD=Histologie défavorable) en cas d'existence de moins de 5% des cellules tumorales types ganglionnaires. [28]

-Les **ganglioneuroblastomes (GNB) d'aspect nodulaires (avec un stroma mixte à la fois riche et pauvre)** =constitué de nodules macroscopiques de stroma pauvre qui cohabitent avec des plages de stroma riche (GNB mélangé) ou bien des plages de stroma dominant (GN).

-Les **ganglioneuroblastomes d'aspect mélangés (intermixed), avec un stroma riche** : c'est une forme passagère entre le neuroblastome et le ganglioneurome, la tumeur est en voie de différenciation pourtant le processus est incomplet. [28]

-Les **ganglioneuromes (GN), (avec un stroma dominant constamment HF=Histologie défavorable)**, sont répartis en deux sous-types : maturant ou mature. Ils sont constitués principalement de cellules ganglionnaires dites matures, avec des neuroblastes d'aspect éparpillés se différenciant et/ou de

cellules ganglionnaires en voix de maturation. Ce sont des tumeurs totalement bénignes, non classées parmi les neuroblastomes susceptible de guérir en cas d'exérèse chirurgicale. [28]

- **Dans notre étude on a retrouvé :**

- Neuroblastome chez 7 patients.
- Ganglioneuroblastome mixte chez un seul cas.
- Ganglioneurome chez 2 cas.

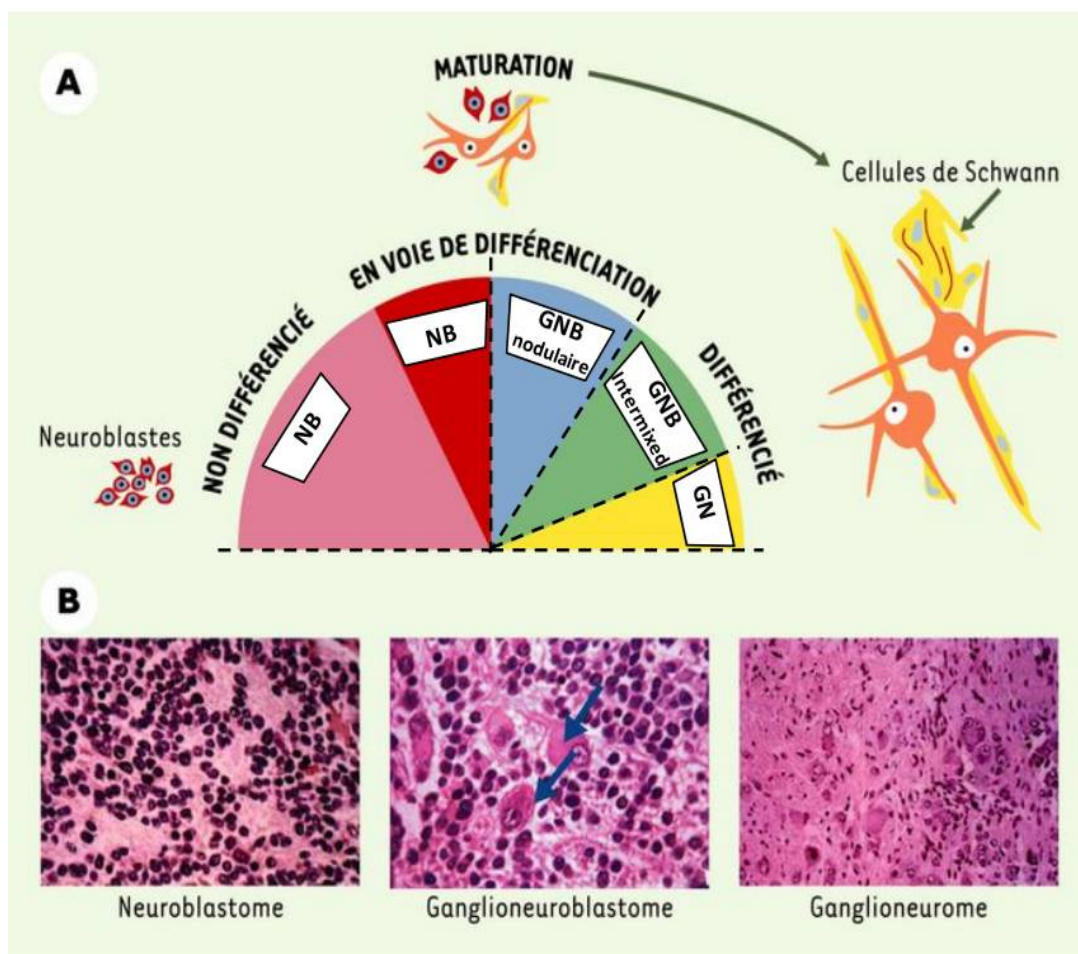


Figure 33: A-La classification histologique des tumeurs neuroblastiques.

B-Images qui illustrent de tumeurs neuroblastiques colorée avec de l'hématoxyline-éosine, (les flèches montrent les cellules différenciées). [59]

-En 1984 Shimada et al ont développés le premier système de classification pour classer les tumeurs neuroblastiques selon leurs caractéristiques histologiques [60]. Cette classification histo-pronostique reste toujours une référence, malgré le fait qu'elle ne peut être réalisé qu'en présence d'une pièce d'exérèse complète et bien avant toute cure de chimiothérapie ,**elle se base sur l'âge de l'enfant et aussi sur 3critères histologiques comme l'aspect du stroma(richesse), le degré de différenciation ainsi que l'index mitotique et caryorrhexique (MKI).** [58]

-Actuellement cette classification n'est plus utilisée.

Critères histologiques de mauvais pronostic (Shimada): [17]

✚ Neuroblastome avec un stroma riche nodulaire.

✚ Neuroblastome avec un stroma pauvre si :

- Âge au-delà de 5 ans.
- Histologie indifférenciée après 1 an et demi.
- index mitotique et carrhyorectique=MKI > 100 après 1 an et demi.
- index mitotique et carrhyorectique =MKI > 200 avant 1 an et demi.

✓ L'index mitotique et carrhyorectique (MKI) va être considéré par la suite
= (Le MKI correspond au nombre de mitoses et de carrhyorexie pour 5 000 cellules, où la carrhyorexie représente la fragmentation destructrice du noyau pendant la mort cellulaire, le MKI reflète alors le degré de réplication cellulaire

observé dans un champs de microscope à haute puissance il est classé en trois catégories : **faible** (<2% ou <100/5000 cellules mitotiques et caryorrhéiques), **intermédiaire** (<2%-4% ou <100-200/5000 cellules mitotiques et caryorrhéiques) et **élevé** (>4% ou >200/5000 cellules mitotiques et caryorrhéiques). [60]

✓ L'âge du patient au moment du diagnostic va être pris en considération =(Le seuil de 18 mois (1 an et demi =1.5) reste un facteur pronostique crucial dans la classification histologique). [61]

L'âge et MKI ont toutefois un impact sur le regroupement pronostique au sein des tumeurs classées dans la catégorie des neuroblastomes. [60]

-**The International Neuroblastoma Pathology Classification =INPC** a ensuite été développée en 1999 pour mettre à jour ces facteurs histologiques ayant un impact sur le pronostic. L'INPC incorpore de multiples facteurs tels que **la catégorie de diagnostic** (qui tient compte de la quantité de développement stromal schwannien et du degré de différenciation de la tumeur), **MKI** et **l'âge** pour définir l'histologie de la tumeur comme favorable ou défavorable. [60]

Cette classification offre une plus grande subdivision que la classification de Shimada qui ne définissait que les stroma-pauvres et les stroma-riches. Le grade a également été subdivisé pour inclure trois catégories (différencié, peu différencié et indifférencié) au lieu des deux incluses dans le système de Shimada (différencié et indifférencié). [60]

-L'âge est inclus dans l'INPC et contribue à la signification pronostique des groupes histologiques. Ainsi, dans le système de classification du risque, l'âge est pondéré deux fois à la fois dans l'INPC et indépendamment. [60]

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

Tableau 11 : Classification histopronostique des tumeurs neuroblastiques périphériques selon l'INPC en fonction de l'âge de survenue, de la différenciation tumorale et de l'index MKI. [62]

Indifférencié	Peu différencié	Se différenciant
HD Tout âge	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

Tableau 12 : Tableau récapitulatif qui illustre les sous-types du neuroblastome en fonctions des différents critères de l'INPC [63] (HF=histologie favorable, HD=histologie défavorable).

VI.3.2.d : Apport du bilan médullaire :

❖ Le myélogramme :

-Le myélogramme permet la mise en évidence d'une infiltration par des cellules tumorales en rosette.

Dans notre étude, on a réalisé deux myélogrammes pour chaque patient objectivant :

✚ L'absence de cellules métastatiques chez 8 patients (soit environ 73%).

✚ 1 seul cas avec métastase médullaire au niveau de la crête droite.

❖ La biopsie ostéo-médullaire :

-La sensibilité de La biopsie ostéomédullaire est meilleure par rapport au myélogramme pour l'évaluation de la richesse véritable de la moelle osseuse et également pour la mise en évidence des cellules tumorales. [64]

La biopsie reste le seul moyen permettant l'estimation de la trame réticulinique et collagénique ainsi que la fibrose médullaire.

-Dans notre étude seulement 7 patients avaient bénéficié de cet examen objectivant alors deux cas d'infiltration médullaire.

VI.3.2.e : Caractéristiques génétiques et moléculaires :

-L'ensemble des caractéristiques moléculaires et génétiques constituent de véritables éléments pronostiques nécessaires, qui influencent de façon significative la propagation des cellules malignes du neuroblastome. Ils résultent d'événements somatiques acquis entraînant une surexpression de gènes (oncogènes), inactivation de gènes suppresseurs de tumeur ou carrément une altération de leur expression. [47]

-La biologie de la tumeur joue un rôle extrêmement important dans la précision du risque et les éventuels traitements, la constitution du tissu histologique détermine donc la biologie de la tumeur.

❖ **Amplification de l'oncogène N-MYC :**

-L'amplification de l'oncogène N-MYC localisé au niveau du chromosome 2 (locus 2p24), constitue un **facteur pronostique majeur**, marqueur fiable qui reflète le comportement agressif de la tumeur, c'est une anomalie génétique qui s'associe à **un pronostic péjoratif** et qui se relie à **un stade avancé, une extension tumorale accélérée et une mauvaise réponse au traitement avec un risque élevé de rechute**. On la retrouve dans environ 20 à 22% des tumeurs primitives de Neuroblastome. [65], [66], [67]

-Le produit du gène N-MYC est une protéine de liaison à l'ADN qui joue un rôle dans la régulation de la transcription de gènes qui sont impliqués notamment dans la croissance ainsi que dans la division cellulaire. La dérégulation du gène N-MYC facilite la promotion de l'ensemble de gènes entraînant alors l'extension métastatique. L'amplification du gène N MYC dans les cellules de neuroblastome va mener à une altération de l'activité de la protéine kinase C, ce qui va être responsable de la croissance et de la prolifération des cellules neuroblastiques. [68], [69]

-Dans notre série de cas on a retrouvé un seul patient avec N-MYC positif.

❖ **Autres anomalies :**

-Jusqu'à maintenant aucun autre oncogène n'a été retrouvé souvent dans le neuroblastome ayant un retentissement énorme sur le pronostic .De multiples

études génomiques ont permis la mise en évidence de quelques mutations récurrentes notamment au niveau du gène ATRX avec une élévation de la fréquence avec l'âge du patient au moment du diagnostic. [70]

-**La délétion du bras court du chromosome 1 (1p)**, fréquemment reliée à l'amplification du gène N-MYC, est déterminée dans environ 20-25% des cas de neuroblastomes.[16]

-**La délétion de la région 11q** est retrouvée dans environ 35 à 45% des cas de neuroblastomes et elle est exceptionnellement rencontrée dans les tumeurs avec amplification du gène N-MYC. Elle constitue un véritable marqueur pronostique, il s'associe à un mauvais pronostic. [71]

-**Le gain du segment 17q** constitue une des altérations génétiques les plus rencontrés dans les neuroblastomes chez environ 50 à 70% des cas. [72], et il est relié à un phénotype plus agressif. Cependant, cette aberration chromosomique est souvent associée à l'amplification de l'oncogène N-MYC.[60]

-La cellule de l'être humain diploïde comporte deux copies de ses 22 chromosomes et aussi de 2 chromosomes sexuels, faisant un total de 46 chromosomes, approximativement 55% des tumeurs primaires comportent entre 58 et 80 chromosomes, il s'agit alors de tumeurs avec une hyperploïdie. [73]

- **La détermination de la ploïdie cellulaire ou contenu en ADN (Index ADN)**a permis le classement de deux catégories : la première c'est celle des tumeurs **diploïdes/tétraploïdes** et la deuxième c'est celle des tumeurs **hyper-diploïdes/triploïdes**. La plupart des tumeurs disposent d'un contenu en ADN hyper-diploïde ,une hyperdiploïdie, (indice ADN >1)le plus fréquemment **une triploïdie** est retrouvée souvent dans le neuroblastome d'aspect localisé, chez le

jeune l'enfant et s'associe à un pronostic favorable, contrairement aux tumeurs **diploïdes** (Les cellules du NBL ayant à peu près la même quantité d'ADN que les cellules normales indice d'ADN de 1) qui ont un pronostic plus sombre et qui sont plus agressives, le caractère diploïde ou bien tétraploïde des cellules du NBL est relié notamment à une réduction de la survie indépendamment de l'âge et du degré d'extension du neuroblastome. Ce facteur pronostique est en partie relié à l'amplification de l'oncogène N-MYC [74], [75], [76] Par ailleurs, la quantité d'ADN dans chaque cellule peut être mesurée à l'aide de tests de laboratoire spéciaux, tels que la cytométrie en flux ou la cytométrie par imagerie. [76]

-De nombreuses études supposent que les anomalies de type numérique, comme par exemple la triploïdie sont associées à un bon pronostic, alors que les anomalies de type segmentaires comme la perte ou bien le gain régional de matériel chromosomique sont associées à un pronostic plus sombre.[77]

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

Tableau 13: Les différentes anomalies chromosomiques fréquentes dans le neuroblastome. [43]

- A travers de multiples études l'association génétique pangénomique ou (WGAS) a pu déterminer les facteurs de susceptibilité génétiques de certaines maladies multifactorielle dont le neuroblastome .Elles se basent sur la comparaison de la fréquence de centaines de milliers de variants génétiques répartis sur l'ensemble des chromosomes .Cette comparaison se déroule entre deux types de groupe ,le premier est celui des cas touchés par la maladie et un deuxième groupe composé de cas témoins, en faisant recours a de véritable technologies de génotypage de haut débit.[78]

-Les récepteurs aux neurotrophines Trk (Tropomyosin receptor kinase) d'une part joue un rôle important dans le développement et la régulation des systèmes nerveux central et notamment périphérique, et d'autre part dans la pathogénèse du NBL. Un niveau élevé d'expression des récepteurs TrkA traduit un phénotype favorable, avec un âge au diagnostic plus jeune ou aussi une absence d'amplification de l'oncogène N-MYC. Par contre, une haute expression des récepteurs TrkB se relie à des caractéristiques cliniques et biologiques défavorables. Un défaut d'activation du TrkA par son ligand va être responsable d'une apoptose des cellules, alors que l'association du TrkB à son ligand BDNF (Brain-Derived Neurotropic Factor) facilite l'infiltration métastatique et la résistance aux traitements. [65]

VI.4 : Classifications Pronostiques :

-Plusieurs paramètres définissent le risque du neuroblastome notamment la présentation clinique et les facteurs biologiques, l'analyse du risque a subi une véritable évolution les dernières années et des consensus ont été établis dans le but de mettre en place des classifications.

VI.4.1 : La classification d'Evans :

-En 1971, **Evans et al** ont publié le système de stadification d'Evans, basé sur l'étendue de la maladie et incluant une catégorie IV-S, reconnaissant qu'il existe un groupe de patients dont la maladie métastatique est limitée à la peau, au foie et à la moelle osseuse, et qui ont des résultats supérieurs. [79]

Stade I	Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine.
Stade II	Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de l'organe ou de la structure d'origine, ne dépassant pas la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux.
Stade III	Tumeur s'étendant par contiguïté au-delà de la ligne médiane, avec ou sans ganglions bilatéraux de voisinage.
Stade IV	Maladie étendue au squelette, aux tissus mous, aux groupes ganglionnaires à distance, à la moelle.
Stade IVS	Patients de moins de 1 an porteurs d'une tumeur primitive et de métastases à distance (foie, peau, moelle osseuse), à l'exclusion des métastases osseuses radiologiquement décelables.

Tableau 14: La classification d'Evans. [44]

VI.4.2 : La classification de l'INSS :

-En 1986, un groupe international s'est réuni pour développer un système de stadification chirurgicale pour faciliter la comparaison des résultats et des thérapies entre les pays, étant donné que différents systèmes de stadification étaient utilisés dans le monde entier. [38]

-L'International Neuroblastoma Staging System (INSS) a été développé en tenant compte du degré de résection de la tumeur, de la présence de ganglions lymphatiques homolatéraux ou controlatéraux, de l'infiltration de la tumeur sur la ligne médiane du corps et de la séparation des patients au stade 4S de l'INSS (enfants présentant un schéma spécifique de maladie métastatique incluant uniquement le foie, la peau et la moelle osseuse) des autres enfants présentant une maladie métastatique (stade 4 de l'INSS) afin d'harmoniser la classification entre les groupes [38], la survie des patients atteints de la maladie au stade 4 de l'INSS était significativement plus faible que celle des patients atteints de la maladie aux stades 1, 2, 3 ou 4S. [80]

Stade	Description
1	La tumeur est localisée, c'est-à-dire qu'elle est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). On peut l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.
2A	La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial), mais on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer ne s'est propagé à aucun ganglion lymphatique.
2B	La tumeur est confinée à l'endroit où elle a pris naissance (emplacement initial). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie. Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques homolatéraux), mais les ganglions du côté opposé (appelés ganglions lymphatiques controlatéraux) ne sont pas atteints.
3	La tumeur a traversé la ligne médiane du corps (définie par la colonne vertébrale), atteignant ainsi l'autre côté du corps, et on ne peut pas l'enlever complètement par chirurgie. Le cancer peut s'être propagé aux ganglions lymphatiques situés près de la tumeur. Ou La tumeur est confinée à une seule région, d'un seul côté du corps, mais des cellules cancéreuses se sont propagées aux ganglions lymphatiques de l'autre côté du corps. Ou La tumeur s'est développée au centre du corps (ligne médiane) et le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques ou aux tissus des deux côtés du corps. Le cancer ne peut pas être complètement enlevé par chirurgie.
4	Le cancer s'est propagé à des ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps éloignés de la tumeur (propagation à distance). Ces emplacements éloignés peuvent comprendre les os, la moelle osseuse, le foie, la peau ou d'autres organes.
4s	Ce stade est réservé aux enfants de moins de 1 an. La tumeur est confinée à une seule région du corps (comme pour les stades 1 et 2). Elle peut ou non être enlevée complètement par chirurgie. Le cancer peut s'être propagé ou non aux ganglions lymphatiques situés du même côté du corps que la tumeur (appelés ganglions lymphatiques homolatéraux). Le cancer s'est propagé seulement au foie, à la peau ou à la moelle osseuse et aucun os n'est atteint. Si la tumeur s'est propagée à la moelle osseuse, moins de 10% des cellules dans la moelle osseuse sont cancéreuses.

Tableau 15: Classification de l'INSS (international neuroblastoma staging system) [81]

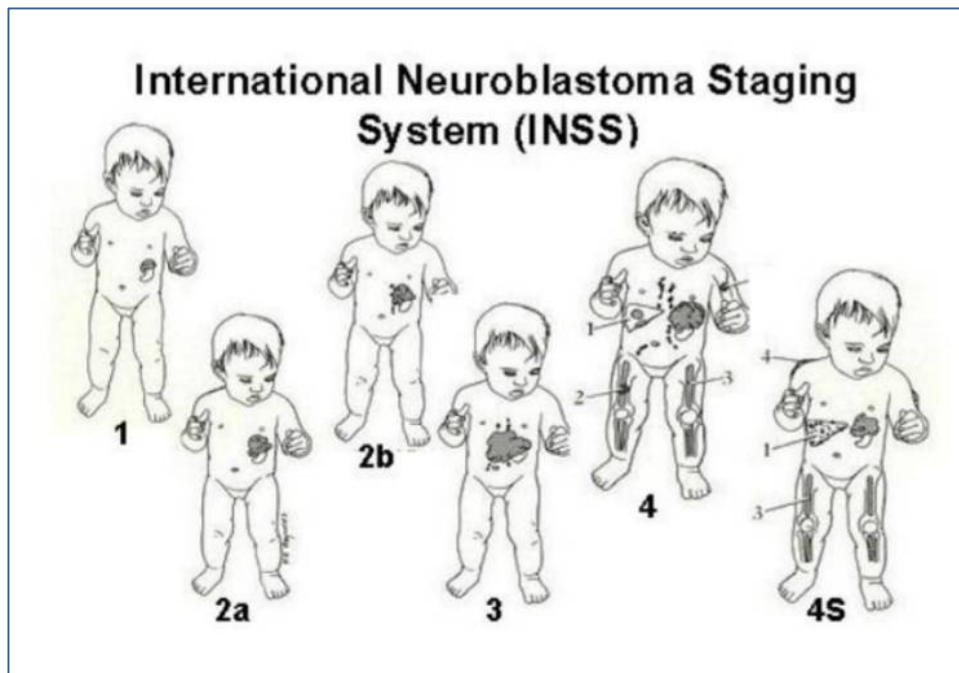


Figure 34 : Des schémas représentant la classification INSS.[81]

VI.4.3 : La classification de l'INRGSS :

La stadification a de nouveau été abordée en 2005 lors d'une réunion du groupe de travail de l'International Neuroblastoma Risk Group (INRG) et un système utilisant des facteurs de risque définis par l'image (IDRF) au lieu du degré de résection chirurgicale a été développé (INRG Staging System, ou INRGSS). [82], [83]

-L'INRGSS a été développé pour aider à déterminer le stade et le groupe de risque d'un enfant avant le début du traitement. Il a également aidé les chercheurs du monde entier à comparer les résultats des études afin de déterminer quels sont les meilleurs traitements. Avant sa mise au point, les chercheurs de différents pays ne pouvaient pas facilement comparer les résultats des études en raison des différents systèmes de stadification. [84]

-Les analyses ont été limitées aux patients présentant une maladie de stade 1, 2 ou 3 de l'INSS car, par définition, le stade 4 de l'INSS est équivalent à l'INRGSS M, et le stade 4S de l'INSS est très similaire à l'INRGSS MS. [85]

- Finalement les stades L1, L2, M et MS correspondent alors aux stades 1,2,3,4 et 4S de l'INSS.

-Ce système permet une stadification prétraitement plutôt qu'une stadification post-chirurgicale, ceci est important pour les patients présentant une maladie localisée qui ne nécessite pas de résection chirurgicale, comme ceux dont la maladie a été diagnostiquée en période périnatale. Ces patients ne pouvaient pas être correctement stadifiés avec l'INSS car une résection chirurgicale est nécessaire pour définir une maladie de stades 1 ou 2. [60]

-L'INRGSS utilise des tests d'imagerie (généralement un scanner ou une IRM, et une scintigraphie au MIBG), ainsi que des examens et des biopsies pour aider à définir le stade. Le stade peut ensuite être utilisé pour aider à prédire le degré de résécabilité de la tumeur.[84]

-L'INRGSS utilise des facteurs de risque définis par l'image (IDRF), c'est-à-dire des facteurs observés lors des examens d'imagerie qui peuvent signifier que la tumeur sera plus difficile à enlever. Il s'agit notamment de facteurs tels que la croissance de la tumeur dans un organe vital voisin ou autour de vaisseaux sanguins importants. [84]

Région anatomique	Description
Jonction thoraco-abdominal	Tumeur enveloppant la carotide ou veine cave
Abdomen	Tumeur infiltrant la veine porte et/ou le ligament hépato duodéal\tumeur enveloppant les branches de l'artère mésentérique supérieur au niveau de la racine mésentérique\tumeur enveloppant l'origine du tronc cœliaque et/ou de l'artère mésentérique supérieure \tumeur envahissant un ou les deux pédicules rénaux\tumeur enveloppant l'aorte et/ou la veine cave.
Pelvis	Tumeur enveloppant les vaisseaux iliaques\tumeur pelvienne traversant l'échancrure sciatique.
Extension tumorale intraspinal	Extension tumorale intraspinal quelle que soit la localisation à condition que plus du 1/3 du canal rachidien dans le plan axial soit envahi et/ou que les espaces leptoméniges péri médullaires ne soient pas visibles et/ou que l'intensité du signal de la moelle épinière soit anormale.
Infiltration des organes et structures adjacentes	Péricarde, diaphragme, rein, foie, bloc duodéno-pancréatique et le mésentère.
Multiple compartiments du corps	extension tumorale homolatéral dans deux compartiments du corps : cou-thorax, thorax-abdomen, abdomen-pelvis.

Tableau 16: Les facteurs de risque définis à l'imagerie dans le neuroblastome. [86]

-En conclusion, l'INRGSS est un système de stadification préopératoire qui a été développé spécifiquement pour le système de classification INRG. L'étendue de la maladie est déterminée par la présence ou l'absence d'IDRFs et/ou de tumeur métastatique au moment du diagnostic, avant tout traitement. L'utilisation de ce système de stadification préopératoire et du système de classification INRG facilitera la comparaison des résultats des essais cliniques basés sur le risque menés dans différentes régions du monde et permettra ainsi de mieux comprendre les stratégies de traitement optimales pour les patients atteints de tumeurs neuroblastiques. [85]

Stade INRG	Âge (mois)	Histologie	Grade de différenciation de la tumeur	MYCN	Altération de 11q	Ploïdie	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
					Oui		
		GNB Nodulaire ; NB	Peu différencié ou indifférencié	NA			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					Non		C Très bas
	< 18			NA	Oui		Q Haut
				Amp			R Haut

Tableau 17: _Classification pré-thérapeutique d'après (INRG classification system): [60]

- L1 : tumeur localisée et absence des facteurs de risques définis à l'imagerie (IDRF).
- L2 : tumeur locorégionale avec un ou plus de facteurs de risque définis à l'imagerie (IDRF).
- M : maladie métastatique.
- MS : Syndrome de Pepper.

Stade	Description
L1	tumeur locorégional n'envahissant pas les organes de voisinage avec absence de facteurs de risque à l'imagerie.
L2	tumeur locorégional avec présence d'un ou plusieurs facteurs de risques à l'imagerie.
M	envahissement métastatique à distance (excepté MS),(scintigraphie à la MIBG obligatoire).
MS	Métastases limitées à la peau et/ou foie et/ou moelle osseuse (<10%) chez les enfants <18 mois, scintigraphie (MIBG négative sur le squelette).

Tableau 18: Définitions des quatre stades de l'INRGSS (version courte). [85]

✚ En guise de conclusion on retrouve 2 systèmes utilisés aujourd'hui pour la stadification du neuroblastome, la principale différence entre les deux systèmes est de savoir si le système de stadification peut être utilisé pour aider à déterminer le groupe de risque d'un enfant avant le début du traitement. [84]

✓ L'INRGSS utilise les résultats des tests d'imagerie (tels que la TDM ou l'IRM et la scintigraphie au MIBG) pour aider à déterminer un stade et il peut être déterminé avant le début du traitement. [84]

✓ L'INSS utilise les résultats de l'intervention chirurgicale visant à retirer la tumeur de l'enfant au lieu des tests d'imagerie. [84]

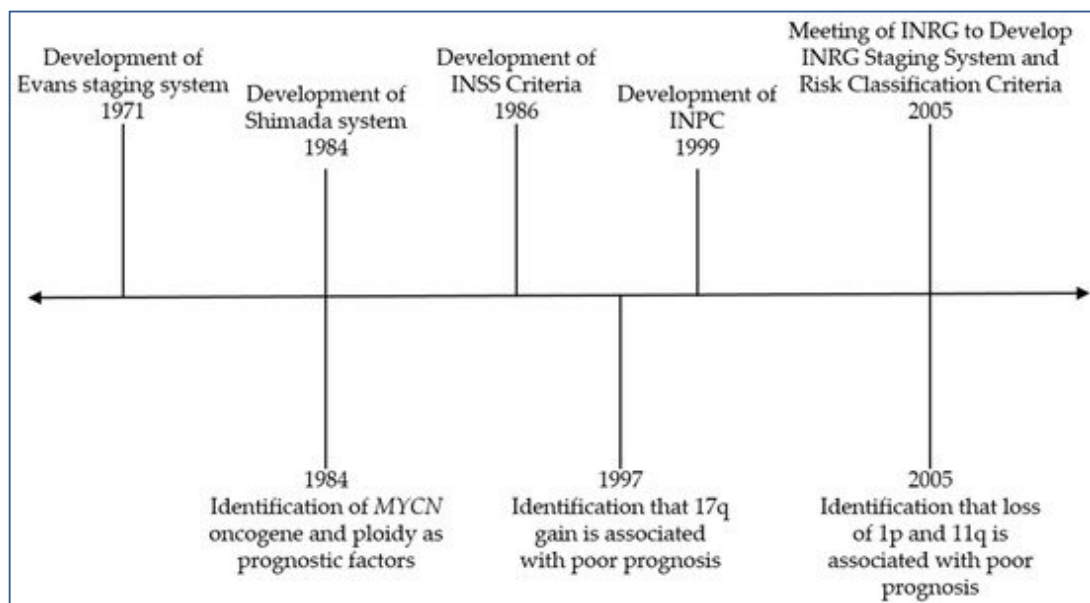


Figure 35: Chronologie des principaux événements ayant contribué à la classification du risque de neuroblastome. INSS-; INPC; INRG. [60]

VI.4.4 : La classification de l'INPC :

La classification de l'INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification System) faite en 1999 puis révisé en 2003, dérive de la classification histologique de Shimada.elle tient compte le degré de différenciation neuroblastique, l'index mitotique et caryorrhexique (MKI) ainsi que l'âge du patient au moment du diagnostic. Le regroupement de tous ces facteurs a permis la classification pronostique des tumeurs en 2 groupes : favorable et défavorable. Le ganglioneuroblastome mixte et le ganglioneurome ont une histologie favorable. Cependant, depuis la révision de 2003 le ganglioneuroblastome nodulaire a été subdivisé en deux groupes pronostiques, l'un favorable, et l'autre défavorable. [47]

VI.4.5 : La classification TNM (UICC) :

-Elle facilite la classification clinique de la tumeur initiale (ou primitive), des ganglions, ainsi que les métastases et elle permet également l'inclusion d'une description post-chirurgicale.

-Par ailleurs, la classification TNM comporte 2 types de classification la première : selon les stades cliniques (CS), permettant de faire un jugement sur la situation pré thérapeutique, et la deuxième est une classification post-chirurgicale (PS) selon les stades pathologiques, facilitant ainsi l'adaptation des traitements locaux postopératoires. [43]

➤ La classification clinique TNM (CS) :

-(T) désigne la tumeur primitive, (N) traduit les ganglions lymphatiques régionaux et (M) détermine les métastases.



Les stades cliniques de la classification TNM : [87]

T0 : Pas de tumeur primitive. T1 : Tumeur unique < 5 cm. T2 : Tumeur unique de 5 à 10. cm T3 : Tumeur unique > 10 cm. T4 : Tumeur multifocale. Tx : Non classable.	N0 : Pas de signes d'envahissement. N1 : Présence d'adénopathies régionales. Nx : Non classable M0 : Pas de signes de métastases à distance.. M1 : Présence de métastases à distance. M2 : Non évaluable.
---	--

Stade I	T1	N0/Nx	M0
Stade II	T2	N0/Nx	M0
Stade III	T1/T2 T3	N1 Tout N	M0 M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1
Stade V	T4	Tout N	Tout M
Stade IVs	Neuroblastome métastatique, chez un enfant de moins de 1 an, sans métastases osseuses décelables avec petite tumeur primitive (T1 ou T2)		

➤ **La classification TNM post-chirurgical (PS): [87]**

Stade	Qualité d'exérèse	Métastases
PS1	Exérèse complète de la tumeur sans ganglions envahis	PM0
PS2	Exérèse complète de la tumeur et les ganglions envahis	PM0
PS3A	Résidu microscopique de la tumeur et/ou des ganglions	PM0
PS3B	Résidu macroscopique de la tumeur et/ou des ganglions	PM0
PS3C	Simple biopsie de la tumeur et/ou des ganglions	PM0
PS4	tout type d'exérèse	PM1

-Par ailleurs, cette classification n'est plus utilisée.

VI.4.6 : La classification de la POG (pediatric oncology group) :

-La POG classification tient compte de l'existence d'adénopathies régionales métastatiques.

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 D	métastase à distance (ADP, foie, peau, moelle osseuse, os....).
Stade Ds	enfant<1an avec métastase.

Tableau 19: Classification de la POG. [87]

VI.4.7 : La classification de l'INRC (international neuroblastoma response criteria) :

Réponse	Tumeur primitive	Métastases
Réponse complète	Pas de tumeur	Pas de tumeur ; catécholamines normales.
Bonne réponse partielle	Diminution de 90-99%	Pas de tumeur ; catécholamines normales. Hyperfixation 99 TC squelettiques résiduelle possible.
Réponse partielle	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*(.Un territoire médullaire peut être encore positif pour être en RP si cela désigne une réduction du nombre de sites)
Réponse mixte	Pas de nouvelles lésion : réduction d'une lésion mesurable > 50% (primitif ou métastases) et réduction des autres lésions < 50% ; progression < 25% de toute lésion.	
Non réponse	Pas de nouvelles lésions, réduction < 50% et progression < 25% de toutes les lésions.	
Maladie progressive	Toute nouvelle lésion ; augmentation > 25% d'une lésion. Envahissement médullaire secondaire.	

Tableau 20: Classification de l'INRC.[88]

VI.5 : Les facteurs pronostiques :

-Les facteurs de pronostic sont des caractéristiques permettant de prédire si les perspectives de guérison de l'enfant sont meilleures ou pires que celles qui seraient prédites par le seul stade. Beaucoup de ces marqueurs pronostiques sont utilisés avec le stade de l'enfant pour déterminer son groupe de risque. [84], on retrouve alors:

✓ **(1) l'âge au moment du diagnostic, (2) le stade pour définir l'étendue de la maladie selon l'INSS, (3) l'histologie de la tumeur selon les critères de l'INPC, (4) le statut N-MYC et (5) l'index ADN ou la ploïdie des cellules tumorales.** [60]

VI.5.1 : L'âge au diagnostic :

-Des études antérieures ont démontré que les patients âgés de moins d'un an au moment du diagnostic ont une issue plus favorable que les patients plus âgés. Malgré une proportion plus élevée de patients plus jeunes présentant une maladie localisée, **l'âge reste un facteur pronostique significatif même après la prise en compte du stade** [89]. Plus récemment, des analyses effectuées par des groupes coopératifs internationaux ont fourni des preuves en faveur d'une augmentation à 18 mois de l'âge au moment du diagnostic comme seuil approprié pour séparer les patients plus jeunes des plus âgés en ce qui concerne la stratification du risque. [90], [91]

Finalement les enfants plus jeunes (moins de 12-18 mois) ont un pronostic favorable, par ailleurs, les nourrissons âgés de moins de 12 mois ont un meilleur pronostic même en cas de forme métastatique.

VI.5.2 : Le stade de la maladie :

-Un stade précoce signifie généralement un bon pronostic.

L'INRGSS (basé sur les caractéristiques radiographiques de la tumeur primaire et la présence ou l'absence de maladie métastatique) a remplacé l'INSS (qui est un système de stadification post-chirurgical). L'INRGSS distingue les tumeurs locorégionales en fonction de l'absence ou de la présence de facteurs de risque définis par l'imagerie. [82], [85], [38]

VI.5.3 : La nature histologique de la tumeur :

L'INPC associe les caractéristiques histopathologiques au résultat clinique, elle est actuellement utilisée pour la classification des risques. Les tumeurs sont classées en sous-type histologique favorable ou défavorable en fonction du degré de différenciation des neuroblastes, du contenu du stroma schwannien, de l'indice de mitotique et carrhyorexique et de l'âge au moment du diagnostic [63] et donc les tumeurs contenant des cellules et des tissus d'apparence plus normale ont tendance à avoir un meilleur pronostic (histologie favorable), alors que les tumeurs dont les cellules et les tissus ont un aspect plus anormal au microscope ont tendance à avoir un pronostic moins bon (histologie défavorable) [84]

VI.5.4 : Le statut N-MYC :

-L'amplification de l'oncogène N-MYC est fortement corrélée à un stade avancé de la maladie et donc à un mauvais pronostic. [92]

VI.5.5 : L'index ADN (La ploïdie) :

La quantité d'ADN dans chaque cellule (ploïdie ou indice d'ADN) est un marqueur pronostique fort, en particulier pour les jeunes patients atteints de maladie métastatique. [93]

-Les cellules du NBL avec plus d'ADN (Index ADN>1 hyperdiploïdes) sont corrélées à un meilleur pronostic, en particulier pour les enfants de moins de 2 ans, alors que les cellules du NBL ayant à peu près la même quantité d'ADN que les cellules normales (Index d'ADN = 1 diploïdes) [84] ont tendance à se comporter de manière plus agressive.[93]

- La ploïdie de l'ADN n'est pas aussi utile pour comprendre le pronostic chez les enfants plus âgés [84] cela signifie que cette corrélation est hautement prédictive chez les patients âgés de moins d'un an, mais n'est plus significative après 18 à 24 mois. [93]

VI.5.6 : Autres facteurs :

-Bien que l'amplification N-MYC et la ploïdie des cellules tumorales soient les deux marqueurs biologiques qui ont été classiquement utilisés par le COG (children oncology group) pour attribuer des groupes de risque, des aberrations chromosomiques ont été identifiées et utilisées par différents groupes [60] telles que les délétions 1p ou 11q qui peuvent prédire un pronostic moins favorable, ainsi que le gain du segment 17q qui est également liée à un pronostic plus défavorable. [84]

-La localisation initiale de la tumeur : le siège abdominal de la tumeur constitue un facteur de mauvais pronostic. La mortalité associée à une localisation abdominale de la tumeur neuroblastique est d'environ 50 à 84,2% des cas selon les séries [94], [95]

-Les neuroblastomes qui possèdent davantage de récepteurs de neurotrophines, en particulier les récepteurs appelés TrkA sont associés à de meilleures perspectives à long terme [84], avec un âge au diagnostic plus jeune

ou aussi une absence d'amplification de l'oncogène N-MYC. Contrairement à une haute expression des récepteurs TrkB traduit un pronostic défavorable.[65]

-Les taux sériques de certaines substances peuvent être utilisés pour aider à prédire le pronostic comme : [84]

- ✓ La ferritine : les patients présentant des taux élevés de ferritine ont tendance à avoir un pronostic plus défavorable. [84]
- ✓ NSE et LDH (fabriquées par certains types de cellules normales ainsi que par les cellules du NBL) l'augmentation des taux de NSE et de LDH dans le sang est souvent liée à pronostic défavorable. [84]
- ✓ Le GD2 (ou disialoganglioside) c'est une molécule retrouvée présente à la surface des cellules neuroblastiques dont le dosage pourrait être un témoin de la progression tumorale.[76]
- ✓ Un rapport VMA/HVA < 1 est témoin d'un mauvais pronostic. [96]

VI.6 : La survie lié au neuroblastome selon la COG (children's oncology group) :

❖ Groupes de risques du Neuroblastome :

-Les groupes de risque sont utilisés pour aider à prédire la probabilité de guérison d'un enfant. Par exemple, un enfant appartenant à un groupe à faible risque peut souvent être guéri avec un traitement limité, comme la chirurgie seule. Les enfants appartenant à des groupes à risque plus élevé ont souvent besoin d'un traitement plus intensif pour avoir les meilleures chances de guérison. [84]

-Les patients dont la maladie est classée comme étant à faible risque ont des tumeurs qui : [97]

- ✓ Sont localisées dans une seule zone.
- ✓ Peuvent être enlevées en grande partie ou complètement par une chirurgie.
- ✓ Présentent des caractéristiques indiquant qu'il est peu probable que la tumeur se propage ou revienne.

-Les patients dont la maladie est classée comme présentant un risque intermédiaire de rechute ont des tumeurs qui : [97]

- ✓ Ne sont pas faciles à enlever complètement par chirurgie.
- ✓ Présentent des caractéristiques de cellules tumorales mixtes.
- ✓ Peuvent créer des symptômes liés à la compression d'autres organes par la tumeur.

-Les patients dont la maladie est classée comme présentant un haut risque de rechute ont des tumeurs : [97]

- ✓ Soit avec des caractéristiques agressives des cellules tumorales.
- ✓ Soit avec présence de la maladie en plusieurs endroits.

Catégorie de risque	Survie globale >5 ans
Faible	>95%
Intermédiaire	90-95%
Haut	40-50%

Tableau 21 : La Survie par groupe de risque selon la COG (children's oncology group) .[98]

VI. 7: La prise en charge thérapeutique du neuroblastome :

Jusqu'à présent le plus grand défi des médecins est le choix du traitement adéquat et notamment son intensité. Ainsi, les stratégies thérapeutiques à l'heure actuelle ajustent de façon continue l'intensité des traitements selon le niveau de risque associé à chaque tumeur individuellement. [5]

-De multiples challenges sont rencontrés lors de la gestion d'un malade atteint de neuroblastome parmi lesquels :

- ✓ La rareté du neuroblastome représentant environ 7 % de tous les cancers de l'enfant. [99]
- ✓ Le pronostic diversifié : le neuroblastome est une maladie très hétérogène dont le comportement clinique va de la quasi-bénignité, avec des cas de régression spontanée, à la progression fatale malgré une thérapie multimodale intensive .Cependant ,une stadification précise des patients au moment du diagnostic et l'application d'une stratification du risque par le biais de variables pronostiques devraient nous permettre de cibler et d'adapter le traitement, dans le but ultime d'améliorer les résultats et de diminuer la toxicité. [99]
- ✓ Un taux de réponse initiale qui n'est pas optimale. [99]
- ✓ Une maladie réfractaire avec la fréquence des rechutes (dont l'atteinte du SNC =site de rechute). [99]
- ✓ L'évaluation de la tumeur et de la réponse thérapeutique.[99]
- ✓ La minimisation de la morbidité liée au traitement. [99]
- ✓ L'accès aux nouveaux médicaments. [99]

-Les stratégies thérapeutiques sont guidées par la stratification du risque de la COG en groupes à risque faible, intermédiaire et haut. Les différentes modalités utilisées dans le traitement du NBL comprennent la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, la thérapie de différenciation, l'immunothérapie et, dans certains cas, l'observation attentive uniquement.[100]

Classification du risque	Thérapie standard
Faible	Observation/résection chirurgicale.
Intermédiaire	Chimiothérapie/résection chirurgical.
Haut	Chimiothérapie/résection chirurgical/chimiothérapie myéloablatrice avec autogreffe des cellules souches /Radiothérapie externe/Immunothérapie et agent de différenciation.

Tableau 22: la comparaison du traitement initial standard pour les patients atteints de neuroblastome. [101]

VI.7.1 : La chirurgie :

La première excision réussie d'un neuroblastome a eu lieu en 1916 par le Dr Bartlett à St Louis, le patient était vivant et en bonne santé 15 ans plus tard. [6]. Pendant de nombreuses années, il n'y avait aucune autre forme de traitement et les perspectives restaient sombres. [6]. En effet, l'utilisation de la radiothérapie en 1928 puis de la chimiothérapie combinée (1965) ont eu un impact modeste. [6].

-L'énorme variabilité clinique et pronostique du neuroblastome a poussé les chercheurs à mettre en œuvre des stratégies thérapeutiques adaptées au groupe du risque, dont la chirurgie occupe une place importante.

-L'opérabilité de la tumeur constitue une notion majeure dans le choix du traitement du neuroblastome [102] .Par exemple les stades 1,2A,2B de la classification INSS peuvent être traités seulement grâce à la chirurgie contrairement au stade 3 (INSS)qui nécessite une approche plus approfondie par une chimiothérapie initiale qui va faire en sorte d'augmenter les chances d'exérèse tumorale et aussi la réduction du taux de complications chirurgicales.

Une fois le diagnostic de neuroblastome établi, il existe différentes approches chirurgicales selon la classification des risques et les directives du Children's Oncology Group, l'ablation chirurgicale de la tumeur peut suffire pour les enfants présentant une maladie à faible risque et localisée, les patients atteints de tumeurs à risque intermédiaire peuvent recevoir chimiothérapie pour réduire la tumeur avant l'ablation chirurgicale. Chez les patients présentant un risque plus élevé, la chirurgie peut être pratiquée pour enlever autant de tumeur que possible après l'induction de la chimiothérapie. [86]

-Le rôle de la chirurgie dans la gestion du neuroblastome localisé est clair même sans élimination complète de la tumeur, la survie sans maladie est fréquente [4], [103] .Les résultats se sont considérablement améliorés depuis 1975, date à laquelle Koop et Schnauffer ont rapporté un taux de survie de 59% pour les patients présentant une maladie de stade I et II. [104] Plus récemment, Grosfeld et Baehner [105] ont rapporté un taux de survie de 74 % pour ces patients.Cependant, les taux actuels sont supérieurs à 90 %. [6].

L'étude LNESG1 (localised neuroblastoma european study) du groupe SIOPEN (international society of paediatric oncology european neuroblastoma) (visant à démontrer l'importance des facteurs de risques chirurgicaux en chirurgie primaire dans le neuroblastome localisé) avait analysé un total de 719

cas dont 352 cas avaient des facteurs de risque chirurgicaux, la chirurgie initiale a été tentée chez 155 (44%), la résection complète de la tumeur a été obtenue dans moins de la moitié de ce groupe. Cependant, parmi les patients sans facteurs de risque chirurgicaux l'excision complète de la tumeur a été réalisée chez 271 (74,7%) des 363 patients, l'étude avait démontré que les patients atteints de tumeurs abdominales avaient une incidence statistiquement plus élevée de maladie résiduelle macroscopique lorsqu'ils étaient opérés en présence de facteurs de risque chirurgicaux. Par ailleurs, les complications opératoires ont été peu nombreuses, dans le groupe de 719 patients, il n'y a eu que deux décès liés à la chirurgie (0,3 %) et 45 complications non fatales (8,7 %) elle avait souligné également que les complications étaient survenues plus fréquemment lorsqu'une tentative de résection de la tumeur a été effectuée malgré les facteurs de risque chirurgicaux [102] ,**cette étude avait conclu que les facteurs de risques chirurgicaux étaient des prédictors d'une issue chirurgicale défavorable et que leur présence était associée à un taux de résection complète plus faible et aussi à un risque élevé de complications liées à la chirurgie.**[102]

-Une autre étude du même groupe (SIOPEX) focalisée sur les tumeurs localisées et résécables visant à démontrer si la chirurgie seule pouvait être un traitement adéquat et sûr pour tous les patients de stade 1 et pour les patients de stade 2 sans amplification N-MYC (total de 411 patients dont 288 stade 1, et 123 stade 2 sans N-MYC) avait déduit que les patients stade 1 avaient eu une survie globale de 98,9 %, confirmant alors que les neuroblastomes dont la résection macroscopique était complète avec statut N-MYC normal ne nécessitent pas de traitement adjuvant et sont généralement récupérables en cas de rechute,

cependant 1 seul des 3 décès était dû à la progression de la maladie, alors que les deux autres étaient liés au traitement, par ailleurs les patients avec un stade 2 sans amplification N-MYC avaient subi une observation seule après la chirurgie, 1 était décédé de complications liées à la chirurgie et 22 avaient rechuté, dont 8 étaient décédés, les rechutes étaient survenues localement dans presque tous les cas, avec une dissémination métastatique associée dans environ la moitié d'entre eux, donnant ainsi un taux de survie sans récurrence de 82,8 %. [106]

La résection totale d'un neuroblastome localisé reste la recommandation de traitement actuelle pour la plupart des patients,, il est désormais reconnu qu'une telle procédure n'est pas justifiée si elle comporte des risques aigus tels que la perte d'un organe important (par exemple, un rein) ou des dommages à des nerfs importants (par exemple, le plexus brachial ou sacré), car la maladie résiduelle biologiquement favorable restera probablement stable voire régresser spontanément.[107]

Une autre étude sur les patients atteints de neuroblastome localisé âgés de 18 mois ou plus, en particulier les cas à haut risque INRG présentant une amplification de N-MYC, déduit qu'une chirurgie étendue du site de la tumeur primaire améliorerait le taux de contrôle local et la survie avec un risque acceptable de complications.

-La chirurgie constitue alors le pilier du traitement pour le neuroblastome localisé, les enfants chez qui une résection complète est réalisée et qui n'ont aucun signe d'envahissement des ganglions lymphatiques ne nécessitent aucune autre thérapie. [101]

-Finalement de multiples études confirment que la majorité des sujets atteints de NBL à faible risque sont guéris par la chirurgie seule et que cet excellent résultat était dû en partie à une incidence élevée de régression tumorale spontanée observée dans ce groupe. [107]

-Par ailleurs la résection chirurgicale complète semble jouer un rôle dans le traitement de la maladie de stade III. [108], [109] La prise en charge incluant la résection complète avait amélioré les perspectives. Cependant, plusieurs patients chez qui la résection était incomplète étaient encore en vie .Par conséquent, l'importance de la chirurgie n'a pas été complètement clarifiée dans ce groupe non plus (stade 3) [6]. Mais **Haase et al** avaient démontré de meilleurs taux de survie après résection complète de la tumeur primaire chez les patients avec stade III [110] . En effet, une étude rapporte que les patients atteints de NBL stade 3 sans amplification N-MYC semblent avoir un bon pronostic lorsqu'ils sont traités chirurgicalement sans thérapie cytotoxique. L'inverse, les patients de stade 3 avec amplification N-MYC nécessitent une chimiothérapie à doses intensives, une chirurgie agressive, une radiothérapie et une immunothérapie menant ainsi à une issue favorable pour la plupart des cas. Cette même étude conclut que le NBL de stade 3 indépendamment des groupes à risque peut atteindre une survie globale >80% à long terme. [111]

-Depuis des décennies il y avait un débat sur le rôle controversé de la résection tumorale primaire dans le NBL avancé ou métastatique chez les patients à haut risque (stade 4 de l'INSS, 1 an au moment du diagnostic). **Kiely** avait comparé les taux de survie chez les patients présentant des stades avancés 3 et 4 de la maladie et subissant une résection complète par rapport à une résection incomplète et n'avait pas pu montrer une amélioration du taux de

survie lié à la chirurgie. **Kaneko et al** avaient rapportés que seulement 2 patients avaient eu une récurrence locale et le taux de survie globale était de 63 % à 5 ans chez 14 patients traités par une chimiothérapie intensive pré- et postopératoire et une radiothérapie externe, ils avaient conclu que la résection était inutile avec une chimiothérapie à dose intense. **Von Schweinitz et al**, utilisant des données européennes ont déduis que la résection radicale de la tumeur primaire chez les enfants atteints de la maladie au stade 4 n'était justifiée que chez les patients ayant une amplification N-MYC concomitante [107]. Par ailleurs, selon les données de l'étude menée par **La Quaglia et al**, les patients atteints de neuroblastome à haut risque doivent subir une résection totale de la tumeur primaire après une chimiothérapie intensive. [112]

-Selon un autre groupe d'auteurs la résectabilité de la tumeur primaire lors de la chirurgie différée n'avait aucune influence sur la survie postopératoire des patients de stade IV et la résolution des métastases par chimiothérapie est plus importante que la chirurgie à ce stade. [110]

Il y a longtemps la résection de la tumeur primaire était recommandé chez les enfants atteints par le neuroblastome stade 4S et elle était associée à un résultat favorable .Néanmoins, son application systématique était discutée. En effet, une étude avait démontré que les patients qui n'avaient pas subi de résection de leur tumeur primaire se sont moins bien portés que ceux qui ont été opérés par la suite .Des études plus récentes avaient suggéré que la résection de la tumeur primaire ne contribuait pas de manière significative à l'issue du traitement et donc la décision de pratiquer une intervention chirurgicale bien que recommandée a été laissée à l'appréciation de chaque médecin. [113]

-On conclut alors que la place de la chirurgie dans la prise en charge des enfants atteints de maladie métastatique reste controversée. Par ailleurs, la plupart des protocoles de traitement des tumeurs comprennent une tentative d'excision de la tumeur primaire après ablation par chimiothérapie de la maladie métastatique. Au cours des 30 dernières années, des protocoles de chimiothérapie ont été mis au point permettant généralement l'ablation de la maladie métastatique et la réduction du volume tumoral primaire. [114]

La chirurgie joue un rôle important tant au moment du diagnostic que pendant le traitement. En effet, le NBL présente un tropisme élevé pour les vaisseaux lymphatiques et une infiltration des ganglions lymphatiques. La résection chirurgicale de la tumeur doit inclure l'exploration des ganglions lymphatiques locorégionaux, en particulier dans les localisations abdominales. La résection chirurgicale vise à obtenir une résection macroscopique de la tumeur avec une maladie résiduelle minimale. [100] Dans d'autres cas, lorsque les caractéristiques de la tumeur (site, taille et relation avec les structures environnantes) indiquent que la résection chirurgicale n'est pas réalisable sans risque, la chirurgie se limite à fournir suffisamment de tissu tumoral pour établir le diagnostic histologique et réaliser des études biologiques. [100] On note alors que la résection complète peut être difficile à réaliser dans cette maladie en raison de l'encastrement de la tumeur primaire dans les nerfs et les vaisseaux sanguins et de l'implication fréquente des ganglions lymphatiques régionaux. De plus, les métastases osseuses, médullaires, ganglionnaires distantes et autres sites ne sont pas affectées par la résection de la tumeur primaire. Après la chimiothérapie d'induction, on tente de procéder à une résection maximale de la tumeur tout en préservant autant que possible la fonction organique/neurologique. [100]

Techniques opératoires :

Comme les neuroblastomes enveloppent généralement les principaux vaisseaux, l'excision pose alors un problème technique important. [114]

L'objectif est la résection la plus complète possible sans mettre les organes en danger, les masses tumorales entourant les principaux vaisseaux viscéraux qui ne sont pas facilement dissécables doivent être laissées en place. Les principaux vaisseaux comprennent le tronc cœliaque, l'artère et la veine mésentérique supérieure, les artères et les veines rénales, et l'artère mésentérique inférieure. Le chirurgien ne doit à aucun moment risquer une perte de rein ou un infarctus de l'intestin lors de la résection d'un neuroblastome abdominal non à haut risque. [115]

La technique chirurgicale de Kiely a été développée pour minimiser le risque de lésion vasculaire et pour obtenir une clairance tumorale optimale. [6]. Son objectif était de montrer tous les vaisseaux principaux lorsqu'ils traversaient la tumeur. L'excision en bloc n'était évidemment pas envisageable en cas d'encombrement vasculaire. En effet, une fois les vaisseaux libérés, les différents segments de la tumeur sont enlevés par morceaux. [114]

-Le principe de la technique opératoire était basé sur le fait que ces tumeurs n'envahissent généralement pas au-delà de la tunique adventice des principaux vaisseaux sanguins. Cependant, un plan de dissection peut être développé entre la tumeur et la tunique moyenne (la média), cette opération est plus facilement réalisable à l'aide d'un scalpel. [114]

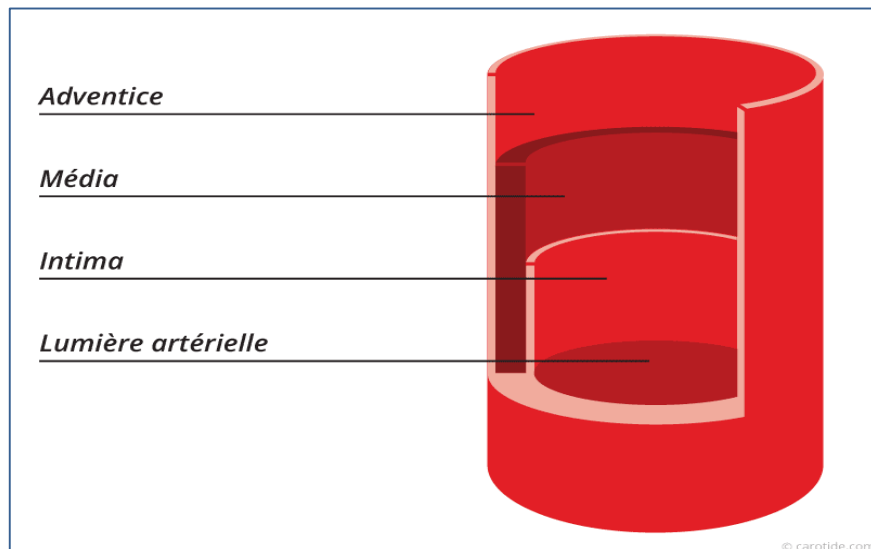


Figure 36: Schéma d'une artère en 3 dimensions. [116]

L'intervention est réalisée sous anesthésie générale complète avec intubation et surveillance de la pression artérielle et veineuse, avec la mise en place d'une sonde urinaire. [114]

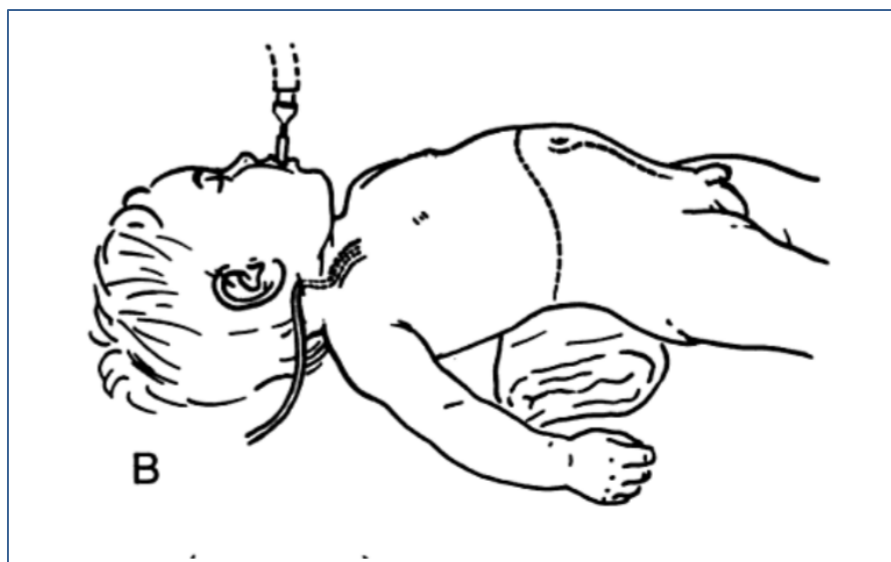


Figure 37: Image illustrant le site la position ainsi que le site d'incision en cas de neuroblastome abdominal. [28]

-L'intervention se déroule en trois phases : visualisation des vaisseaux, dégagement des vaisseaux et ablation de la tumeur. La première phase consiste à visualiser une partie de la paroi de chacun des vaisseaux qui traversent la tumeur, en continuité. Par la suite, on procède au dégagement circonférentiel des vaisseaux et leur mobilisation à partir de la tumeur, après la tumeur peut être retirée. Comme pour toute opération, ces phases ne sont pas absolument distinctes au cours d'une longue intervention. [114]

-Pour les personnes présentant une tumeur primaire abdominale, l'abdomen est ouvert par une incision transversale supra-ombilicale. Une laparotomie complète est réalisée avant d'évaluer l'étendue de la maladie. Quel que soit le côté où se trouve la tumeur, le côlon est réfléchi médialement pour montrer la tumeur. Du côté gauche, la rate et le pancréas sont également mobilisés et tous les viscères sont placés dans une poche intestinale. L'utilisation d'un rétracteur monté sur la table est très utile. [114]

-La dissection est commencée distalement sous la limite inférieure de la tumeur. Cela signifie généralement la veine iliaque commune ou externe du côté droit ou l'artère correspondante du côté gauche. Le chirurgien et son assistant prélèvent chacun la tunique adventice du vaisseau sanguin et celle-ci est ensuite incisée le long du milieu du vaisseau pour entrer dans le plan sous-adventiciel. Ceci va établir le plan de dissection pour le reste de la procédure. [114]

-La dissection progresse de manière proximale, divisant la tumeur et l'adventice jusqu'à la média par étapes de 1 à 2 cm. Une traction ascendante et latérale sur la tumeur aide à afficher le plan correct. La diathermie bipolaire est utilisée pour l'hémostase. [114]

-De cette manière, la dissection progresse jusqu'à l'artère iliaque commune, puis le long de l'aorte distale, en incisant toujours le long du milieu de l'artère en position 12 heures. [114]

-La première des grandes artères viscérales rencontrées est l'artère mésentérique inférieure qui se caractérise par la présence de petits vaisseaux qui l'entourent. La dissection contourne l'origine de ce vaisseau et se poursuit en direction proximale. Au niveau des artères gonadiques, des difficultés peuvent être rencontrées car ces tumeurs sont souvent très adhérentes dans cette zone. [114]

-A proximité des vaisseaux gonadiques, la teinte bleutée de la veine rénale gauche est visible lorsque la tumeur est divisée au-dessus d'elle. Cette veine est généralement évidente avant qu'elle ne soit en danger. Un segment de veine doit être débarrassé de la tumeur afin de poursuivre la dissection aortique. On procède exactement de la même manière : incision longitudinale de la tumeur et de l'adventice au milieu du vaisseau, puis dégagement de la circonférence du vaisseau sur une longueur de 5 cm. [114]

-Une fois la veine mobilisée, elle peut être rétractée pour poursuivre l'exposition de l'aorte. L'origine de l'artère rénale gauche est alors recherchée car elle sert de guide pour la position de l'artère mésentérique supérieure. Une fois l'origine de l'artère rénale gauche identifiée, le plan de dissection est modifié de la position 12 heures à la position 2 heures. La lame descend toujours sur la paroi aortique de façon perpendiculaire mais bien latérale par rapport à l'origine des artères mésentérique supérieure et cœliaque. [114]

-Au fur et à mesure que le chirurgien avance en direction proximale, le ligament arqué médian est rencontré et divisé. La dissection se poursuit jusqu'à ce que la limite supérieure de la tumeur soit atteinte. [114]

-Si le chirurgien a atteint ce stade de l'opération où une partie de la paroi aortique est visible en continuité des limites proximale et distale de la tumeur, il est probable que la tumeur puisse être excisée. [114]

La mise en place d'une écharpe autour de l'aorte thoracique rassure pour le reste de l'opération. [114]

-Chacune des branches impliquées de l'aorte est disséquée de manière similaire. Le dégagement de la paroi antérieure de l'aorte thoracique distale et de l'aorte abdominale supérieure permet de voir les origines des artères cœliaque et mésentérique supérieure. Chacune d'entre elles est alors exposée, tour à tour, de proximale à distale. Le tronc cœliaque est plus long que prévu, fréquemment plus de 3cm de long. La tumeur et l'adventice sont incisés le long du milieu de ce vaisseau, puis le long de chacune de ses branches, autant que nécessaire. [114]

-Ensuite, l'artère mésentérique supérieure est affichée bien que la dissection de ses branches soit rarement nécessaire car la tumeur ne s'étend généralement pas très loin distalement. En profondeur de l'artère se trouve la veine mésentérique supérieure qui l'accompagne et qui est rarement touchée par une tumeur du côté gauche. [114]

-En général le dégagement de l'artère rénale gauche est simple cependant si, pour une raison quelconque, cela n'est pas possible, l'artère rénale droite doit être affichée avant la décision de réaliser une néphrectomie gauche. [114]

-L'ordre dans lequel les vaisseaux sont dégagés varie en fonction du site et de la taille de la tumeur. [114]

En général, le dégagement de l'aorte suit celui des artères viscérales, comme indiqué plus haut. [114]

-Les mêmes principes vont être appliqués pour les tumeurs localisées à droite, lors de la dissection de la veine cave inférieure. [114]



Figure 38 : Image illustrant l'aspect typique après le dégagement de la tumeur (le tronc cœliaque, ses branches, les artères mésentériques supérieures et inférieures ainsi que la veine cave inférieure sont clairement visibles, il n'y a pas de tumeur résiduelle). [114]

-**Robert Carachi et Sandeep Agarwala** dans leurs livres<Basic techniques in pediatric surgery) ont décrit les étapes opératoires comme suit : [117]

- ✓ Placement du patient en position couchée.
- ✓ Réalisation d'une supra-ombilical laparotomie transversale.

- ✓ Pénétration dans le rétropéritoine en séparant les attaches péritonéales du côlon ascendant ou du côlon descendant de la paroi abdominale latérale et en les rétractant médialement selon le côté de la tumeur (Figure 41).
- ✓ Kocheriser le duodénum si la tumeur est du côté droit, commencer la dissection à la limite caudale de la tumeur, soulever l'aponévrose de l'adventice sur la face antérieure du grand vaisseau (veine cave inférieure à droite et aorte à gauche) et l'inciser longitudinalement (Figure 42).
- ✓ Procédez à la dissection crânialement, en soulevant la tumeur du vaisseau dans le plan extérieur au vaisseau (Figure 43).
- ✓ Dégager l'origine des artères rénales bilatérales, des artères mésentériques inférieures et supérieures et du tronc cœliaque de la tumeur tout en procédant dans le plan approprié.
- ✓ Plus loin crânialement, refléter le lobe droit du foie en coupant le ligament triangulaire et le ligament coronaire pour montrer clairement la limite supérieure de la tumeur.
- ✓ Identifier et ligaturer l'apport sanguin de la tumeur et mobiliser la tumeur de manière circonférentielle et la retirer. (Figure 44).
- ✓ Retirer toute lymphadénopathie brute visible.
- ✓ Inspecter les vaisseaux affichés pour toute tumeur résiduelle et assurer une hémostase adéquate.
- ✓ Fermeture de l'incision en plusieurs couches.

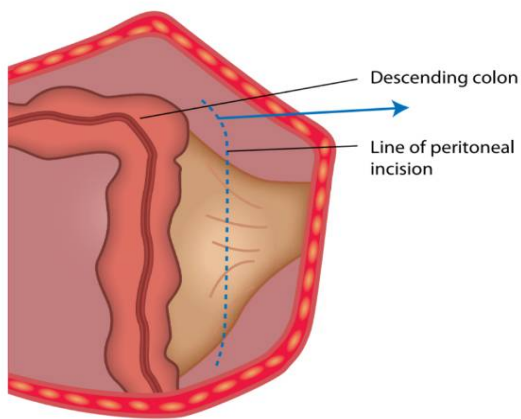


Figure 39: [117]

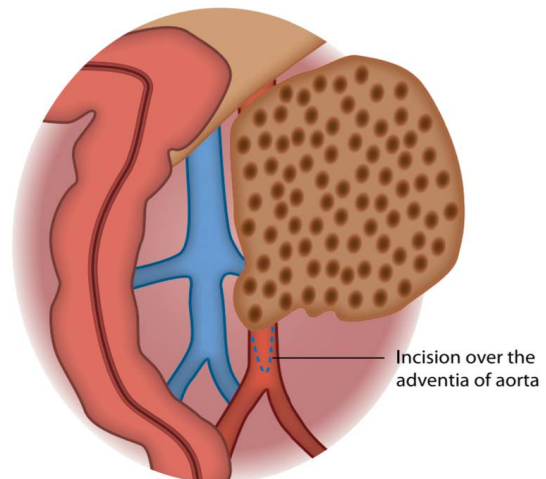


Figure 40 : [117]

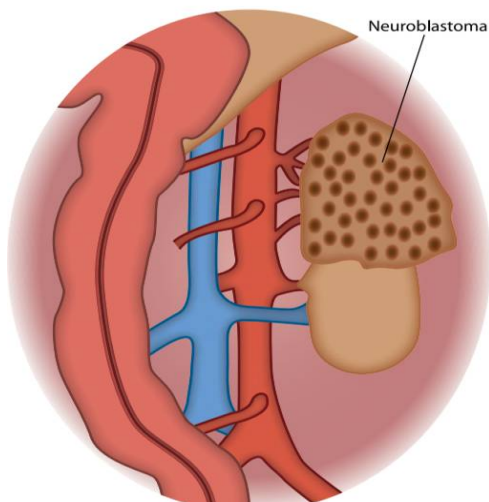


Figure 41 : [117]

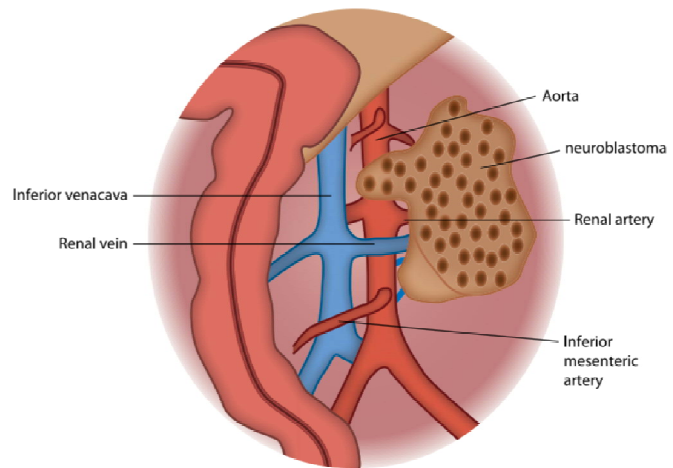


Figure 42 : [117]

Figure 39-40-41-42: Images mettant en évidence les différentes étapes de dissection du neuroblastome abdominale médian [117]

Dissecteurs-aspirateurs à ultrasons =CUSA

Certains auteurs ont décrit l'utilisation de dissecteurs ultrasoniques (CUSA) pour réduire l'intérieur des tumeurs volumineuses permettant ainsi une dissection capsulaire plus facile.

Cette technique est utile pour les tumeurs friables mais pas celles qui sont riches en stroma.

Le chirurgien doit alors essayer d'effectuer une biopsie incisionnelle généreuse avant la dissection ultrasonique car il est difficile de capturer le spécimen tumoral après qu'il ait été aspiré dans l'appareil. [115]

Le Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) combine à la fois : fragmentation continue, l'irrigation ainsi que l'aspiration le tout un seul instrument. Les tissus à forte teneur en eau sont fragmentés et aspirés sélectivement tandis que les tissus à forte teneur en collagène et en élastine (tels que les vaisseaux sanguins et les parois pseudocapsulaires) sont épargnés de manière sélective. [118]

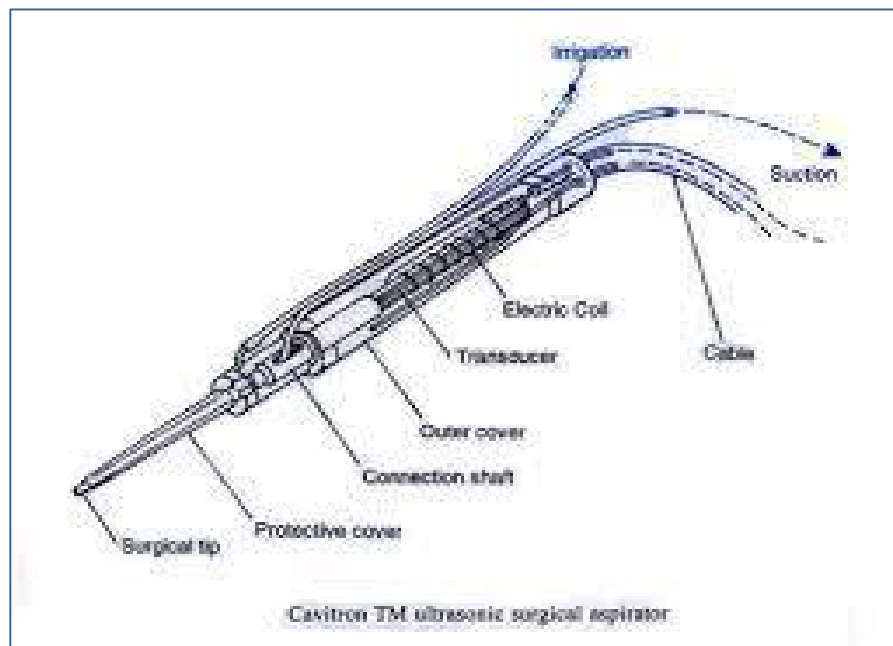


Figure 43: Une image illustrant les composants du CUSA
(cavitron ultrasonic surgical aspirator). [119]

Selon l'étude menée par **Ronald Loo, en 1988** l'utilisation du système **CUSA a fourni un moyen de réaliser une résection totale ou quasi-totale de ces tumeurs de manière plus sûre et plus rapide** .En effet, il avait utilisé cet aspirateur chirurgical chez cinq patients atteints de neuroblastome avancés dont 2 avec de grandes tumeurs pelviennes de dumbbell(tumeur en sablier), 1 avec une tumeur surrénale droite apparemment non résécable traversant la ligne médiane avec une implication ganglionnaire aorto-cave étendue et 2 nourrissons avec de très grandes tumeurs médiastinales postérieures avec extension du canal rachidien ou de la paroi thoracique, il avait conclu que la tumeur dans la majorité des cas a été totalement ou presque totalement réséquée et il n'y a pas eu de complications peropératoires ou postopératoires, et il avait constaté également que l'écoulement de la tumeur et la perte de sang ont été minimales, **selon lui ce dispositif a considérablement réduit le temps d'opération pour l'ablation de ces tumeurs volumineuses**. [118]

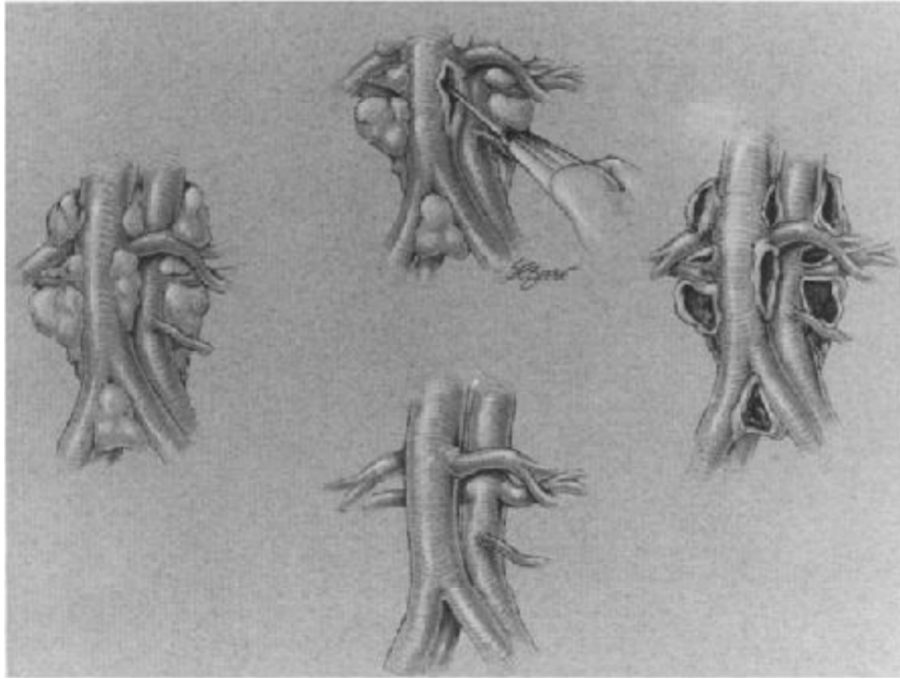


Figure 44: La partie interne molle des grosses tumeurs volumineuses est d'abord réséquée, laissant une pseudocapsule affaissée qui peut être plus facilement facilement retiré avec une meilleure exposition. [118]

Le CUSA est devenu alors un atout inestimable dans la gestion des neuroblastomes volumineux de stade avancé avec la possibilité de réséquer avec succès des tumeurs plus grandes en moins de temps avec une perte de sang réduite et un débordement tumoral minimal, plus important encore, en aspirant et en réduisant la tumeur afin d'améliorer l'exposition, le risque chirurgical peut être minimisé. [118]

✚ Complications chirurgicales :

Les risques liés à la chirurgie dépendent de la localisation et de l'étendue de l'opération, ainsi que de l'état de santé de l'enfant au préalable [120]. Cependant, **le risque majeur induit par une chirurgie large d'un neuroblastome abdominal étendu est principalement vasculaire.**

Les complications graves bien que rares, peuvent inclure des problèmes d'anesthésie, des saignements excessifs, des infections et des lésions des vaisseaux sanguins, des reins, d'autres organes ou des nerfs. Les complications sont plus probables si la tumeur est volumineuse et qu'elle se développe dans les vaisseaux sanguins ou les nerfs. La plupart des enfants auront des douleurs pendant un certain temps après l'opération, mais celles-ci peuvent généralement être soulagées par des médicaments si nécessaire. [120]

-**S Ogita** avait rapporté en 1989 un cas d'IRA causée par un spasme de l'artère rénale suite à la résection d'un neuroblastome abdominal de grande taille, combinée à une dissection des ganglions para-aortiques et une néphrectomie homolatérale afin d'attirer l'attention sur cette cause rare mais probable d'IRA dans le traitement chirurgical du neuroblastome abdominal. [121]

-Parmi les neuroblastomes médians développés dans le système sympathique péri-vasculaire, ce sont les branches à destinée viscérale qui sont englobées par la tumeur. [28]

-Une variété dite rare de neuroblastome est développée au niveau de l'origine de l'artère mésentérique inférieure, et ne pose pas de problème de suppléance en cas de section du tronc artériel.[28]

-Inversement Les tumeurs développées autour de l'origine de l'artère mésentérique supérieure et du tronc cœliaque peuvent poser des difficultés techniques majeures. Elles peuvent alors justifier une exérèse en plusieurs temps afin de limiter le risque de spasme vasculaire .La diarrhée motrice constitue une complication fréquente qui peut persister chez certains patients durant plusieurs années. [6].

-Une étude menée par **R C Shamberger** intéressant 349 patients atteints de neuroblastome abdominale (Il y avait 116 résections au moment de la présentation, dont 82 étaient complètes et 34 subtotaux et 233 résections réalisées après une chimiothérapie d'induction 164 étaient complètes et 69 subtotaux) 52 cas parmi eux soit environ 15% avaient subi une néphrectomie au même temps que la résection du neuroblastome ou avaient eu un infarctus rénal avec une incidence de 25 % lors de la résection initiale (29 patients) et une incidence de 9,9% dans les résections post-chimiothérapie (23 patients).Il avait conclu que l'atteinte du parenchyme rénal se produisait chez un nombre significatif d'enfants avec un neuroblastome abdominal et que la chimiothérapie préopératoire pourrait diminuer le nombre de néphrectomies nécessaires pour obtenir une résection totale ou subtotale. [122]

-Les raisons pour la néphrectomie fournies par le chirurgien étaient souvent liées à la grande taille de la tumeur primaire, l'implication des vaisseaux, l'implication directe du parenchyme rénal et à l'impression initiale que la masse était une tumeur de Wilms. [122]

-Lors de la résection des NBL rétropéritonéaux **Thambipillai Sri Paran** avait décrit des blessures aortiques qui nécessitent un greffon synthétique, en effet le potentiel des lésions aortiques significatives est accru en présence d'une enveloppe tumoral, lorsque la tunique moyenne de l'aorte (média) est plus fibreuse en raison d'une chirurgie antérieure, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie.Par ailleurs, le décollement de la média loin de l'intima au cours de la mobilisation de la tumeur peut également se produire avec une rupture aortique ultérieure.[123]

-**Canete et al**, ont rapporté 53% de complications peropératoires lors de résections partielles de neuroblastome par rapport à 19% pendant la résection totale brute de la tumeur dans leur revue de 78 patients. Le chirurgien doit alors obtenir un contrôle à la fois proximal et distal avant de mobiliser la tumeur. Lorsque l'enrobage de l'aorte ou des principales branches viscérales est rencontré, une incision thoraco-abdominale gauche s'avère avantageuse. Cette incision fournit non seulement une exposition adéquate, mais permet également un contrôle immédiat de l'aorte thoracique en cas de dommages accidentels de l'aorte abdominale pendant la dissection de la tumeur. [123]

Site de la tumeur	Facteurs de risques chirurgicaux
Abdomen	Tumeur englobant le tronc cœliaque/tumeur englobant l'artère mésentérique supérieur/tumeur englobant l'aorte /tumeur englobant la veine cave inférieure/tumeur enveloppant les vaisseaux iliaques ou hypogastriques/tumeur envahissant 1 ou 2 pédicules rénaux/tumeur infiltrant le pédicule portal/envahissement d'un rein ou d'un uretère/tumeur en sablier/tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique /infiltration musculaire/autres

Tableau 23 : Facteurs de risques chirurgicaux liés au site tumoral.[102]

Système	Complications
Vasculaire	Lacération artérielle ou veineuse : réparation primaire /Lacération artérielle : greffe /hypertension réno-vasculaire/ascite lymphatique.
Génito-urinaire	néphrectomie/infarctus rénal : occlusion ou thrombose artérielle ou veineuse /transsection ou fibrose urétérale/vessie neurogène/perforation de la vessie/infections des voies urinaires.
Gastro-intestinal	intussusception/diarrhée chronique/atonie gastrique/troubles de la motilité.

Tableau 24 : Les complications chirurgicales.[107]

VI.7.2 : Intérêt de la vidéo chirurgie :

-Les progrès récents en matière de chirurgie mini-invasive et endochirurgie ont permis d'utiliser ces techniques chez les nourrissons et les enfants. Ce qui entraîne une diminution du stress chirurgical et une amélioration de la morbidité postopératoire [124] [125] .Cependant, il n'existe que très peu de rapports sur la chirurgie mini-invasive pour les tumeurs malignes pédiatriques [126] ,[127]

-Par rapport à la laparotomie la chirurgie laparoscopique est généralement associée à une récupération rapide et à un caractère moins invasif. [128], [129]

-Les neuroblastomes localisés précoces détectés par un dépistage de masse, appartiennent au sous-groupe favorable et peuvent être facilement réséqués par laparoscopie [130], [131] ,. [132]

-T.Iwanaka avait constaté lors de son étude de cas de neuroblastome précoce que l'excision laparoscopique de la tumeur avait non seulement amélioré l'aspect esthétique mais avait également réduit le temps nécessaire pour commencer l'alimentation postopératoire. Par conséquent, ces patients avaient eu un séjour hospitalier plus court que ceux qui avaient subi une excision ouverte de la tumeur. Ainsi, même si l'excision laparoscopique de la tumeur présente certains avantages il avait recommandé qu'elle soit réalisée uniquement dans les cas de dépistage de masse dont le neuroblastome a été observé à long terme. Cependant, les patients dépistés en masse nécessitant une intervention chirurgicale précoce, l'excision ouverte devrait toujours être la procédure préférée.[133]

Cette même étude avait montré que la chirurgie laparoscopique incluant la biopsie et l'excision laparoscopiques du neuroblastome abdominal sont des procédures chirurgicales efficaces et efficientes et présente de bons résultats en termes de morbidité postopératoire pour les neuroblastomes de stade précoce ou avancé. [133]

-Des indications précises pour la chirurgie laparoscopique dans le diagnostic et le traitement des neuroblastomes abdominaux conduiront à un meilleur pronostic et une meilleure qualité de vie pour les enfants atteints de neuroblastome.[133]

Une autre étude récente avait conclu que la chirurgie laparoscopique était une procédure mini-invasive faisable pour la résection des neuroblastomes avec une possibilité d'obtenir des résultats favorables comparables à ceux de la laparotomie chez les patients IDRF-négatifs, même ceux considérés à haut risque.[134]

VI.7.3 : La chimiothérapie :

La chimiothérapie est un traitement généralement systémique cela veut dire que les médicaments circulent dans le sang afin d'atteindre et détruire les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps dont celles qui auraient pu se dégager de la tumeur primaire, [135]ou bien empêcher leur multiplication [136]. Plusieurs médicaments de chimiothérapie existent, souvent associés entre eux afin d'augmenter l'efficacité du traitement [136], ils sont administrés fréquemment par voie injectable(injection intraveineuse),moins souvent par voie orale (per os). [137] Parfois on a recours à un dispositif particulier appelé cathéter veineux central permettant une administration des médicaments de façon sécuritaire, ce cathéter est mis en place habituellement au cours d'une chirurgie au début de la chimiothérapie et il est laissé en place jusqu'à la fin du traitement.[135]

Les agents utilisés en chimiothérapie entraînent une destruction des cellules cancéreuses, mais ils peuvent causer également des dommages au niveau des cellules saines ce qui va être responsable d'effets secondaires souvent difficile à gérer. [138]

Le neuroblastome est une tumeur chimiosensible de ce fait la chimiothérapie assure un rôle important dans son traitement elle permettra alors : [135]

- La destruction des cellules cancéreuses du corps.
- La réduction de la taille tumorale avant la chirurgie et le changement de sa consistance (chimiothérapie néoadjuvante) permettant ainsi de faciliter l'exérèse complète pour les tumeurs non extirpables d'emblée.
- La destruction des cellules cancéreuses qui restent après une chirurgie (résidu tumoral) ainsi que la diminution du risque de récurrence (chimiothérapie adjuvante).
- La réalisation d'un traitement préventif ou curatif en cas de métastases.
- Le soulagement de la douleur et le contrôle des symptômes d'un neuroblastome de stade avancé (chimiothérapie palliative).
- le traitement d'une éventuelle compression de la moelle épinière qui constitue une urgence qui peut survenir en présence d'un neuroblastome.

La majorité des patients atteints de neuroblastome à risque intermédiaire ou haut ainsi que certains cas touchés par un neuroblastome à faible risque atteignant les organes vitaux recevront de la chimiothérapie.[135]

Finalement la chimiothérapie sert à : [139]

- Prévenir les rechutes =
 - ✚ En cas de métastases à distance (stades IV)
 - ✚ En cas d'agressivité clinique (stades IVs)
 - ✚ En cas biologie défavorable (N-MYC)
 - ✚ En cas d'enfant plus âgé
- Faciliter la chirurgie en diminuant le volume tumoral

La chimiothérapie initiale joue un rôle capital dans la stratégie thérapeutique du neuroblastome [28], cette chimiothérapie néoadjuvante va faciliter l'exérèse macroscopique complète et également limiter les complications et améliorer ainsi le pronostic [140], elle concerne tous les cas atteints d'un neuroblastome métastatique ou localisé inextirpable. A doses conventionnelles, elle va permettre d'améliorer les formes localisées ainsi que les formes avec métastases. Les drogues ayant prouvées leur efficacité sont : la vincristine, la cyclophosphamide, l'ifosfamide, le cisplatine, le carboplatine, la doxorubicine et les épipodophyllotoxines (étoposide et téniposide). La plupart des protocoles de chimiothérapie utilisés à travers le monde associent ces substances et consistent en l'administration toutes les trois semaines d'une combinaison de deux ou trois de ces substances. [141]

-Les principales combinaisons utilisées à l'heure actuelle sont : [141]

- ✓ CO=cyclophosphamide et vincristine.
- ✓ CADO=cyclophosphamide(Endoxan) + doxorubicine (adriamycine) + étoposide(VP16).
- ✓ VP16-Carbo=étoposide+carboplatine.
- ✓ VP16-Cis =étoposide +cisplatine.

-L'alternance des drogues utilisées en chimiothérapie pourrait éviter la survenue de résistance tumorale aux drogues.[142]

-Une étude portant sur des patients atteints d'un neuroblastome à risque intermédiaire (y compris des nourrissons atteints d'une maladie locorégionale ou métastatique et des enfants âgés de plus d'un an présentant des tumeurs de stade 3) avait conclu que la survie globale à 3 ans était de $96\pm 1\%$ obtenue avec une réduction substantielle de la thérapie cytotoxique. Parmi les patients dont la tumeur présentait des caractéristiques biologiques favorables, les estimations de survie globale dans les cohortes présentant une maladie de stade INSS 4S, 4 et 3 étaient respectivement de 92 %, 93 % et 100 %. Parmi les enfants dont les caractéristiques biologiques étaient défavorables, l'estimation de la survie globale était de 93 %, ce résultat a été obtenu avec 9 mois de chimiothérapie (10 cycles) composée de cisplatine, doxorubicine, étoposide et cyclophosphamide. [143]

-Pour les enfants du groupe à haut risque, des combinaisons de médicaments plus importantes sont utilisées, ils sont administrés à des doses plus élevées, ce qui peut être suivi d'une greffe de cellules souches. [144]

-Une chimiothérapie de type alternance de cures CADO et VP16-Carbo ou VP16-Cis va permettre aux patients atteints d'une tumeur inopérable au moment du diagnostic et sans amplification de l'oncogène N-MYC d'avoir un pronostic qui se rapproche de celui des patients avec une tumeur opérable [145] et donc ces cas s'en sortent aussi bien que ceux qui subissent une chirurgie primaire..Par ailleurs, une amélioration des résultats a été perçue chez les patients après une chimiothérapie primaire comprenant de la carboplatine et de l'étoposide avec un taux de survie de 90 %. [146]

-Selon l'étude menée par Rubie.H, la chimiothérapie à faible dose s'avère efficace chez environ la moitié des nourrissons présentant un NBL non résécable et sans amplification N-MYC permettant ainsi une résection chirurgicale sûre et prévenant les effets secondaires tardifs à long terme. [146]

-Les patients ayant une tumeur avec amplification N-MYC, nécessitent une intensification du traitement, une chimiothérapie à haute dose ainsi qu'une irradiation locale afin d'obtenir meilleur contrôle de la maladie.[147]

-Dans le cas des tumeurs métastatiques, la chirurgie est effectuée secondairement, après la régression des métastases par la chimiothérapie d'induction.[141]

-Une étude avait démontré que le régime d'induction rapide (cisplatine [C], vincristine [O], carboplatine [J], étoposide [E] et cyclophosphamide [C], connu sous le nom de COJEC) augmente l'intensité de la dose dans le traitement des patients atteints de neuroblastome à haut risque [148] . Bien que la survie sans événement et la survie globale semblent être meilleure avec le régime rapide qu'avec le régime standard (vincristine [O], cisplatine [P], étoposide [E] et cyclophosphamide [C], c'est-à-dire OPECen alternance avec vincristine [O],

carboplatine [J], étoposide [E] et cyclophosphamide [C], c'est-à-dire OJEC).

[148] Seule la survie sans événement à 5 ans était significative. De plus, le régime rapide produit une réponse rapide chez les patients atteints d'un neuroblastome à haut risque et permet une myéloablation beaucoup plus tôt, ce qui pourrait améliorer la survie à long terme. [148]

-Au cours de la dernière décennie, la chimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de moelle osseuse a été largement utilisée comme traitement de consolidation dans le NBL de stade 4. Une étude randomisée avait démontré qu'elle améliorait significativement le pronostic des patients atteints de NB âgés de plus d'un an. En revanche, la plupart des patients atteints de NBL de stade 4 de moins d'un an et de NBL de stade 4S sont généralement guéris avec un traitement minimal. La survie sans événement à 5 ans des nourrissons atteints de neuroblastome de stade 4 ou 4S traités par chimiothérapie conventionnelle varie entre 60 et 85% selon les séries publiées. [149]

- ✓ Le cyclophosphamide CPM (Endoxan) est un agent alkylant actif par voie orale, bien qu'il présente une certaine sélectivité tumorale, il possède également un large spectre de toxicités [150] dont des lésions de la vessie (cystite hémorragique), une leucopénie persistante, toxicité hématologique et une toxicité génito-urinaire. [151]
- ✓ Le carboplatine et le cisplatine sont des sels de platine qui appartiennent à la famille des agents alkylants de l'ADN, ils se fixent sur la molécule d'ADN induisant alors des liaisons alkyles responsables de la formation des ponts inter-brins ou intra-brins puis une inhibition de la réplication de l'ADN aboutissant ainsi à la mort cellulaire préférentielle des cellules cancéreuses. [152]. Le carboplatine entraîne

des effets hématologiques dont une thrombocytopénie, granulocytopénie (neutropénie) et anémie fréquentes et sévères [153], des effets rénaux (moindre que le cisplatine) et neurologiques rares. Le cisplatine (CDDP) a été associé à divers effets secondaires toxiques, notamment des nausées, une néphrotoxicité, une ototoxicité, une cardiotoxicité, une hépatotoxicité et une neurotoxicité. [154]

- ✓ L'étoposide (VP16) est un dérivé de la podophyllotoxine qui inhibe l'ADN topoisomérase II, entraînant des ruptures de brins d'ADN et l'induction de la mort cellulaire cytotoxique et apoptotique [155], sa toxicité est principalement hématologique [156]
- ✓ La vincristine est un vinca-alcaloïde (un alcaloïde naturel) qui entraîne l'apoptose cellulaire. Elle est principalement utilisée dans le traitement des leucémies, des lymphomes, des neuroblastomes et des sarcomes. La toxicité pulmonaire a été bien décrite lorsque la vincristine est utilisée en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques. Chez l'homme, la toxicité de la vincristine est une neuropathie périphérique, la vincristine interrompt la fonction microtubulaire, ce qui entraîne une incapacité à maintenir l'intégrité de la membrane axonale. [157]

VI.7.4 : La radiothérapie :

L'utilisation de la radiothérapie a diminué au fil du temps dans la plupart des catégories de cancers pédiatriques. Il y a plusieurs décennies la radiothérapie était largement utilisée chez les patients atteints de neuroblastome, jusqu'à ce que des toxicités tardives soient constatées. L'utilisation de la radiothérapie pour les neuroblastomes est passée de 60 % en 1973-1976 à 25 % en 2005-2008. [158]

La radiothérapie utilise des rayons ou des particules à haute énergie afin de détruire les cellules cancéreuses. Il s'agit parfois d'une partie nécessaire du traitement. La plupart des enfants atteints de neuroblastome n'auront pas besoin de radiothérapie. [159]

La radiothérapie est souvent utilisée chez les enfants atteints de neuroblastome à haut risque après une greffe de cellules souches, elle peut être utilisée également pour les patients atteints d'un neuroblastome à risque faible ou intermédiaire uniquement si l'enfant présente des symptômes mettant sa vie en danger avec un besoin d'un traitement d'urgence pour réduire la tumeur. [159]

Deux types de radiothérapie peuvent être utilisés pour traiter les enfants atteints de neuroblastome : [159]

- ✓ La radiothérapie externe
- ✓ Radiothérapie à base de radio-isotopes

VI.7.4.a : La radiothérapie externe :

La radiothérapie externe consiste à diriger des rayonnements ionisants (à doses élevées 20 à 80 grays Gy) en fonction de la tumeur et l'organe cible à travers la peau et les tissus afin de détruire la tumeur tout en épargnant les cellules saines avoisinantes. [160]

Le neuroblastome est une tumeur radiosensible, néanmoins la place de la radiothérapie dans le traitement des formes localisées reste à définir. [141]

Ce type de traitement peut être utilisé dans : [159]

-  Le traitement du neuroblastome à haut risque ou récidivant.

- ✚ La destruction des cellules cancéreuses restantes après une chirurgie ou de la chimiothérapie et réduction du risque de récurrence (traitement adjuvant).
- ✚ Le traitement des tumeurs volumineuses responsable des problèmes graves comme des difficultés respiratoires ou la compression de la moelle épinière et qui ne répondent pas rapidement à la chimiothérapie.
- ✚ Le soulagement de la douleur ou la maîtrise des symptômes d'un neuroblastome de stade avancé (traitement palliatif).
- ✚ Dans le cadre du régime de traitement après une greffe de cellules souches chez les patients atteints d'un neuroblastome à haut risque, pour détruire les cellules de neuroblastome qui restent.

- Les anciennes études montrent un apport de la radiothérapie dans le contrôle local de la maladie. Cependant, ces mêmes études ne prennent pas en considération les caractéristiques moléculaires des tumeurs et les traitements systémiques sont différents de ceux actuellement utilisés. [161], [162]

-D'autres études n'ont pas pu montrer un bénéfice lié à la radiothérapie dans la survie sans événement. À l'heure actuelle il n'existe pas d'essai randomisé ayant étudié de manière directe le rôle de la radiothérapie dans le contrôle local de la tumeur. [163]

- K .Matthay et Al avaient rapportés pour le COG (children's oncology group) les résultats d'études effectuées entre 1991 et 1996 ,analysant 228 patients atteint par le neuroblastome de stade 3 (classification Evans) selon les facteurs pronostics : âge, amplification de l'oncogène N-MYC, classification

histopronostique de Shimada, taux sérique de ferritine [163] concluant que la radiothérapie n'améliorait pas la survie sans événement lorsqu'elle est administrée à des patients présentant une maladie résiduelle qu'ils aient une biologie favorable ou défavorable, les patients âgés de 1 an ou plus et présentant une biologie défavorable avaient des taux de survie sans récurrence de 67 % contre 59 % avec ou sans radiothérapie, alors que ceux de moins d'un an ou d'un an ou plus avec une biologie favorable avaient des taux de survie sans récurrence de 93 % contre 98 % avec ou sans radiation locale [163] . Par ailleurs, dans les stratégies thérapeutiques suivantes la radiothérapie n'a plus de place pour les tumeurs de pronostic favorable.

Selon une étude menée en 2006 la radiothérapie externe de la maladie résiduelle active est apparue efficace dans le traitement intensif du neuroblastome de stade 4, elle semble compenser l'inconvénient d'une réponse incomplète à la chimiothérapie d'induction, cette même étude avait conclu la nécessité de confirmer par un essai prospectif randomisé ces résultats rétrospectifs. [164]

Une étude récente avait déduit que la radiothérapie au lit de la tumeur après la résection chirurgicale contribuait significativement au contrôle local et à la prévention de la rechute locale dans les neuroblastomes à haut risque, et que la radiothérapie palliative pour les neuroblastomes métastatiques était également efficace et sûre. Les effets secondaires chez les patients atteints de neuroblastome et traités par radiothérapie étaient multiples dont le retard de croissance et de développement, l'hypothyroïdie, le dysfonctionnement gastro-intestinal, les troubles neurocognitifs, les anomalies pulmonaires et cardiaques, l'infertilité et les cancers secondaires. La dose et le mode optimaux pour les patients atteints de neuroblastomes à haut risque sont encore en cours d'exploration. [158]

VI.7.4.b : La radiothérapie à base de radio-isotopes :

Le traitement basé sur les radio-isotopes est une manière d'administrer la radiothérapie interne. Le traitement radio-isotopique circule dans le sang pour d'atteindre les cellules cancéreuses dans tout le corps (radiothérapie systémique), ce traitement peut être utilisé dans le cadre d'un essai clinique afin de traiter le neuroblastome haut risque ou le neuroblastome haut risque récidivant [165], il est administré par le biais d'une injection intraveineuse.

Ce traitement radio-isotopique utilise de la méta-iodo-benzyl-guanidine ou simplement la MIBG radioactive [165] (I-131) pour délivrer une radiothérapie ciblée [166], cette substance se fixe sur des récepteurs localisés au niveau des cellules du neuroblastome ce qui va permettre d'apporter directement la radiation aux cellules cancéreuses limitant ainsi ses effets sur les cellules saines.[165]

-La plupart des radiations de la thérapie MIBG restent dans la zone du neuroblastome de sorte que la plupart des enfants n'ont pas d'effets secondaires graves liés à ce traitement. [159]

-Cette thérapie détruit les tumeurs tout en épargnant les tissus normaux et sains, elle est actuellement utilisée pour traiter les neuroblastomes récidivants ou réfractaires et fait l'objet d'études en tant que traitement pour les patients à haut risque nouvellement diagnostiqués. [166]

-L'I-131 MIBG peut être utilisé pour traiter les neuroblastomes à haut risque. La thérapie par MIBG est généralement bien tolérée , plus efficace ,moins douloureuse et nécessite moins de temps d'hospitalisation que les autres options de traitement. [166]

- Une vaste étude a montré que 30 à 40 % des enfants atteints de neuroblastome en rechute répondent au traitement par MIBG, ce qui en fait l'un des agents les plus actifs pour la maladie en rechute. Bien qu'il ne guérisse pas le neuroblastome le MIBG I-131 permet aux patients de prendre le contrôle de leur maladie et offre la possibilité d'une stabilisation prolongée de la maladie. [166]

Selon l'étude [167] la 131I-MIBG à faible dose est un traitement efficace et relativement non toxique dans le traitement palliatif du neuroblastome, un soulagement rapide et reproductible de la douleur par 131I-MIBG a été obtenu chez la plupart des enfants. Le traitement par radiothérapie systémique sous forme de 131I-MIBG à faible dose était facile à réaliser et efficace dans les cas de neuroblastome disséminé, ce qui démontre que cette thérapie primaire peut être utilisée à des fins palliatives [167]. Cette thérapie permet aussi de stabiliser la progression tumorale durant un temps donné.[168]

-Néanmoins, une autre étude démontre que la thérapie à haute dose d'iode-131 MIBG pour les neuroblastomes avancés est associée à une toxicité hématologique dont la thrombocytopénie sévère constitue un résultat précoce et presque universel. [169]

-K. Matthay et al rapporte dans leur étude que la combinaison de radiothérapie ciblée à base de 131I-MIBG avec une chimiothérapie myélo

✚ La plupart des études recommandent que la dose médiane de radiothérapie sur le site primaire soit de 21,6 Gy (fourchette 21,0-30,6 Gy). Les sites métastatiques peuvent être irradiés en même temps que le site primaire [171] . La dose médiane de RT recommandée pour les sites métastatiques est de 21,6 Gy (fourchette 21,0-30,6 Gy) en 12 fractions. [172]

VI.7.5 : Place de l'immunothérapie :

En raison du besoin continu d'innover et d'améliorer les stratégies de traitement et de gestion du neuroblastome, les intérêts de la recherche en immunothérapie ont augmenté ces dernières années. [173]

L'efficacité de l'immunothérapie dans le traitement des cancers a été illustrée dans les tumeurs solides pédiatriques y compris le neuroblastome.[174]

L'immunothérapie repose sur le concept de modulation de la réponse immunitaire, d'où la nécessité d'un système immunitaire fonctionnel. Le principal inconvénient sous-jacent de tous les modes d'immunothérapie est que pour atteindre une efficacité maximale ils nécessitent tous un système immunitaire intact. [173]

Les approches immunoth

l'ablation de la tumeur par des toxines ou des radio-isotopes. Ces thérapies sont actuellement à l'étude mais la majorité des immunothérapies nécessitent une réponse immunitaire considérable pour être efficaces. Ceci est particulièrement important pour les patients qui ont déjà subi une chimiothérapie comme ce serait le cas pour la majorité des patients. [173]

L'immunothérapie pourrait servir d'alternative ou d'adjuvant sûr aux protocoles thérapeutiques actuels (complément à la chimiothérapie, à la chirurgie et à la radiothérapie) et aurait vraisemblablement moins d'effets délétères ce qui la rendrait plus favorable et mieux tolérée par les patients. [173]

Contrairement à la chimiothérapie et à la radiothérapie des thérapies qui sont toxiques pour les tissus normaux et anormaux, l'immunothérapie est prometteuse en tant que thérapie spécifique à la tumeur tout en laissant les autres cellules indemnes. [173]

-Un autre attribut de l'immunothérapie est qu'elle peut être utilisée comme traitement de première ligne ou même de deuxième ligne chez les patients qui ont eu une réponse défavorable aux régimes actuels et une récurrence tumorale. [173]

Bien qu'il reste encore beaucoup à découvrir sur les cibles immunothérapeutiques du neuroblastome elles sont dans leurs en

L'utilisation d'anticorps monoclonal anti GD2 peut avoir un bénéfice lors du contrôle de la maladie résiduelle seul [175] ou en association avec l'interleukine 2. [176]

Selon une étude la combinaison des cytokines IL-2 et GM-CSF avec l'anticorps anti-GD2 MoAb ch14.18 (Dinutuximab) a montré une amélioration significative des résultats dans les cas de neuroblastome à haut risque. [177]

Le dinutuximab est le premier et le seul médicament approuvé à ce jour pour le traitement du neuroblastome. [177]

L'unituxin (Dinutuximab) est indiqué pour le traitement du neuroblastome à haut risque chez les patients âgés de 12 mois à 17 ans qui ont précédemment reçu une chimiothérapie d'induction et obtenu au moins une réponse partielle, suivie d'un traitement myéloablatif et d'une autogreffe de cellules souches (ASCT). Il est administré en association avec le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), l'interleukine-2 (IL-2) et l'isotrétinoïne. [178]

- L'immunothérapie selon une étude récente représente une approche prometteuse dans le traitement du neuroblastome à haut risque, les anticorps monoc

VI.7.6 : Greffe des cellules souches hématopoïétique(Autogreffe) :

L'utilisation de la greffe de cellules souches autologues pour le neuroblastome à haut risque fait l'objet de recherches depuis plus de deux décennies. Plusieurs études précoces à un seul bras ou rétrospectives ont indiqué que la transplantation autologue pouvait améliorer la survie sans événement des patients atteints de neuroblastome à haut risque bien qu'aucune de ces études n'ait été randomisée. [181]

L'objectif de la transplantation est de détruire les cellules cancéreuses dans la moelle osseuse, le sang et d'autres parties de l'organisme et permettre aux cellules souches sanguines de remplacement de créer une moelle osseuse saine. [182]

Il existe deux types de transplantation de cellules souches en fonction de la source des cellules souches sanguines de remplacement : allogénique (ALLO) et autologue (AUTO). Les greffes auto sont le plus souvent utilisées pour les enfants atteints de neuroblastome à haut risque. [182]

Dans la plupart des transplantations de cellules souches le patient est traité par de fortes doses de chimiothérapie et/ou de radiothérapie afin de détruire le plus grand nombre possible de cellules cancéreuses. Cela détruit également le tissu de

Pour la majorité des enfants atteints de neuroblastome leurs propres cellules souches sont utilisées pour la greffe. Ces cellules souches sont recueillies au cours d'un processus appelé aphérèse [183] (qui englobe les échanges plasmatiques et la cytaphérèse) [184] .

Les approches thérapeutiques du neuroblastome à haut risque comprennent un traitement d'induction intensif, une consolidation avec une chimiothérapie à haute dose et une greffe de cellules souches autologues ainsi que l'isotrétinoïne comme traitement d'entretien. [185]

Plusieurs études récentes comparant la chimiothérapie à forte dose avec sauvetage par cellules souches à la chimiothérapie d'entretien ont montré une amélioration de la survie sans événement grâce à cette modalité, bien que les résultats restent relativement faibles. [186], [187]

-L'intensification du traitement de consolidation, par le biais d'une autogreffe de cellules souches en tandem a été facilitée par la possibilité de collecter suffisamment de cellules souches hématopoïétiques du sang périphérique, et les premières études

L'acide tout -trans rétinolique (ATTR) et l'acide 13 cis rétinolique 13-cis (13-cis-RA) sont les rétinoïdes les plus fréquemment utilisés en oncologie pédiatrique, notamment dans le traitement du neuroblastome à haut risque. [191] [192]

L'acide rétinolique (AR) est l'un des plus puissants inducteurs de différenciation du neuroblastome humain in vitro. Selon les données d'une étude le traitement des lignées cellulaires du neuroblastome humains amplifiés ou non amplifié avec l'acide rétinolique a provoqué une diminution marquée de l'expression de l'ARN du N-MYC et l'arrêt de la prolifération cellulaire. [190]

Le traitement par l'acide 13-cis-rétinolique (isotrétinoïne) chez les enfants atteints de neuroblastome à haut risque réduit le risque de récurrence du cancer après une chimiothérapie à forte dose et une greffe de cellules souches.[193]

Le traitement post-consolidation avec l'acide 13-cis rétinolique pulsé à haute dose a amélioré la survie sans récurrence des patients atteints de neuroblastome à haut risque. Cependant, il y a encore de nombreux patients atteints de neuroblastome à haut risque qui ont tumeurs qui ne répondent pas à l'acide 13-cis rétinolique même lorsque ce dernier est utilisé dans un état de réponse complète à un traitement antérieur. [190]

La plupart des médecins recommandent de prendre de l'acide 13-cis-rétinolique pendant six mois après la greffe, ce médicament est pris sous forme de capsule deux fois par jour pendant deux semaines, suivies de deux semaines d'arrêt. [193]

Le fenrétinide entraîne une apoptose au niveau des lignées tumorales supérieures à celle induite par les autres rétinoïdes. Par ailleurs, son rôle dans le traitement des neuroblastomes reste à déterminer. [194]

Bien que l'administration de rétinoïdes représente une part importante du traitement des enfants souffrant de neuroblastome à haut risque environ 50 % de ces patients ne répondent pas à cette thérapie ou développent une résistance aux rétinoïdes pendant le traitement. [195]

VI.7.8 : Rôle des traitements palliatifs :

Parce qu'une grande proportion d'enfants atteints de neuroblastome finisse par développer une maladie métastatique le contrôle des métastases et la palliation des symptômes dus à la propagation à distance de la maladie deviennent primordiaux. [196]

En dehors d'une chimiothérapie efficace qui reste le meilleur traitement des douleurs, d'autres moyens thérapeutiques sont existants et combinables : la corticothérapie, la radiothérapie, les antalgiques.

La corticothérapie avec des doses modérées (1 à 1,5 mg/kg/jour) permet l'amélioration de l'état général et le soulagement temporaire les douleurs.

Il a été démontré que la radiothérapie palliative réduit la taille de la tumeur, améliore le contrôle des symptômes et augmente la qualité de vie des patients atteints de maladies incurables ou métastatiques. [197]

Une étude montre que le traitement du neuroblastome métastatique par radiothérapie est efficace avec une grande proportion d'enfants présentant une régression de la tumeur et un soulagement symptomatique. De plus, les toxicités aiguës de la radiothérapie sont peu nombreuses et le risque de toxicités à long

terme est faible étant donné la létalité de la maladie [196]. La radiothérapie semble donc être une modalité acceptable pour le traitement du neuroblastome métastatique à l'exception peut-être de la maladie de stade IV-S, qui présente des taux de guérison élevés et dans laquelle la radiothérapie doit être utilisée avec précaution. Par ailleurs, pour les métastases des tissus mous et les métastases osseuses une dose plus élevée devrait être envisagée car elle semble conduire à une meilleure réponse. [196].

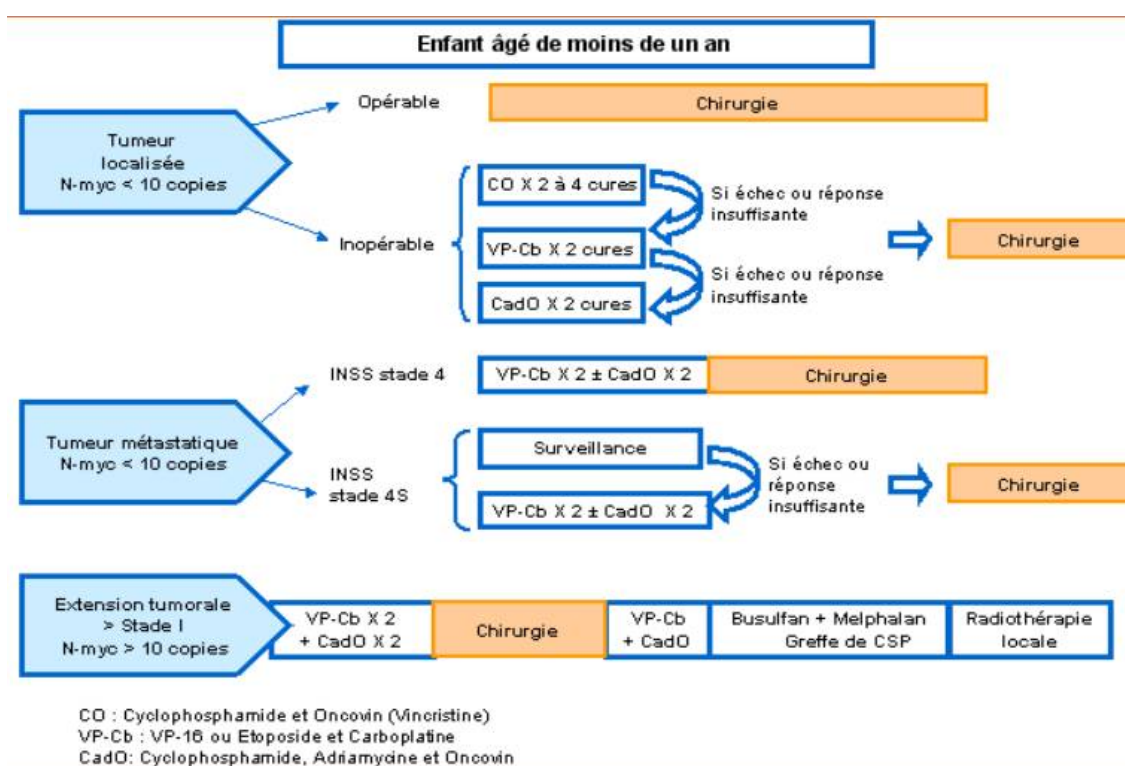


Figure 45: Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes chez les enfants < 1 an. [198]

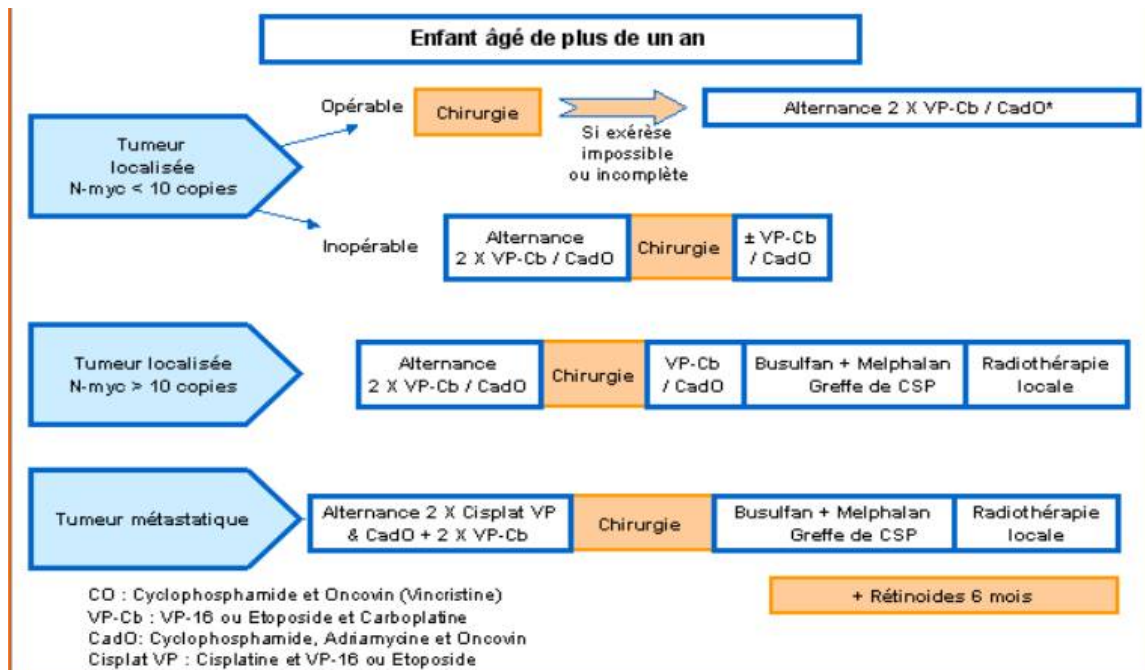


Figure 46 : Stratégies thérapeutiques des neuroblastomes chez les enfants >1 an.[198]

PEC selon le groupe de risque :

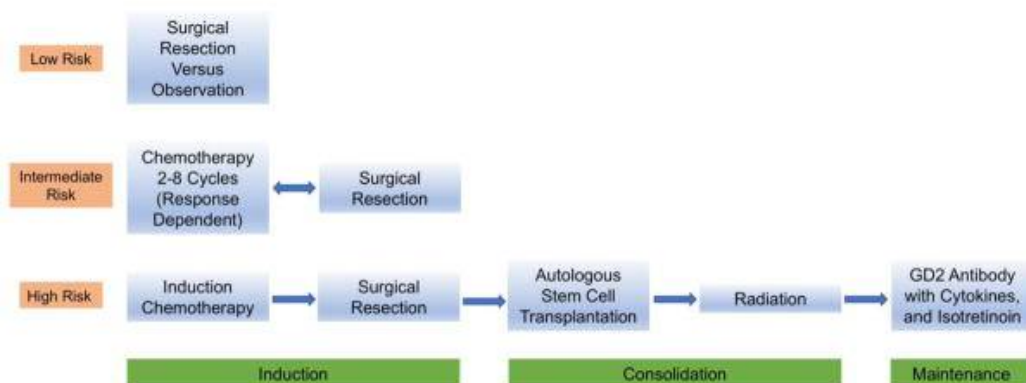


Figure 47: Un aperçu du traitement du neuroblastome selon la classification des risques.[199]

Risk Stratification	INSS Stage	Age	Biology
Low			
Group 1			
	1	Any	Any
	2A/2B (>50% resected)	Any	MYCN-NA, any histology/ploidy
	4S	<365 days	MYCN-NA, FH, DI>1
Intermediate			
Group 2			
	2A/2B (<50% resected or Bx only)	0–12 years	MYCN-NA, any histology/ploidy*
	3	<365 days	MYCN-NA, FH, DI>1*
	3	≥365 days - 12 years	MYCN-NA, FH*
	4S (symptomatic)	<365 days	MYCN-NA, FH, DI>1*
Group 3			
	3	<365 days	MYCN-NA, either UH or DI=1*
	4	<365 days	MYCN-NA, FH, DI>1*
	4S	<365 days	MYCN-NA, either UH or DI=1*; or unknown biology
Group 4			
	4	<365 days	MYCN-NA, either DI=1 or UH
	3	365 - <547 days	MYCN-NA, UH, any ploidy
	4	365 - <547 days	MYCN-NA, FH, DI>1
High			
	2A/2B, 3, 4, 4S	Any	MYCN-amplified, any histology/ploidy
	3	≥ 547 days	MYCN-NA, UH, any ploidy
	4	365 - >547 days	MYCN-NA, UH or DI=1
	4	> 547 days	Any

Tableau 25: classification du risque selon la COG. [200]

(NA=non amplifié, FH=histologie favorable, UH=histologie défavorable)

Les patients présentant **un faible risque** de maladie sont souvent pris en charge par une résection chirurgicale ou par l'observation seule des tumeurs susceptibles de régresser spontanément et qui ne provoquent pas de symptômes. Les patients à **risque intermédiaire** sont traités par chimiothérapie, le nombre de cycles dépend de leur réponse, ainsi que par résection chirurgicale de la tumeur primaire. Les maladies à **haut risque** nécessitent un traitement multimodal intensif, comprenant une chimiothérapie, une chirurgie, une myéloablation, une radiothérapie, une immunothérapie et une thérapie de différenciation. [199]

Le groupe à faible risque comprend le neuroblastome localisé (stade 1 ou 2) avec une biologie et histologie favorable ou les enfants avec un stade 4S associé à une biologie et histologie favorable. [28] Le pilier du traitement des patients L1/L2 à faible risque est la résection chirurgicale complète si possible sans laisser de résidu [199], une chimiothérapie à faible dose assure un excellent pronostic en cas de tumeurs localisées de faible risque inopérables d'emblée [146]. Pour les patients de stade MS asymptomatiques avec biologie et histologie favorable l'observation est également appropriée sans chirurgie ni chimiothérapie, étant donné l'excellente survie et la régression spontanée fréquente. Les exceptions sont les nourrissons dans les premiers mois de vie avec une hépatomégalie massive, qui nécessitent une chimiothérapie urgente pour éviter les conséquences potentiellement mortelles d'une déficience respiratoire ou d'un syndrome de compression abdominale. [146]

Le groupe à risque intermédiaire son traitement peut varier en fonction de la réponse individuelle au traitement. [199], une chimiothérapie modérément intensive est administrée dans un premier temps pour réduire la tumeur et faciliter son ablation par le chirurgien [97], le nombre total de cycles dépend de la capacité de la chimiothérapie à réduire la tumeur. Les produits utilisés comprennent généralement le carboplatine, le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'étoposide, par la suite une chirurgie peut alors être pratiquée pour enlever toute tumeur restante. [201]

-Le groupe à haut risque : la majorité des protocoles de traitement à haut risque utilisent une combinaison des procédures suivantes : [97]

- L'induction : L'objectif de cette phase mettre le cancer en rémission en le détruisant ou en l'éliminant autant que possible [201] (améliorer la résécabilité

chirurgicale par la réduction du volume de la tumeur primaire ainsi que toute tumeur métastatique [97]),le traitement commence généralement par une chimiothérapie, utilisant des régimes alternés de plusieurs médicaments (généralement cisplatine, étoposide, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et topotecan) administrés à des doses plus élevées que celles utilisées pour les autres groupes à risque ,une intervention chirurgicale est généralement pratiquée après l'induction pour tenter d'éliminer les tumeurs encore visibles. [201]

- La consolidation : Cette phase utilise un traitement plus intensif pour essayer de se débarrasser des cellules cancéreuses qui restent dans l'organisme. Une chimiothérapie à haute dose est administrée, suivie d'une ou deux greffes de cellules souches. Une immunothérapie est ensuite administrée, une radiothérapie est souvent administrée au site de la tumeur primaire après la greffe de cellules souches et à toute autre partie du corps qui pourrait présenter une maladie active, selon les résultats de la scintigraphie MIBG. [201]

- La maintenance : L'objectif de cette phase du traitement est d'essayer de réduire les risques de récurrence du cancer. [201], un rétinoïde l'acide 13-cis-rétinoïque (isotrétinoïne), est souvent administré pendant 6 mois après la fin des autres traitements, une immunothérapie à l'aide de l'anticorps monoclonal dinutuximab Anti GD2 (fortement exprimé à la surface des cellules du NBL [202]) et de cytokines d'activation immunitaire (GM-CSF et IL-2) est également souvent administrée. [201]

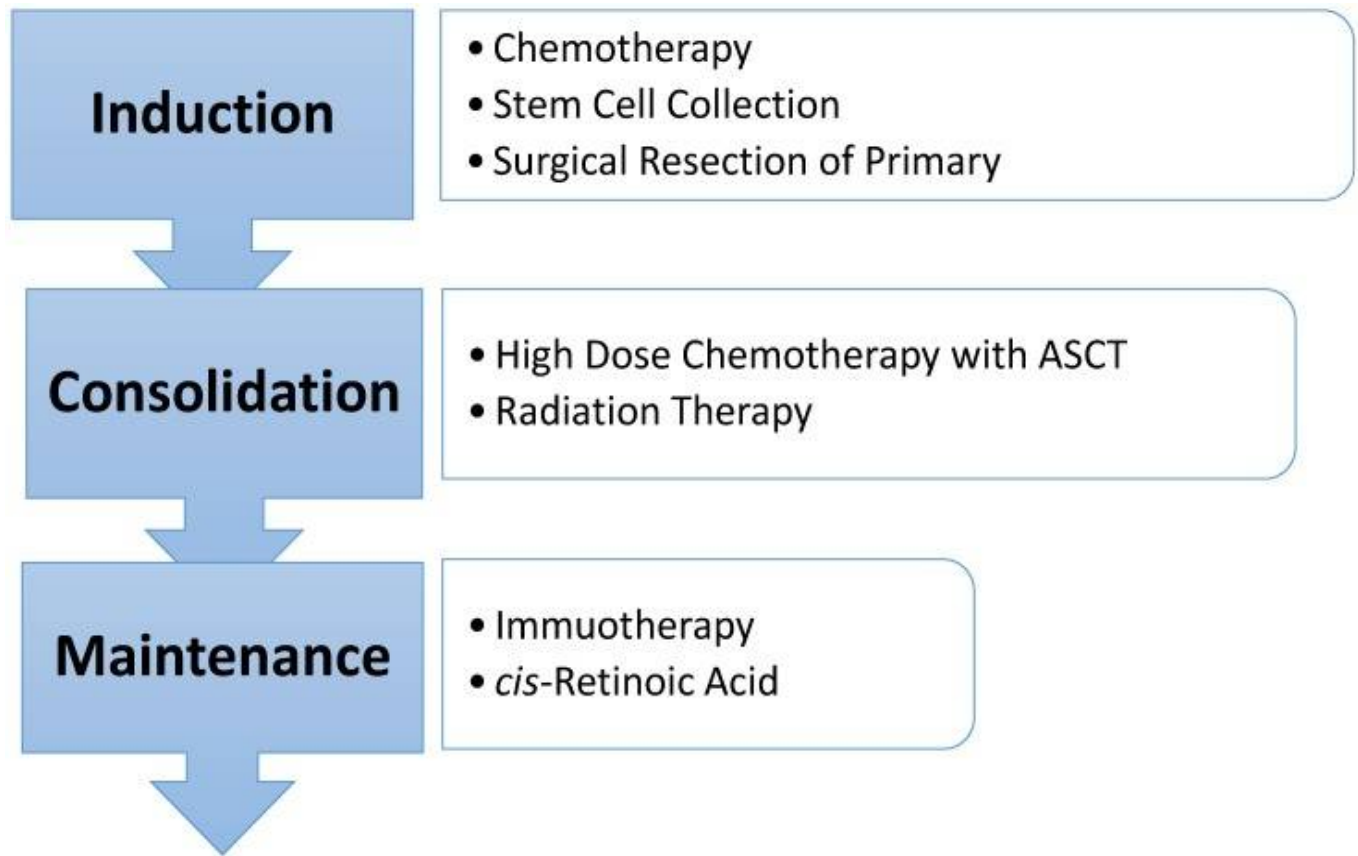


Figure 48 : récapitulatif du traitement du groupe à haut risque. [203]

(ASCT : autogreffe de cellules souches)

VI. 8 : Les perspectives thérapeutiques :

Le neuroblastome est la tumeur solide extracrânienne la plus fréquente chez l'enfant et 45% des patients présentent des tumeurs à haut risque qui sont presque toutes métastatiques (stade 4) au moment du diagnostic. [204] Les patients atteints de neuroblastome sont stratifiés en fonction des facteurs de présentation notamment l'âge, le stade et la localisation de la maladie, et les marqueurs moléculaires biologiques spécifiques de la tumeur y compris le statut N- MYC et la ploïdie. [204], [205] Le traitement est adapté par la suite selon que le patient présente un risque faible, intermédiaire ou élevé. [206] Par ailleurs, on note que le N-MYC joue un rôle dans la tumorigenèse de certaines tumeurs de neuroblastome à haut risque et son contrôle a de nombreuses implications dans le ciblage thérapeutique.[206]

Par rapport à d'autres tumeurs malignes adultes et pédiatriques le neuroblastome présente une hétérogénéité phénotypique remarquable allant d'une régression spontanée sans traitement à une maladie progressive implacable résistant à une thérapie multimodale intensive. [207]

Une meilleure compréhension des déterminants génétiques ou des biomarqueurs (permettant d'identifier les patients ayant le pronostic le plus défavorable <très haut risque>) de la réponse à des thérapies spécifiques facilitera à terme une approche plus personnalisée du traitement des patients atteints de neuroblastome nouvellement diagnostiqué ou en rechute. [208]

-Le pronostic global pour les personnes atteintes d'une maladie à haut risque ou en rechute reste médiocre malgré les thérapies standards englobant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie à haute dose suivie d'un

sauvetage par cellules souches. En outre, de nombreux patients qui survivent souffrent de complications liées à leur traitement. [206]

On note ainsi que l'identification de marqueurs plus spécifiques et sensibles s'avère primordiale afin de permettre une prise en charge plus précoce des patients à haut risque (diagnostiqués au stade métastatique) mais aussi élaborer de nouvelles thérapies pour les patients dont le diagnostic était tardif et pour lesquels aucun traitement efficace n'est proposé.

Finalement des stratégies de traitement plus efficaces sont nécessaires pour améliorer l'issue des patients atteints de neuroblastome à haut risque. Récemment, des agents antiangiogéniques ont montré des effets antitumoraux prometteurs dans un certain nombre d'essais précliniques [209], ces agents antiangiogéniques ciblent l'angiogenèse qui joue un rôle crucial dans la progression et les métastases des tumeurs solides malignes dans de nombreux types de cancer y compris le neuroblastome [209]. Ces nouvelles thérapies qui vont agir à un stade tardif du développement tumoral semblent intéressantes chez les patients au stade IV et peuvent constituer une des futures thérapies dans la prise en charge de ces cas.

VI.8.1 : l'angiogenèse :

Le neuroblastome est caractérisé par un large spectre de comportements cliniques, plusieurs études récentes impliquent l'angiogenèse dans la régulation de la croissance du neuroblastome, et les thérapies antiangiogéniques constituent une approche prometteuse dans le traitement du neuroblastome en raison du degré élevé de vascularisation de ces tumeurs. [210]

L'angiogenèse est un processus biologique par lequel de nouveaux capillaires sont formés à partir de vaisseaux préexistants [211]. Elle se produit dans des conditions physiologiques et pathologiques telles que les tumeurs où un point d'inflexion spécifique est le passage de la phase avasculaire à la phase vasculaire. [210]

L'angiogenèse tumorale dépend principalement de la libération par les cellules néoplasiques de facteurs de croissance spécifiques des cellules endothéliales capables de stimuler la croissance des vaisseaux sanguins de l'hôte. [210] Cette angiogenèse joue un rôle fondamental dans le processus néoplasique essentiel pour la progression locale et la propagation métastatique des tumeurs solides [212], [213]. Cependant, dans le cas du neuroblastome l'angiogenèse semble également jouer un rôle important dans la détermination du phénotype tumoral. [210]

Une étude avait constaté qu'une vascularisation élevée de la tumeur neuroblastique était corrélée à une amplification de N-MYC à un stade avancé de la maladie et à un mauvais résultat. Inversement, une excellente survie a été observée dans le sous-ensemble de patients dont les tumeurs avaient une faible densité vasculaire [214], [215] on note ainsi qu'une vascularisation élevée de la tumeur est corrélée à une mauvaise issue. [209]

VI.8.2 : Mécanismes de l'angiogenèse :

Au cours de l'embryogenèse la formation de nouveaux vaisseaux sanguins s'effectue selon deux processus=la vasculogenèse et l'angiogenèse. La vasculogenèse implique la différenciation de novo des cellules endothéliales à partir de précurseurs issus du mésoderme appelés angioblastes qui se regroupent et se réorganisent ensuite pour former des tubes capillaires [216] . Une fois que

le plexus vasculaire primaire est formé de nouveaux capillaires se forment par germination ou par scission (intussusception) à partir de capillaires préexistants dans les processus appelés respectivement angiogenèse de germination (sprouting) et de non-germination (non sprouting) [211]. Chez l'adulte, la croissance des tissus normaux et néoplasiques dépend également de l'angiogenèse. La thérapie anti-angiogénique un concept proposé pour la première fois par Judah Folkman, est une nouvelle stratégie anticancéreuse prometteuse. [217]

Le processus le plus décrit au cours du neuroblastome est le phénomène de sprouting ou simplement le bourgeonnement de micro vaisseaux à partir des capillaires préexistants influencés par des facteurs dits proangiogéniques comme le VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A), le bFGF (basic fibroblast growth factor)et l'angiopoïétine (Ang) [218],. [219]

Par ailleurs, divers facteurs favorisant l'angiogenèse in vivo existent tels que l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique), HGF (facteur de croissance des hépatocytes), GM-CSF (Granulocyte macrophage-colony stimulating factor), IL-8 (Interleukin-8), MMP (matrix metalloproteinases), voie de signalisation des neurotrophines etc. [220]

Des études récentes ont démontré la présence de progéniteurs endothéliaux qui circulent au niveau du sang périphérique des patients atteints par le neuroblastome.[221]

Selon les données d'une étude un sous-ensemble de tumeurs humaines de neuroblastome amplifiés par N-MYC contient des microvaisseaux endothéliaux formés par les cellules malignes elles-mêmes. [222] Ce qui apporte une véritable preuve de l'existence d'un phénomène supplémentaire de mimétisme vasculaire lors du processus d'angiogenèse.[222]

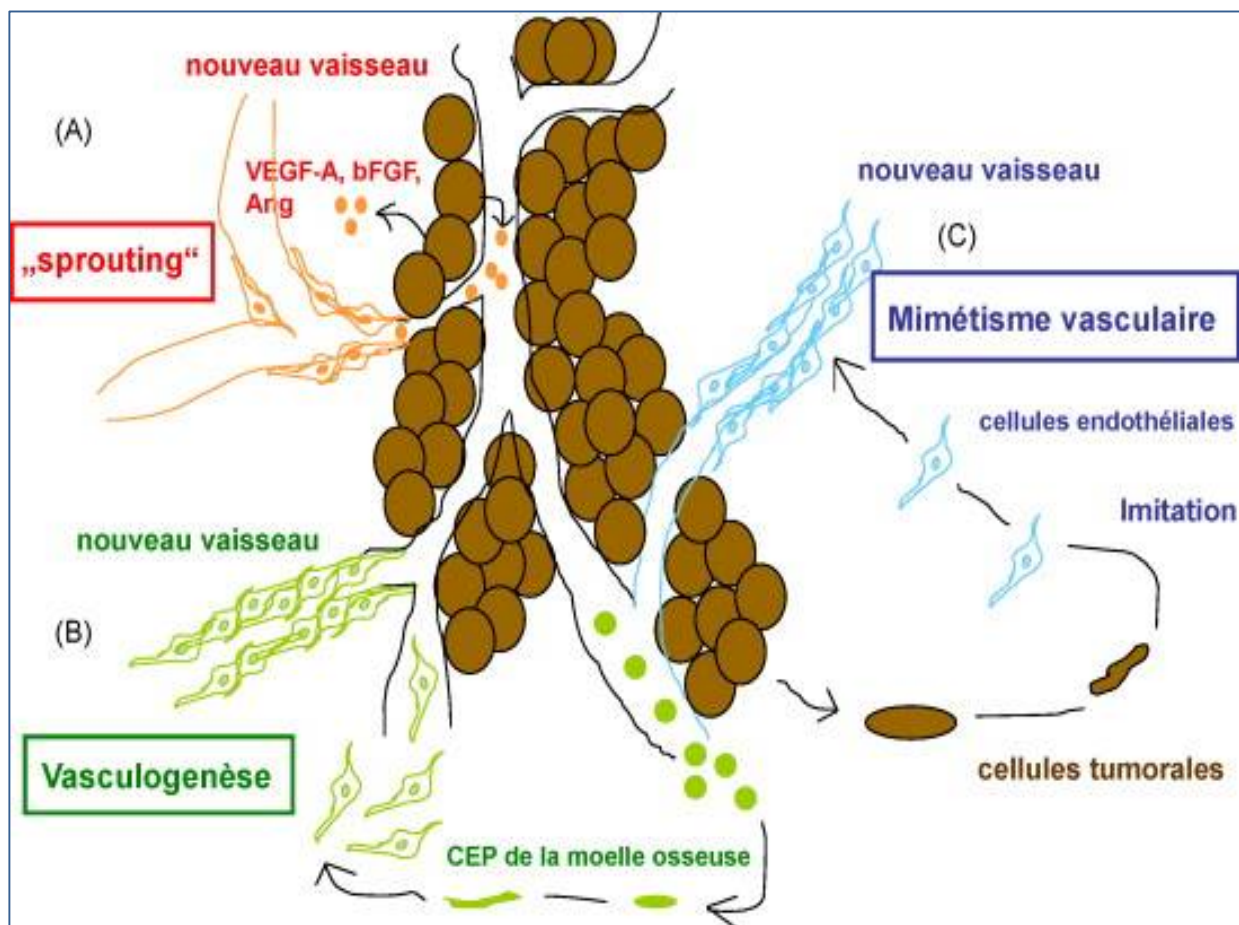


Figure 49: Schéma illustrant le mécanisme d'angiogenèse dans le neuroblastome.[223]

A. C'est le phénomène de Sprouting » ou simplement le bourgeonnement de nouveaux vaisseaux à partir des vaisseaux préexistants. [223]

B. Vasculogénèse par différenciation de progéniteurs endothéliaux circulants provenant de la moelle osseuse pénétrant dans la circulation et s'intégrant au niveau du néoendothélium tumoral.[223]

C. C'est le phénomène de mimétisme vasculaire qui résulte de la l'aptitude des cellules tumorales de neuroblastome à imiter les cellules de type endothéliales. [223]

VI.8.3 : Régulation du processus d'angiogenèse au cours du neuroblastome :

La plupart des cellules malignes sont fortement angiogènes en raison d'une production réduite d'inhibiteurs et d'une sécrétion accrue de stimulateurs ou facteurs proangiogéniques. Néanmoins, d'autres mécanismes semblent être impliqués dans la régulation du processus d'angiogenèse du neuroblastome :

VI.8.3.1 : L'oncogène N-MYC :

L'oncogène N-MYC habituellement amplifié dans le neuroblastome de stade avancé (haut risque) est corrélé à un index vasculaire augmenté et un mauvais pronostic [224].

La plupart des études n'ont pas pu retrouver une relation entre l'amplification de N-MYC et l'expression augmentée des facteurs proangiogéniques comme le VEGF (Vascular endothelial growth factor), bFGF(Basic fibroblast growth factor)et MMP(Matrix metalloproteinases) [225]. Néanmoins, certains essais supposent que MYCN pourrait avoir une influence sur l'angiogenèse du neuroblastome en annulant l'expression des facteurs inhibiteurs [225]. La biologie violente des neuroblastomes avec N-MYC amplifié semble associée à la répression de trois facteurs dits inhibiteurs de l'angiogenèse incluant l'activine A nouvellement identifié qui présente un réel effet négatif direct sur la croissance des cellules du neuroblastome, inhibe également la multiplication des cellules endothéliales et qui est exprimé à des taux augmentés dans les neuroblastomes différenciés et est associée à un bon pronostic. Des études in vitro ont décrit que N-MYC bloque l'activine A par le biais d'une répression de son promoteur. [225]

Une étude avait démontré que l'amplification de N-MYC dérègle les facteurs antiangiogéniques qui stimulent la malignité des tumeurs et que le N-MYC possède une activité pro-angiogénique qui lui confère des propriétés angiogéniques dans les neuroblastomes. [220]

Par ailleurs, l'amplification de N-MYC a été associée à une activité angiogénique accrue des tumeurs primaires de neuroblastome. [226]

VI.8.3.2 : Les cellules de Schwann :

Les tumeurs neuroblastiques se constituent de deux types de populations cellulaires principales en premier les cellules neuroblastiques/ganglionnaires et secondairement les cellules de Schwann. Par ailleurs, le ratio de ces types de cellules varie en fonction de la maturation tumorale [227] .Les tumeurs neuroblastiques immatures sont composées de cellules neuronales indifférenciées et d'une faible quantité de stroma Schwannien alors que les cellules plus grandes de type ganglionnaire avec un stroma schwannien abondant sont observés dans les tumeurs neuroblastiques en cours de maturation.[228]

Les neuroblastomes à faible risque ont la spécificité d'avoir une histologie favorable ou on peut fréquemment retrouver un stroma riche en cellules de Schwann quiescentes. [16]

L'impact favorable sur le pronostic de la présence d'un stroma schwannien a été souligné dans la classification de l'INPC.[227]

Des études avaient suggéré que les cellules de Schwann influencent la croissance des tumeurs neuroblastiques en sécrétant des molécules qui servent de facteurs antiprolifératifs et induisant une différenciation pour les cellules

neuronales [212] ,puis il a été démontré que ces mêmes cellules produisent des inhibiteurs de l'angiogenèse capables d'induire l'apoptose des cellules endothéliales. [229], [230] parmi lesquels l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase-2 (TIMP-2=tissue inhibitor of metalloproteinase) et le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF=Pigment epithelium-derived factor) [229], [230] et puis un autre inhibiteur angiogénique supplémentaire a été isolé dans le milieu conditionné des cellules de Schwann dans le milieu conditionné des cellules de Schwann, identifié comme une protéine sécrétée, acide et riche en cystéine (SPARC=Secreted protein acidic and rich in cysteine). [231]

L'existence des cellules de Schwann semble participer à la nature relativement peu vascularisée des neuroblastomes à faible risque [225].

VI.8.3.3 : L'hypoxie :

Une tumeur en développement est généralement confrontée à des problèmes d'absence d'oxygène ou simplement hypoxie. Ces régions hypoxiques facilitent une multiplication accélérée des cellules endothéliales et une angiogenèse intense. L'existence de zones hypoxiques au niveau de la tumeur est une des causes d'échec de la radiothérapie dans les tumeurs solides. [28]

Les situations d'hypoxie mènent à des mécanismes d'adaptation accélérés afin d'assurer la survie cellulaire. La première de ces réponses est représentée par l'activation du facteur de transcription HIF 1(hypoxia-inducible factor-1) dont un des gènes cibles est le facteur de croissance VEGF-A (Vascular endothelial growth factor A). [219]

Le processus d'angiogenèse est alors ajusté et stimulé par l'hypoxie. Le réseau vasculaire tumoral primaire devient activement insuffisant par rapport à la vitesse de progression tumorale ce qui va être responsable du développement de zones pauvres en oxygène [225]. Une étude avait démontré que l'hypoxie mène à une accélération de la sécrétion de VEGF-A au niveau des lignées cellulaires du neuroblastome et s'associait à une stimulation de la multiplication des cellules endothéliales.[219]

L'érythropoïétine (EPO) un facteur dont l'expression est régulée par l'hypoxie et HIF (hypoxia-inducible factor) assure un rôle important dans l'érythropoïèse en stimulant la multiplication des cellules endothéliales. Des études ont pu démontrer une surexpression de l'érythropoïétine au niveau des cellules neuroblastiques de phénotype neuronal uniquement [232]. Malgré que l'érythropoïétine ne semble pas modifier l'accroissement des cellules du neuroblastome in vitro, les tumeurs avec un taux augmenté d'expression de récepteur à l'érythropoïétine étaient corrélées de manière significative à une meilleure survie globale.[233]

VI.8.4 : Les différents traitements anti-angiogéniques du neuroblastome :

Le traitement anti-angiogénique peut normaliser efficacement la vascularisation de la tumeur et atténuer la croissance des vaisseaux pendant une période de temps appelée fenêtre de normalisation au cours de laquelle d'autres thérapies telles que la chimiothérapie et la radiothérapie deviennent plus efficaces. La thérapie anti-angiogénique peut également provoquer l'apoptose des cellules endothéliales entraînant une atténuation de la croissance tumorale. [234]

La croissance des vaisseaux nouvellement formés dans le micro-environnement tumoral peut être inhibée directement en ciblant les cellules endothéliales dans le système vasculaire en croissance ou indirectement en ciblant soit les cellules tumorales soit les autres cellules stromales associées à la tumeur. Par conséquent, les inhibiteurs de l'angiogenèse peuvent être classés en inhibiteurs directs et indirects. [235]

-Les inhibiteurs directs de l'angiogenèse tels que l'endostatine, angiostatine et autres ciblent les cellules endothéliales microvasculaires et les empêchent de répondre à divers stimuli proangiogéniques.[235]

Les inhibiteurs indirects de l'angiogenèse agissent soit en :

- ✓ Inhibant classiquement l'expression des facteurs angiogéniques comme par exemple le VEGF, bFGF.[235]
- ✓ Bloquant l'activité ou en neutralisant les protéines pro-angiogéniques dans la circulation. [236]
- ✓ Bloquant l'expression ou l'activation de leur récepteur sur les cellules endothéliales. [236]

La thérapie anti-angiogénique présente plusieurs avantages par rapport à la chimiothérapie, car elle ne vise pas à tuer directement les cellules mais à arrêter la formation des vaisseaux sanguins, un événement rare dans les tissus autres que la tumeur en croissance. Elle est donc bien tolérée par les patients et présente moins d'effets secondaires. [237] On peut alors citer:

- La normalisation des vaisseaux tumoraux après l'administration d'un traitement antiangiogénique facilitant ainsi l'accès à la tumeur par les agents de chimiothérapie.
- Une faible toxicité, elle vise principalement les cellules endothéliales des capillaires et ne provoque pas de suppression de la moelle osseuse. [238]
- Le développement d'une résistance aux médicaments est moins probable et n'a pas encore été observé expérimentalement, cela s'explique par le fait que les cellules cibles sont des cellules endothéliales normales non transformées, contrairement aux cellules tumorales qui sont génétiquement instables [238]
- Les tumeurs solides présentent des obstacles à l'administration des médicaments (par exemple une pression interstitielle élevée) et de nombreuses tumeurs résistent à la pénétration complète des médicaments anticancéreux [239]. Les cellules endothéliales sont par définition exposées à la circulation, contrairement à la plupart des cellules tumorales, l'administration de médicaments a des chances de réussir [238]
- Le ciblage des cellules endothéliales peut apporter un effet favorable sur le contrôle d'une éventuelle maladie résiduelle inaccessible à la chimiothérapie standard permettant alors une suppression des cellules résiduelles.

Bien que l'utilisation de médicaments anti-angiogéniques se soit avérée efficace pour inhiber la progression de la tumeur elle ne peut pas éradiquer la tumeur en tant que stratégie autonome. À cet égard la combinaison d'agents anti-angiogéniques et la chimiothérapie ou l'immunothérapie pourrait constituer un traitement efficace du cancer. [240]

VI.8.4.a : TNP-470 :

Le TNP-470 est un analogue synthétique de la fumagilline qui interfère avec l'angiogenèse en inhibant spécifiquement la prolifération et la migration des cellules endothéliales. Il s'agit d'un véritable inhibiteur irréversible de la MetAP2(methionine aminopeptidase-2) ,il s'est révélé actif en tant qu'agent unique dans une grande variété de modèles précliniques, y compris un modèle de xénogreffe de neuroblastome murin et humain, et il est actuellement évalué dans des essais cliniques de phase I et II. [241]

-Le TNP-470 inhibe efficacement la croissance et la tumorigénicité des xénogreffes de neuroblastomes lorsqu'il est administré en monothérapie. [241]

-Il peut être utilisé seul ou en amalgame avec un agent cytotoxique tel que le cisplatine, le paclitaxel ou le cyclophosphamide inhibant de manière significative l'angiogenèse tumorale. [220]

Il a été démontré que la gestion du TNP-470 favorise une diminution de la densité microvasculaire et de la croissance tumorale dans un modèle murin de xénogreffe de neuroblastome humain.[220]

Le TNP-470 pourrait constituer un traitement adjuvant pour les patients atteint par le neuroblastome de stade avancé (haut risque) administré soit entre les cycles du traitement d'induction, soit carrément à la fin du traitement cytotoxique en particulier en cas de situation de maladie résiduelle minimale.

VI.8.4.b : Thalidomide :

Il a été démontré que la thalidomide et ses analogues inhibent la prolifération des cellules endothéliales in vitro.[242]

Une étude avait démontré que la thalidomide possédait des propriétés anti-angiogéniques dans un modèle de xénogreffe de neuroblastome, bien que cela soit insuffisant pour supprimer la croissance tumorale, il est possible qu'une plus grande efficacité soit obtenue en combinant la thalidomide à d'autres agents anti-angiogéniques ou en testant des analogues plus puissants de la thalidomide dans le modèle de xénogreffe. [242]

Cette même étude suggère que les stratégies de traitement qui intègrent la thalidomide ou des analogues de la thalidomide peuvent être prometteuses comme des ajouts utiles à la thérapie du neuroblastome avancé. [242]

VI.8.4.c : L'endostatine :

L'endostatine est un fragment de collagène XVIII de 20 kDa qui influe sur l'apoptose et la quiescence des cellules endothéliales, ce qui limite la prolifération des cellules endothéliales, la croissance tumorale et l'angiogenèse tumorale. [220]

Il a été démontré que l'endostatine humaine recombinante (rh Endostatin) fonctionne comme un agent anti-angiogénique efficace et est efficace contre le modèle de xénogreffe de neuroblastome humain. [243] Par ailleurs, une étude avait conclu que l'administration continue de la rh Endostatine entraîne une régression tumorale plus importante que l'administration intermittente de l'agent dans le même modèle, cela indique que la rh Endostatine si elle est administrée de manière continue pourrait devenir un agent efficace pour traiter les patients atteints de neuroblastome dans l'avenir. [244] .Finalement, l'efficacité thérapeutique de l'endostatine dans un modèle murin était élevée en cas d'administration en perfusion continue ou en association à une stratégie immunomodulatrice. [244]

- La combinaison de l'endostatine et de la GFP (green fluorescent protein) a montré une réponse antitumorale et immunogène synergique, ce qui suggère que les stratégies anti-angiogéniques et immunothérapeutiques ont toutes deux permis de contrôler le neuroblastome. [245]

-Selon les résultats des études de phase I, il a été démontré que l'endostatine humaine est bien tolérée et aucune toxicité spécifique n'a été rapportée lorsqu'elle est injectée en bolus quotidien.

-Cependant, l'efficacité de l'endostatine en cas de cancer a été remise en question vu que les résultats qui ont été rapportés n'ont pas pu être reproduits par d'autres laboratoires.

VI.8.4.d : La thrombospondine

La TSP-1 une glycoprotéine adhésive liée à la matrice, est un puissant inhibiteur naturel de l'angiogenèse. Elle est capable de bloquer la migration des cellules endothéliales en réponse à une grande variété de stimuli angiogéniques, d'induire l'apoptose des cellules endothéliales. [246]

-La TSP-1 a été réduite au silence dans un sous-ensemble de tumeurs indifférenciées, de tumeurs de stade avancé et de lignées cellulaires de neuroblastome. [246]

-Cet inhibiteur est bien exprimé dans la plupart des neuroblastomes de stade localisé, à l'heure actuelle l'ABT-510 un peptide qui dérive de la TSP-1 a montré sa capacité d'inhiber la croissance de xénogreffes de neuroblastome effectués à partir de deux lignées amplifiant N -MYC.[246]

VI.8.4.e : Angiostatine :

L'angiostatine, un fragment de 38 kDa du plasminogène, contient les quatre premiers domaines kringle, elle permet d'inhiber spécifiquement la prolifération des cellules endothéliales ainsi que l'angiogenèse. [247] L'angiostatine représente alors un véritable inhibiteur de l'angiogenèse qui donne l'ordre sélectif à l'endothélium de devenir réfractaire aux stimuli angiogéniques. [248]

-L'angiostatine qui inhibe spécifiquement la prolifération endothéliale a induit une quiescence des métastases définie par un équilibre entre l'apoptose et la prolifération selon les données d'une étude.[248]

VI.8.4.f : Anticorps anti-VEGF-A, le bevacizumab (AvastinW) :

Le VEGF(vascular endothelial growth factor) est exprimé et sécrété par la majorité des lignées cellulaires du neuroblastomes et des tumeurs primaires. [245] ,ce VEGF peut contribuer à la vascularisation, à la croissance et à l'invasion de la tumeur. [224]

Le VEGF a été l'une des premières cytokines à contribuer à l'angiogenèse tumorale, et il reste l'un des facteurs les plus importants élaborés par les cellules tumorales pour favoriser la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Le VEGF recrute les cellules endothéliales et provoque leur prolifération aux sites de développement des vaisseaux sanguins. Le VEGF semble également soutenir les vaisseaux immatures nouvellement formés et contribue à la perméabilité vasculaire.[249]

Il contribue ainsi à la croissance des cellules endothéliales in vitro et à l'angiogenèse in vivo, ce qui entraîne un mauvais pronostic dans les neuroblastomes à haut risque. [245]

Par ailleurs, on note que le facteur angiogénique le plus puissant pour promouvoir la prolifération des cellules endothéliales est le VEGF-A.[245]

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire VEGF. [249]

En monothérapie, le bevacizumab a une efficacité limitée dans le traitement des tumeurs bien établies, mais en raison de son influence sur la vascularisation des tumeurs, le bevacizumab s'est avéré plus efficace lorsqu'il a été utilisé en association avec d'autres agents et il a amélioré les résultats des patients dans plusieurs essais cliniques lorsqu'il a été utilisé en association avec un traitement cytotoxique adjuvant. [249]

Selon les données d'une étude le VEGF produit par la tumeur contribue à la stimulation autocrine du NBL, et que l'inhibition de cette stimulation autocrine contribue à l'activité anticancéreuse du bevacizumab. De plus, si le bevacizumab inhibe effectivement un effet stimulateur autocrine du VEGF, alors le bevacizumab pourrait également supprimer la maladie minimale du NBL, ralentissant ainsi la progression de la tumeur. Comme application clinique potentielle, si une grande partie de la tumeur à haut risque a pu être enlevée par chirurgie et éradiquée par chimiothérapie et radiothérapie, un anticorps monoclonal contre le VEGF pourrait supprimer la maladie résiduelle prolongeant ainsi la survie. [249]

Bien que le VEGF soit indispensable à l'angiogenèse du neuroblastome, le traitement du modèle de xénogreffe de neuroblastome avec un anticorps anti-VEGF montre une diminution de la vascularisation et une régression seulement partielle de la tumeur, ce qui suggère que le blocage du VEGF n'est pas suffisant pour empêcher l'angiogenèse ou l'apoptose du neuroblastome et que de multiples facteurs angiogéniques sont nécessaires à la progression du neuroblastome.[250]

VI.8.4.g : Inhibiteurs des récepteurs au VEGF

-L'inhibition de l'activité kinase des VEGFR supprime la croissance tumorale en inhibant l'angiogenèse [252] Par ailleurs, les inhibiteurs des récepteurs à tyrosine kinase ont un potentiel en tant qu'option thérapeutique pour les neuroblastomes à haut risque. [253]

-Le SU5416 (Semaxanib) bloque l'activité tyrosine kinase du récepteur 2 du VEGF (VEGFR2) Flk-1/KDR inhibant ainsi la croissance de diverses tumeurs expérimentales [252], selon une étude le traitement avec SU5416 a réduit la croissance des tumeurs de neuroblastome de 65% sans toxicité apparente et il a également supprimé l'angiogenèse tumorale malgré une augmentation des taux plasmatiques de VEGF-A au cours du traitement [254] . Tandis que l'anticorps monoclonal de rat anti-souris DC101 bloque l'activité du VEGFR2 en bloquant son domaine extracellulaire. [255]

-L'utilisation des modèles expérimentaux de neuroblastome humain a permis de démontrer que le SU11657 réduit le taux de croissance tumorale et l'angiogenèse y compris dans les lignées cellulaires amplifiées par N-MYC à une dose bien tolérée, et selon cette même étude le SU11657 pourrait être un candidat pour la thé

-L'interaction synergique observée dans les combinaisons de faibles doses de sunitinib avec la chimiothérapie standard soutient ce traitement combiné pour éviter les effets secondaires. [253] Finalement, la double activité contre les cellules tumorales et la vascularisation tumorale associée fait du sunitinib un médicament très intéressant pour les essais cliniques chez les patients atteints de neuroblastome. [253]

-Le sorafenib est un inhibiteur multikinase qui a été récemment approuvé par la FDA pour le traitement du carcinome rénal. Roy et al ont montré que la croissance de deux lignées cellulaires de neuroblastomes est inhibée in vitro après traitement par le sorafenib. [257]

-L'usage du sorafenib chez des enfants atteints de neuroblastome réfractaire au traitement a permis selon une étude de mettre en évidence une activité antitumorale minimale, mais il pourrait être efficace chez les patients atteints d'un neuroblastome à un stade plus précoce. [258]

-Les résultats prometteurs observés dans les études précliniques menées par plusieurs groupes, ainsi que la faible toxicité observée dans les essais cliniques de phase précoce indiquent que le sorafenib pourrait avoir une utilité thérapeutique chez les enfants atteints de neuroblastome. [259]

Le fenretinide qui correspond à un rétinoïde synthétique exerce son activité antiangiogénique à la fois par un effet direct sur l'activité proliférative des cellules endothéliales et par un effet inhibiteur sur la sensibilité des cellules endothéliales aux stimuli prolifératifs médiés par les facteurs de croissance angiogéniques. [260]

Le fenretinide seul ou en association avec d'autres stratégies thérapeutiques pourrait offrir de nouvelles possibilités de traitement du neuroblastome. [260]

VI.8.4.i : La chimiothérapie métronomique

Le concept de thérapie métronomique utilise de faibles doses de médicaments chimiothérapeutiques, anti-angiogéniques et immunomodulateurs appliqués en continu. [261]

Une autre étude plus récente suppose que le traitement métronomique pourrait entraîner une stabilisation de la maladie (SD) et une amélioration significative de la qualité de vie des patients, par exemple par la diminution de la douleur grâce au traitement. [262]

VI.8.4.j : Les Inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) constituent une famille d'au moins 26 endopeptidases qui ont été associées à un certain nombre de tumeurs malignes invasives et métastatiques chez l'homme telles que le cancer de la prostate, du poumon, du sein et du côlon et qui interviennent à plusieurs niveaux de la progression tumorale.[263]

Le rôle de

-Une étude préclinique a montré que le Marimastat un inhibiteur de MMP réduisait l'invasion in vitro des cellules de neuroblastome.[266]

Ces inhibiteurs ont rarement été testés pour cibler les MMP dans le neuroblastome pédiatrique et devraient donc être explorés à l'avenir. [267]

VI.8.4.k : Les biphosphonates

Les métastases osseuses sont observées chez 56 % des patients atteints de neuroblastome et contribuent à la morbidité ainsi que la mortalité [268] et les bisphosphonates constituent le traitement standard des lésions ostéolytiques dues aux métastases osseuses [269]

VI.9 : Evolution

-À l'heure actuelle, les patients ayant un neuroblastome de bon pronostic guérissent grâce à l'utilisation de traitements moins agressifs, voire limités carrément à la chirurgie. Le pronostic des stades 4 chez les enfants de plus de 1 an pose toujours problème et reste souvent très inquiétant, certes des progrès notables ont été effectués au cours des dernières années mais dans les meilleures séries il n'existe pas plus de 50% d'enfants qui survivent à long terme.

❖ Les formes dites localisées :

-En cas de formes dites localisées le pronostic est principalement lié à l'âge ainsi que l'amplification de l'oncogène N-MYC, réellement les neuroblastomes du nourrisson âgé de moins d'un an sont caractérisés par un bon

❖ Les formes métastatiques :

A : Les enfants de plus d'un an :

-Le taux des remissions compl

✓ Les autres formes métastatiques

Les autres formes métastatiques ont un pronostic variable à cet âge selon les séries et également les présentations cliniques. La survie sans récurrence peut atteindre en principe 70% à 3 ans. Cependant, les formes métastatiques associées à une amplification N-MYC gardent un mauvais pronostic malgré l'utilisation de traitements intensifiés, avec une survie d'environ 30% à 3 ans. [275]

❖ **Evolution tardive :**

-La majorité des cas de rechutes chez les patients touchés par des neuroblastomes métastatiques apparaissent au cours des deux années qui suivent le diagnostic. Par ailleurs, de nombreuses publications rapportent des cas isolés de rechutes tardives [276], [277], [278]. Celles-ci ont survécu après un intervalle libre de 9,5 ans et 19 ans. Il n'existe pas de caractéristiques spécifiques pour les patients atteints de neuroblastome, ils peuvent être en rémission complète ou carrément garder un résidu tumoral avant la rechute. Ils peuvent être atteints d'une tumeur localisée ou métastatique. La survie sans récurrence au-delà de 5 ans est d'environ 88% chez les patients âgés de plus d'un an lors du diagnostic avec une maladie de stade 4, contre 98% pour les autres patients. La survenue d'une rechute avant cinq ans représente aussi un facteur de risque de rechute tardive en analyse multi variée. Dans une étude rétrospective Garaventa et al, ont rapporté les cas de 781 enfants avec neuroblastomes métastatiques chez qui les récurrences tumorales sont apparues. Le taux de survie globale à 10 ans était 14,4% après la rechute. La plupart des rechutes sont survenues de manière précoce (intervalle médian, 7,8 mois), mais 86 (24%) sont survenues tardivement (médiane de 28 mois). Les premières rechutes avaient une évolution défavorable plus rapide, avec environ 80% de la mortalité survenant dans les 2 ans, alors que la survie était plus élevée pour les rechutes tardives [279]

-Une surveillance prolongée est donc essentielle pour prendre en charge de manière convenable la rechute, même si le pronostic reste sombre.

❖ **Tumeur secondaire :**

-Les survivants aux cancers chez l'enfant risquent davantage d'être atteints d'un cancer secondaire. Les données actuelles laissent entendre que le risque de développement d'un cancer secondaire chez les survivants au cancer infantile est de 10 à 20% plus élevé que le risque d'être touché par un cancer pour une première fois au niveau de la population générale

-Les survivants au neuroblastome sont menacés d'avantage d'être atteints d'une leucémie, d'un cancer du sein et d'un cancer de la thyroïde. En cas de neuroblastome le standardized incidence ratio (SIR) est de l'ordre de 6,59 (intervalle de confiance à 95%) alors que l'incidence cumulative à 20 ans est estimée à 1,8%. Ce résultat a été obtenu à partir d'une population traitée durant la période allant entre 1970 et 1986.[280]

-Carole Rubino et al, ont analysé l'apparition d'une seconde tumeur chez 544 patients traités pour un neuroblastome et dont la survie était supérieure à 5 ans. L'âge médian lors du diagnostic était de 11 mois et près de ¾ des patients étaient âgés de moins de deux ans. Le suivi médian était de 15 ans, 30% des patients avaient un suivi supérieur à 20 ans, 9% étaient perdus au suivi et 6% étaient morts. Parmi ces patients douze (2%) ont développé un total de treize tumeurs malignes secondaires, alors que l'âge médian de survenue de second cancer était de 21 ans [281]. Les sites les plus courants étaient : carcinome thyroïdien, carcinome du sein, tumeur phalloïde du sein, glioblastome, ostéosarcome, sarcomes des tissus mous à localisation abdominale, leucémie aiguë myéloïde, leucémie aiguë lymphoïde. L'incidence cumulative était de 2,2% à 20 ans, 3,6% à 25 ans et 8,9% à 30 ans, le SIR était de 10,4. L'évaluation temporelle du risque mettait en évidence une réduction du SIR ainsi que du

Absolute Excess Risk (AER) au cas où la période du traitement était plus récente après stratification avec le recul depuis le diagnostic et l'âge atteint. Le risque relatif était de 4,3 si le patient était traité par une radiothérapie, tandis qu'il n'était pas élevé en cas de chimiothérapie seule. [281]

-Au final une association indépendante était aperçue entre le neuroblastome et la tumeur thyroïdienne, ce qui a été rapporté auparavant et qui évoquait l'existence d'un éventuel mécanisme commun entre la survenue des deux types de tumeurs.[281]

-Le développement de la radiothérapie interne vectorisée à la MIBG marquée à l'iode 131 date depuis la fin des années 80.Néanmoins,l'étude de Garaventa et al, analysant 119 enfants traités par ml-MIBG et également une chimiothérapie dans une période allant de 1984 jusqu'à 2001 a permis de mettre en évidence la survenue de tumeurs malignes secondaires chez cinq cas, plus particulièrement deux cas de leucémie myéloïde, un cas de schwannome malin, un cas de rhabdomyosarcome et un cas d'histiocytome malin [282]. La localisation secondaire est survenue entre 1 et 15 ans après le premier traitement par MIBG à l'iode131, le risque cumulé de développer une tumeur secondaire est de 20% dans les 15 ans qui suivent ce traitement.

- B. Kushner et al ont pu démontrer que les traitements récents constitués d'importantes doses d'agents alkylants et aussi d'inhibiteur de la Topoisomérase mènent à un risque élevé d'apparition de myélodysplasie ou leucémie, tandis que le neuroblastome n'est pas intrinsèquement lié à cette maladie.[283]

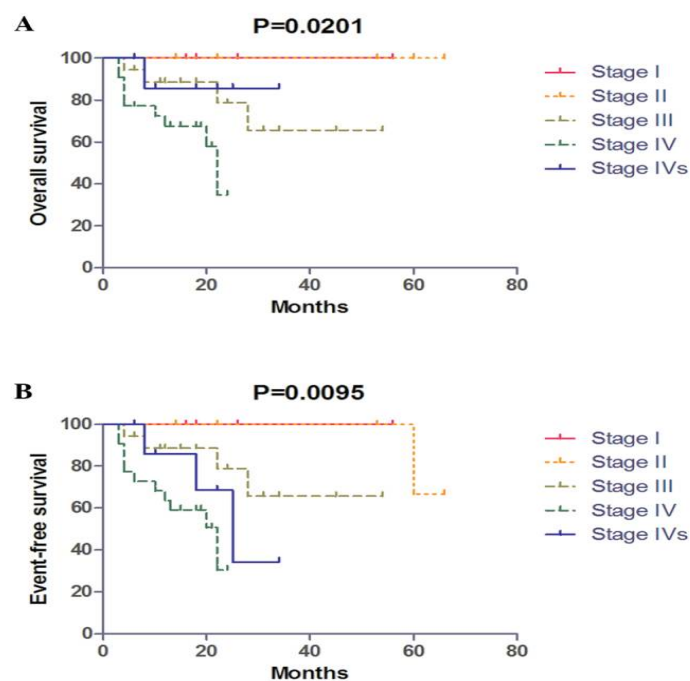


Figure 50: Courbes de Kaplan-Meier (A) de survie globale et (B) de survie sans événement chez les patients atteints de neuroblastome en fonction du stade tumoral [284]

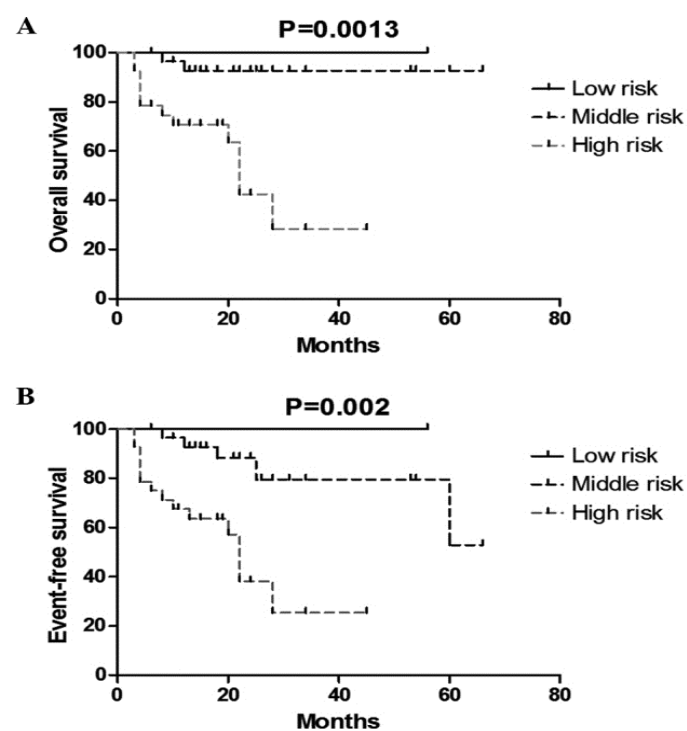


Figure 51: Courbes de Kaplan-Meier (A) de survie globale et (B) de survie sans événement des patients atteints de neuroblastome, par groupe de risque. [284]

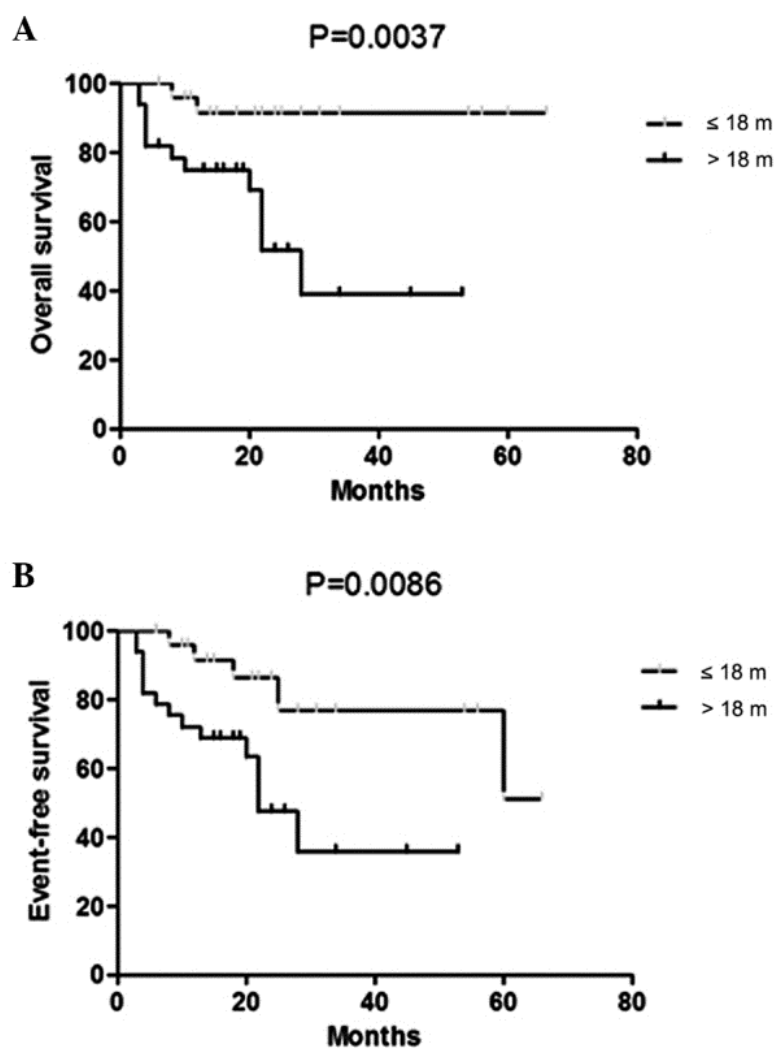


Figure 52: Kaplan-Meier (A) survie globale et (B) survie sans événement des patients atteints de neuroblastome en fonction de l'âge. [284]

VII. SUIVI POST-THERAPEUTIQUE

-Le risque de récurrence du neuroblastome est le plus élevé dans les deux ans, c'est pourquoi un suivi étroit est nécessaire pendant cette période. Plus le temps passe après la fin du traitement, plus le risque de récurrence du cancer diminue. Il est rare que des rechutes surviennent plus de 5 ans après le traitement. [285]

Compte tenu de la grande diversité des protocoles de traitement par stade, les survivants d'un neuroblastome sont exposés à une grande variété de morbidités liées au traitement ou "effets tardifs". Ces complications sont directement liées aux types de thérapies administrées ainsi qu'à des facteurs démographiques tels que l'âge au moment du traitement, le sexe et le bagage génétique. [286] Vu la complexité de ces patients l'idéal est de les suivre tout au long de leur vie dans le cadre d'un programme de suivi à long terme spécialisé. [286]

-Les survivants d'un neuroblastome sont confrontés selon une étude à des risques médicaux et psychosociaux tout au long de leur vie liée à leurs traitements anticancéreux antérieurs. Les complications les plus courantes dépistées lors de cette même étude comprennent des troubles de l'audition, du système endocrinien et des néoplasmes malins ultérieurs. [286]

-La surveillance systématique de ces effets tardifs potentiels permet de détecter, traiter et prévenir précocement la morbidité à long terme dans cette population, afin d'améliorer la quantité ainsi que la qualité de vie des survivants. [286]

Dans notre série de cas ces effets étaient tellement graves et ils avaient abouti au décès des patients. Par ailleurs, cette surveillance ne doit pas être essentiellement très rapprochée, vu qu'il semble inutile d'établir un diagnostic précoce de ré évolution ou carrément tumeur secondaire et il est nécessaire d'aider le patient à avoir une qualité de vie meilleure c'est pour cette raison qu'une bonne relation de confiance doit être instaurée entre le patient et l'équipe soignante.

En plus le suivi médical doit aussi permettre au patient d'être pris en charge de manière convenable au cas où la masse tumorale pose un problème local, comme dans le cas d'un désir de grossesse chez une jeune femme.

-Les visites de suivi pour le neuroblastome sont généralement prévues selon des auteurs tous les 2 à 6 mois pendant les premières années suivant le traitement moins souvent au cours des années suivantes. [285]

Le Children's Oncology Group a étudié les effets physiques et psychologiques auxquels sont confrontés les enfants survivants d'un cancer. Sur la base de ces études le Children's Oncology Group a élaboré des recommandations pour le suivi à long terme des survivants du cancer chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes. [287]

VIII.INTERET DU DIAGNOSTIC ANTENATAL

-La détection prénatale du neuroblastome a été décrite pour la première fois en 1983 par Fenart D et al. [288]

-Le neuroblastome est normalement diagnostiqué au cours du troisième trimestre et la localisation surrénalienne est l'origine la plus observée avec 90%. [289]

-Par ailleurs, des cas de métastases in utero ont été décrits. [290] Les sites les plus courants de métastases à distance sont le foie du fœtus, le placenta, les ganglions rétropéritonéaux, la région paraspinale, les os, la peau et le cordon ombilical. [290]

-Il peut être très difficile de différencier les neuroblastomes d'autres masses fœtales surrénales telles que la séquestration pulmonaire extralobaire, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la duplication rénale, l'urinome, le kyste de la duplication gastrique et le kyste splénique. [288]

-L'échographie peut être utilisée pour déterminer la taille, la localisation et les caractéristiques échographiques de la tumeur et pour détecter les métastases. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fœtale peut être un outil complémentaire pour confirmer la localisation anatomique et exclure une hémorragie surrénalienne et elle est utile pour la mise en scène et l'évaluation des métastases. [290]

-Toutefois, les progrès de la technologie échographique ont permis une détection précoce et combinés à l'IRM fœtale ils facilitent le diagnostic différentiel. [288]

-Comme le rapporte la littérature, le neuroblastome prénatal est difficile à diagnostiquer. Il a été décrit comme échogène ou hétérogène à l'échographie et parfois son aspect peut être purement kystique ou complexe. Lors de l'examen échographique, un neuroblastome doit être envisagé lorsqu'une masse suprarénale est observée. [290]

Conclusion

-Nous pouvons déduire que le neuroblastome de l'enfant est une tumeur qui se distingue par sa grande hétérogénéité clinique, génétique et pronostique. L'analyse histologique et le dosage des catécholamines représentent la pierre angulaire de la confirmation du diagnostic. L'imagerie joue un

-D'après notre étude nous avons pu déduire qu'une résection tumorale complète n'est pas toujours synonyme d'une survie meilleure, et donc la chirurgie doit être constamment soumise à une véritable évaluation bénéfice/risque.

Résumés

RESUME

Thèse : Le neuroblastome médian chez

ABSTRACT

Thesis: Median neuroblastoma

ملخص

Références bibliographiques

- [1] Costanzia, Romina. « Evolution de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des neuroblastomes métastatiques au cours des 25 dernières années. A propos de 55 cas traités au CHU de Nancy », s. d., 125.
- [2] Chevrier, Lucie. « Modulation de l'expression de MYCN et de SNAP-25 au cours de la différenciation induite par le neuropeptide VIP dans des lignées de neuroblastome humain », s. d., 227.
- [3] McCarville, M. Beth. « What MRI Can Tell Us about Neurogenic Tumors and Rhabdomyosarcoma ». *Pediatric Radiology* 46, n° 6 (mai 2016): 881-90. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3572-4>.
- [4] Matthay, K. K., H. N. Sather, R. C. Seeger, G. M. Haase, et G. D. Hammond. « Excellent Outcome of Stage II Neuroblastoma Is Independent of Residual Disease and Radiation Therapy ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 7, n° 2 (février 1989): 236-44. <https://doi.org/10.1200/JCO.1989.7.2.236>.
- [5] Munier-Bousseton, Fabienne. « THESE Pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI », s. d., 190.
- [6] Kiely, E. M. « The Surgical Challenge of Neuroblastoma ». *Journal of Pediatric Surgery* 29, n° 2 (février 1994): 128-33. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90307-7](https://doi.org/10.1016/0022-3468(94)90307-7).
- [7] « Virchow R. Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. In. Die Krankhaften Geschwulste. Vol 2. 1864-65 - Recherche Google ». Consulté le 23 février 2021. <https://www.google.com/search?q=Virchow+R.+Hyperplasie+der+Zirbel+und+der+Nebennieren.+In.+Die+Krankhaften+Geschwulste.+Vol+2.+1864-65&oq=Virchow+R.+Hyperplasie+der+Zirbel+und+der+Nebennieren.+In.+Die+Krankhaften+Geschwulste.+Vol+2.+1864-65&aqs=chrome..69i57.2300j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.

- [8] « Neuroblastoma and Related Tumors | SpringerLink ». Consulté le 23 février 2021. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-59745-510-7_7.
- [9] annales-paces-amiens.e-monsite.com/medias/files/annales-d-embryologie-thematique.pdf
- [10] Gammill, Laura S., et Marianne Bronner-Fraser. « Neural Crest Specification: Migrating into Genomics ». *Nature Reviews. Neuroscience* 4, n° 10 (octobre 2003): 795-805. <https://doi.org/10.1038/nrn1219>.
- [11] www.cancer.ca. « Qu'est-ce que le neuroblastome? - Société canadienne du cancer ». Consulté le 23 février 2021. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/neuroblastoma/?region=qc>.
- [12] <http://www.anat-jg.com/PeritoineRetro/Aorte/Aorte.pdf>
- [13] ResearchGate. « Figure 1: Anatomie de l'aorte Abdominale et de Ses Branches D'après Le... » Consulté le 23 février 2021. https://www.researchgate.net/figure/Anatomie-de-laorte-abdominale-et-de-ses-branches-Dapres-le-site-de-lAFICV-Association_fig1_325682544.
- [14] « Exploration de l'aorte abdominale et de ses branches », s. d., 36.
- [15] Savoye-Collet, Pr Céline, et CHU Charles Nicolle. « Anatomie du canal anal et imagerie des fistules anopérinéales », s. d., 40.
- [16] Maris, John M., Michael D. Hogarty, Rochelle Bagatell, et Susan L. Cohn. « Neuroblastoma ». *Lancet (London, England)* 369, n° 9579 (23 juin 2007): 2106-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60983-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60983-0).
- [17] Champion, « EVALUATION DES COMPLICATIONS CHIRURGICALES DES TUMEURS NEUROBLASTIQUES : A PROPOS D'UNE SERIE DE CAS OPERES AU CHRU DE LILLE DE 2003 A 2010 ».
- [18] Munier-Bousseton, Fabienne. « THESE Pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI », s. d., 190.

- [19] Aygun, Nevim. « Biological and Genetic Features of Neuroblastoma and Their Clinical Importance ». *Current Pediatric Reviews* 14, n° 2 (2018): 73-90. <https://doi.org/10.2174/1573396314666180129101627>.
- [20] Tas, M. L., A. M. J. Reedijk, H. E. Karim-Kos, L. C. M. Kremer, C. P. van de Ven, M. P. Dierselhuis, N. K. A. van Eijkelenburg, et al. « Neuroblastoma between 1990 and 2014 in the Netherlands: Increased Incidence and Improved Survival of High-Risk Neuroblastoma ». *European Journal of Cancer* 124 (1 janvier 2020): 47-55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.025>.
- [21] Desandes, Emmanuel, Jacqueline Clavel, Claire Berger, Jean-Louis Bernard, Pascale Blouin, Lionel de Lumley, François Demeocq, et al. « Cancer Incidence among Children in France, 1990-1999 ». *Pediatric Blood & Cancer* 43, n° 7 (décembre 2004): 749-57. <https://doi.org/10.1002/pbc.20148>.
- [22] Ahmed, Atif A., Lei Zhang, Naresh Reddivalla, et Maxine Hetherington. « Neuroblastoma in Children: Update on Clinicopathologic and Genetic Prognostic Factors ». *Pediatric Hematology and Oncology* 34, n° 3 (avril 2017): 165-85. <https://doi.org/10.1080/08880018.2017.1330375>.
- [23] Interiano, Rodrigo B., et Andrew M. Davidoff. « Current Management of Neonatal Neuroblastoma ». *Current Pediatric Reviews* 11, n° 3 (2015): 179-87. <https://doi.org/10.2174/1573396311666150714105220>.
- [24] Fisher, Jonathan P. H., et Deborah A. Tweddle. « Neonatal Neuroblastoma ». *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 17, n° 4 (août 2012): 207-15. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.05.002>.
- [25] 2Shojaei-Brosseau, Taraneh, Agnès Chompret, Anne Abel, Florent de Vathaire, Marie-Anne Raquin, Laurence Brugières, Jean Feunteun, Olivier Hartmann, et Catherine Bonaïti-Pellié. « Genetic Epidemiology of Neuroblastoma: A Study of 426 Cases at the Institut Gustave-Roussy in France ». *Pediatric Blood & Cancer* 42, n° 1 (janvier 2004): 99-105. <https://doi.org/10.1002/pbc.10381>.

- [26] Tonini, Gian Paolo, et Mario Capasso. « Genetic Predisposition and Chromosome Instability in Neuroblastoma ». *Cancer Metastasis Reviews* 39, n° 1 (mars 2020): 275-285. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09843-4>.
- [27] Yargui, L, S Mokhtari, Z El Mokhefi, et A Berhoune. « APPORT DE LA BIOCHIMIE DANS L'EXPLORATION DU NEUROBLASTOME », s. d., 29.
- [28] Echerki, Sara. « La prise en charge du neuroblastome médian chez l'enfant (à propos de 22 cas). », 2014. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14373>.
- [29] « LDH - Glossaire | Laboratoire, radiologie, sommeil et génétique | Biron ». Consulté le 23 mars 2021. <https://www.biron.com/fr/glossaire/ldh/>.
- [30] Boumeddane, Amaria, et Amine Mouden. « Prise en charge des enfants atteints de neuroblastome au niveau du Centre Émir Abdelkader d'Oran ». *Journal Marocain des Sciences Médicales* 21, n° 4 (2017). <https://doi.org/10.48401/IMIST.PRSM/jmsm-v21i4.12958>.
- [31] « InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Les localisations - Cancers de l'enfant - Oncopédiatrie - Le neuroblastome ou sympathoblastome ». Consulté le 23 février 2021. <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-de-l-enfant/oncopediatrie/les-tumeurs-du-systeme-nerveux.html/>.
- [32] Schengrund, Cara-Lynne. « Gangliosides and Neuroblastomas ». *International Journal of Molecular Sciences* 21, n° 15 (27 juillet 2020). <https://doi.org/10.3390/ijms21155313>.
- [33] « FMPMC-PS - Radiographie du thorax : les syndromes radiologiques - Niveau PCEM2 - EIA appareil respiratoire ». Consulté le 23 mars 2021. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/radiologie/poumon/POLY.Chp.8.html>.
- [34] Aloui-Kasbi, N, S Felah, I Bellagha, S Barsaoui, et A Hammou. « Le neuroblastome : apport de l'imagerie ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 17, n° 1 (1 février 2004): 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2003.11.002>.

- [35] Lonergan, Gael J., Cornelia M. Schwab, Eric S. Suarez, et Christian L. Carlson. « Neuroblastoma, Ganglioneuroblastoma, and Ganglioneuroma: Radiologic-Pathologic Correlation ». *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 22, n° 4 (août 2002): 911-934. <https://doi.org/10.1148/radiographics.22.4.g02jl15911>.
- [36] Green, Daniel M. *Diagnosis and Management of Malignant Solid Tumors in Infants and Children*. Developments in Oncology. Springer US, 1985. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2623-6>.
- [37] Siegel, Marilyn J., Hemant Ishwaran, Barry D. Fletcher, James S. Meyer, Fredric A. Hoffer, Diego Jaramillo, Ramiro J. Hernandez, et al. « Staging of Neuroblastoma at Imaging: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group ». *Radiology* 223, n° 1 (avril 2002): 168-175. <https://doi.org/10.1148/radiol.2231010841>.
- [38] Brodeur, G. M., R. C. Seeger, A. Barrett, F. Berthold, R. P. Castleberry, G. D'Angio, B. De Bernardi, A. E. Evans, M. Favrot, et A. I. Freeman. « International Criteria for Diagnosis, Staging, and Response to Treatment in Patients with Neuroblastoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 6, n° 12 (décembre 1988): 1874-1881. <https://doi.org/10.1200/JCO.1988.6.12.1874>.
- [39] « Apport de l'imagerie dans les tumeurs abdominales malignes de l'enfant », s. d., 120.
- [40] Hirata, T., H. Tatara, Y. Zaizen, S. Suita, A. Matsuzaki, et K. Ueda. « Role of Ultrasound in Managing Neuroblastoma Detected by Mass Screening: A Proposed Ultrasonographic Grading for Children with Neuroblastoma ». *Journal of Clinical Ultrasound: JCU* 23, n° 5 (juin 1995): 305-313. <https://doi.org/10.1002/jcu.1870230506>.
- [41] Berdon, W. E., C. Ruzal-Shapiro, S. J. Abramson, et J. Garvin. « The Diagnosis of Abdominal Neuroblastoma: Relative Roles of Ultrasonography, CT, and MRI ». *Urologic Radiology* 14, n° 4 (1992): 252-262. <https://doi.org/10.1007/BF02926942>.

- [42] Dauphin, G, P Costa de Araujo, P Forget, P Leroy, L Rausin, et M Demarche. « LE CAS CLINIQUE DU MOIS Présentation clinique atypique ». *Rev Med Liège*, s. d., 5.
- [43] El Ghorfi, Salma. « Les formes syndromiques du Neuroblastome. », 2015. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14744>.
- [44] Meyer, James S., Mary Patricia Harty, et Zarir Khademian. « Imaging of Neuroblastoma and Wilms' Tumor ». *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America* 10, n° 2 (mai 2002): 275-302. [https://doi.org/10.1016/s1064-9689\(01\)00010-1](https://doi.org/10.1016/s1064-9689(01)00010-1).
- [45] Febrero, Beatriz, Antonio Ríos, José Manuel Rodríguez, Benito Flores, et Pascual Parrilla. « Retroperitoneal Neuroblastoma in the Adult. An Uncommon Entity ». *Cirugía Española (English Edition)* 93, n° 10 (1 décembre 2015): e147-48. <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2014.03.017>.
- [46] Wang, Fuqin, Junwei Liu, Ruoxi Zhang, Yonghua Bai, Cailin Li, Bangguo Li, Heng Liu, et Tijiang Zhang. « CT and MRI of adrenal gland pathologies ». *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 8, n° 8 (septembre 2018): 853-75. <https://doi.org/10.21037/qims.2018.09.13>.
- [47] Faivre, Mme Béatrice. « Evaluation de la détection des cellules métastatiques médullaires de neuroblastome par cytométrie en flux multiparamétrique _____ ». *Pharmacie galénique*, s. d., 92.
- [48] Nour-Eldin, Nour-Eldin A., Ola Abdelmonem, Ahmed M. Tawfik, Nagy N. N. Naguib, Thomas Klingebiel, Udo Rolle, Dirk Schwabe, Marc Harth, Mohammed M. Eltoukhy, et Thomas J. Vogl. « Pediatric Primary and Metastatic Neuroblastoma: MRI Findings: Pictorial Review ». *Magnetic Resonance Imaging* 30, n° 7 (1 septembre 2012): 893-906. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.02.028>.
- [49] The MICAD Research Team. « Meta-[Radioiodinated]Iodobenzylguanidine ». In *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23580/>.

- [50] Librairie Lavoisier. « Pédiatrie II : Neuroblastome et Médulloblastome ». Consulté le 24 mars 2021. https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/pediatrie-ii-neuroblastome-et-medulloblastome/descriptif_2125890.
- [51] Lumbroso, J., F. Guermazi, O. Hartmann, S. Coornaert, Y. Rabarison, J. Lemerle, et C. Parmentier. « [Sensitivity and specificity of meta-iodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy in the evaluation of neuroblastoma: analysis of 115 cases] ». *Bulletin Du Cancer* 75, n° 1 (1988): 97-106.
- [52] Sharp, Susan E., Andrew T. Trout, Brian D. Weiss, et Michael J. Gelfand. « MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy ». *RadioGraphics* 36, n° 1 (1 janvier 2016): 258-78. <https://doi.org/10.1148/rg.2016150099>.
- [53] Ng, Y. Y., et J. E. Kingston. « The Role of Radiology in the Staging of Neuroblastoma ». *Clinical Radiology* 47, n° 4 (1 avril 1993): 226-35. [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(05\)81128-6](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(05)81128-6).
- [54] Slovis, T. L., M. P. Meza, B. Cushing, S. S. Elkowitz, J. C. Leonidas, R. Festa, M. S. Kogutt, et B. D. Fletcher. « Thoracic Neuroblastoma: What Is the Best Imaging Modality for Evaluating Extent of Disease? » *Pediatric Radiology* 27, n° 3 (mars 1997): 273-75. <https://doi.org/10.1007/s002470050123>.
- [55] Hussain, Hero K., Judith E. Kingston, Paola Domizio, Andrew J. Norton, et Rodney H. Reznek. « Imaging-Guided Core Biopsy for the Diagnosis of Malignant Tumors in Pediatric Patients ». *American Journal of Roentgenology* 176, n° 1 (1 janvier 2001): 43-47. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.1.1760043>.
- [56] Avanzini, Stefano, Maria Grazia Faticato, Angela Rita Sementa, Claudio Granata, Giuseppe Martucciello, Luca Pio, Alessio Pini Prato, et al. « Video-Assisted Needle Core Biopsy in Children Affected by Neuroblastoma: A Novel Combined Technique ». *European Journal of Pediatric Surgery: Official Journal of Austrian Association of Pediatric Surgery ... [et Al] = Zeitschrift Fur Kinderchirurgie* 27, n° 2 (avril 2017): 166-70. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1580703>.

- [57] Shimada, H., J. Chatten, W. A. Newton, N. Sachs, A. B. Hamoudi, T. Chiba, H. B. Marsden, et K. Misugi. « Histopathologic Prognostic Factors in Neuroblastic Tumors: Definition of Subtypes of Ganglioneuroblastoma and an Age-Linked Classification of Neuroblastomas ». *Journal of the National Cancer Institute* 73, n° 2 (août 1984): 405-416. <https://doi.org/10.1093/jnci/73.2.405>.
- [58] Shimada, Hiroyuki, Shunsuke Umehara, Yasumasa Monobe, Atsuko Nakagawa, Shoko Goto, Robert B. Gerbing, Daniel O. Stram, John N. Lukens, et Katherine K. Matthay. « International Neuroblastoma Pathology Classification for Prognostic Evaluation of Patients with Peripheral Neuroblastic Tumors ». *Cancer* 92, n° 9 (2001): 2451-2461. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011101\)92:9<2451::AID-CNCR1595>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2451::AID-CNCR1595>3.0.CO;2-S).
- [59] Douc-Rasy, Sétha, David Goldschneider, Karine Million, et Jean Bénard. « Interactivité entre p73 et p53 dans les cancers : un modèle, le neuroblastome ». *médecine/sciences* 20, n° 3 (mars 2004): 317-324. <https://doi.org/10.1051/medsci/2004203317>.
- [60] Sokol, Elizabeth, et Ami V. Desai. « The Evolution of Risk Classification for Neuroblastoma ». *Children* 6, n° 2 (11 février 2019). <https://doi.org/10.3390/children6020027>.
- [61] Bousseton, Munier. « Neuroblastome, résistance in vivo à l'irinotecan et voie de signalisation ALK », s. d., 191.
- [62] Galmiche, Louise. « Prise en charge anatomo-pathologique des tumeurs pédiatriques ». *Revue Francophone des Laboratoires, Anatomie et cytologie pathologiques*, 2017, n° 488 (1 janvier 2017): 49-58. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30419-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30419-1).
- [63] Shimada, H., I. M. Ambros, L. P. Dehner, J. Hata, V. V. Joshi, B. Roald, D. O. Stram, et al. « The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada System) ». *Cancer* 86, n° 2 (15 juillet 1999): 364-372.
- [64] Masson, Elsevier. « Cytologie et histologie médullaires ». EM-Consulte. Consulté le 26 mars 2021. <https://www.em-consulte.com/article/1097569/cytologie-et-histologie-medullaires>.

- [65] Brodeur, Garrett M., et Rochelle Bagatell. « Mechanisms of Neuroblastoma Regression ». *Nature Reviews. Clinical Oncology* 11, n° 12 (décembre 2014): 704-713. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.168>.
- [66] Brodeur, G. M., R. C. Seeger, M. Schwab, H. E. Varmus, et J. M. Bishop. « Amplification of N-Myc in Untreated Human Neuroblastomas Correlates with Advanced Disease Stage ». *Science (New York, N.Y.)* 224, n° 4653 (8 juin 1984): 1121-1124. <https://doi.org/10.1126/science.6719137>.
- [67] Seeger, R. C., G. M. Brodeur, H. Sather, A. Dalton, S. E. Siegel, K. Y. Wong, et D. Hammond. « Association of Multiple Copies of the N-Myc Oncogene with Rapid Progression of Neuroblastomas ». *The New England Journal of Medicine* 313, n° 18 (31 octobre 1985): 1111-1116. <https://doi.org/10.1056/NEJM198510313131802>.
- [68] Morandi, Fabio, Maria Valeria Corrias, et Vito Pistoia. « Evaluation of Bone Marrow as a Metastatic Site of Human Neuroblastoma ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1335 (janvier 2015): 23-31. <https://doi.org/10.1111/nyas.12554>.
- [69] Svensson, K., R. Zeidman, U. Trollér, A. Schultz, et C. Larsson. « Protein Kinase C Beta1 Is Implicated in the Regulation of Neuroblastoma Cell Growth and Proliferation ». *Cell Growth & Differentiation: The Molecular Biology Journal of the American Association for Cancer Research* 11, n° 12 (décembre 2000): 641-648.
- [70] Cheung, Nai-Kong V., Jinghui Zhang, Charles Lu, Matthew Parker, Armita Bahrami, Satish K. Tickoo, Adriana Heguy, et al. « Association of Age at Diagnosis and Genetic Mutations in Patients with Neuroblastoma ». *JAMA* 307, n° 10 (14 mars 2012): 1062-1071. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.228>.
- [71] Guo, C., P. S. White, M. J. Weiss, M. D. Hogarty, P. M. Thompson, D. O. Stram, R. Gerbing, et al. « Allelic Deletion at 11q23 Is Common in MYCN Single Copy Neuroblastomas ». *Oncogene* 18, n° 35 (2 septembre 1999): 4948-4957. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202887>.

- [72] Mullassery, Dhanya, Videha Sharma, Adeline Salim, Wajid B. Jawaid, Barry L. Pizer, Laurence J. Abernethy, et Paul D. Losty. « Open versus Needle Biopsy in Diagnosing Neuroblastoma ». *Journal of Pediatric Surgery* 49, n° 10 (octobre 2014): 1505-1507. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.05.015>.
- [73] Davidoff, Andrew M. « Neuroblastoma ». *Seminars in Pediatric Surgery* 21, n° 1 (février 2012): 2-14. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.10.009>.
- [74] Gansler, T., J. Chatten, M. Varello, G. R. Bunin, et B. Atkinson. « Flow Cytometric DNA Analysis of Neuroblastoma. Correlation with Histology and Clinical Outcome ». *Cancer* 58, n° 11 (1 décembre 1986): 2453-2458. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19861201\)58:11<2453::aid-cncr2820581117>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19861201)58:11<2453::aid-cncr2820581117>3.0.co;2-i).
- [75] Ladenstein, R., I. M. Ambros, U. Pötschger, G. Amann, C. Urban, F. M. Fink, K. Schmitt, et al. « Prognostic Significance of DNA Di-Tetraploidy in Neuroblastoma ». *Medical and Pediatric Oncology* 36, n° 1 (janvier 2001): 83-92. [https://doi.org/10.1002/1096-911X\(20010101\)36:1<83::AID-MPO1020>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1096-911X(20010101)36:1<83::AID-MPO1020>3.0.CO;2-9).
- [76] Look, A. T., F. A. Hayes, J. J. Shuster, E. C. Douglass, R. P. Castleberry, L. C. Bowman, E. I. Smith, et G. M. Brodeur. « Clinical Relevance of Tumor Cell Ploidy and N-Myc Gene Amplification in Childhood Neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 9, n° 4 (avril 1991): 581-591. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.4.581>.
- [77] Janoueix-Lerosey, Isabelle, Gudrun Schleiermacher, Evi Michels, Véronique Mosseri, Agnès Ribeiro, Delphine Lequin, Joëlle Vermeulen, et al. « Overall Genomic Pattern Is a Predictor of Outcome in Neuroblastoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, n° 7 (1 mars 2009): 1026-1033. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.0630>.
- [78] Visscher, Peter M., Matthew A. Brown, Mark I. McCarthy, et Jian Yang. « Five Years of GWAS Discovery ». *American Journal of Human Genetics* 90, n° 1 (13 janvier 2012): 7-24. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.029>.

- [79] Evans, A. E., G. J. D'Angio, et J. Randolph. « A Proposed Staging for Children with Neuroblastoma. Children's Cancer Study Group A ». *Cancer* 27, n° 2 (février 1971): 374-378. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197102\)27:2<374::aid-cncr2820270221>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197102)27:2<374::aid-cncr2820270221>3.0.co;2-g).
- [80] Ikeda, H., T. Iehara, Y. Tsuchida, M. Kaneko, J. Hata, H. Naito, M. Iwafuchi, et al. « Experience with International Neuroblastoma Staging System and Pathology Classification ». *British Journal of Cancer* 86, n° 7 (8 avril 2002): 1110-1116. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600231>.
- [81] Brodeur, G. M., J. Pritchard, F. Berthold, N. L. Carlsen, V. Castel, R. P. Castelberry, B. De Bernardi, A. E. Evans, M. Favrot, et F. Hedborg. « Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to Treatment ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 11, n° 8 (août 1993): 1466-1477. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.8.1466>.
- [82] Cohn, Susan L., Andrew D.J. Pearson, Wendy B. London, Tom Monclair, Peter F. Ambros, Garrett M. Brodeur, Andreas Faldum, et al. « The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report ». *Journal of Clinical Oncology* 27, n° 2 (10 janvier 2009): 289-297. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6785>.
- [83] « Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised neuroblastoma. A report from the LNESG1 study of the European International Society of Paediatric Oncology Neuroblastoma Group - Monclair - 2015 - Pediatric Blood & Cancer - Wiley Online Library ». Consulté le 28 mars 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pbc.25460>.
- [84] « Neuroblastoma Stages and Prognostic Markers ». Consulté le 29 mars 2021. <https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detection-diagnosis-staging/staging.html>.

- [85] Monclair, Tom, Garrett M. Brodeur, Peter F. Ambros, Hervé J. Brisse, Giovanni Cecchetto, Keith Holmes, Michio Kaneko, et al. « The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report ». *Journal of Clinical Oncology* 27, n° 2 (10 janvier 2009): 298-303. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6876>.
- [86] Swift, Caroline C., Meryle J. Eklund, Jacqueline M. Kraveka, et Adina L. Alazraki. « Updates in Diagnosis, Management, and Treatment of Neuroblastoma ». *Radiographics: A Review Publication of the Radiological Society of North America, Inc* 38, n° 2 (avril 2018): 566-80. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170132>.
- [87] Zaky, Sara. « L'intérêt du traitement chirurgical conservateur dans le neuroblastome bilatéral à propos de 08 cas », 2015. <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/16604>.
- [88] Park, Julie R., Rochelle Bagatell, Susan L. Cohn, Andrew D. Pearson, Judith G. Villablanca, Frank Berthold, Susan Burchill, et al. « Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement From the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting ». *Journal of Clinical Oncology* 35, n° 22 (1 août 2017): 2580-87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.0177>.
- [89] Cotterill, S. J., A. D. Pearson, J. Pritchard, A. B. Foot, B. Roald, J. A. Kohler, et J. Imeson. « Clinical Prognostic Factors in 1277 Patients with Neuroblastoma: Results of The European Neuroblastoma Study Group "Survey" 1982-1992 ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 36, n° 7 (mai 2000): 901-8. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(00\)00058-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(00)00058-7).
- [90] London, Wendy B., Luca Boni, Thorsten Simon, Frank Berthold, Clare Twist, Mary Lou Schmidt, Robert P. Castleberry, Katherine K. Matthay, Susan L. Cohn, et Bruno De Bernardi. « The Role of Age in Neuroblastoma Risk Stratification: The German, Italian, and Children's Oncology Group Perspectives ». *Cancer Letters* 228, n° 1-2 (octobre 2005): 257-66. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.12.054>.

- [91] London, W. B., R. P. Castleberry, K. K. Matthay, A. T. Look, R. C. Seeger, H. Shimada, P. Thorner, et al. « Evidence for an Age Cutoff Greater than 365 Days for Neuroblastoma Risk Group Stratification in the Children's Oncology Group ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, n° 27 (20 septembre 2005): 6459–65. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.571>.
- [92] Meany, Holly J. « Non-High-Risk Neuroblastoma: Classification and Achievements in Therapy ». *Children* 6, n° 1 (8 janvier 2019). <https://doi.org/10.3390/children6010005>.
- [93] Eckschlager, T., D. Pilát, R. Kodet, R. Dahbiová, J. Stanková, J. Jasinská, et O. Hrusák. « DNA Ploidy in Neuroblastoma ». *Neoplasma* 43, n° 1 (1996): 23–26.
- [94]] Schroeder, H, J Wacher, H Larsson, S Rosthøj, C Rechnitzer, B L Pedersen, et N L T Carlsen. « Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981–2000: a population-based study ». *British Journal of Cancer* 100, n° 5 (10 mars 2009): 853–57. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604922>.
- [95] AL-TONBARY, YOUSSEF, MOHAMED BADR, AHMED MANSOUR, USAMA EL SAFY, SHEBL SAEED, TAMER HASSAN, RASHA ELASHERY, ROFIDA NOFAL, et AHMAD DARWISH. « Clinico-epidemiology of neuroblastoma in north east Egypt: A 5-year multicenter study ». *Oncology Letters* 10, n° 2 (août 2015): 1054–62. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3335>.
- [96] Berthold, F., D. H. Hunneman, D. Harms, H. Käser, et J. Zieschang. « Serum Vanillylmandelic Acid/Homovanillic Acid Contributes to Prognosis Estimation in Patients with Localised but Not with Metastatic Neuroblastoma ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 28A, n° 12 (1992): 1950–54. [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(92\)90234-s](https://doi.org/10.1016/0959-8049(92)90234-s).
- [97] « In Treatment for Neuroblastoma ». Consulté le 9 avril 2021. <https://www.childrensoncologygroup.org/index.php/in-treatment-for-neuroblastoma>.

- [98] Organization, American Childhood Cancer. « What Is the Expected Life Span of Childhood Neuroblastoma Cancer ». ACCO (blog), 14 juin 2018. <https://www.acco.org/blog/what-is-the-expected-life-span-of-childhood-neuroblastoma-cancer/>.
- [99] Medscape. « Ten Challenges in the Management of Neuroblastoma ». Consulté le 30 mars 2021. <http://www.medscape.com/viewarticle/768356>.
- [100] Luo, Yan-Bing, Xi-Chun Cui, Lin Yang, Da Zhang, et Jia-Xiang Wang. « Advances in the Surgical Treatment of Neuroblastoma ». *Chinese Medical Journal* 131, n° 19 (5 octobre 2018): 2332-2337. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.241803>.
- [101]] Bernardi, B. de, D. Rogers, M. Carli, E. Madon, T. de Laurentis, S. Bagnulo, M. T. di Tullio, G. Paolucci, et G. Pastore. « Localized Neuroblastoma. Surgical and Pathologic Staging ». *Cancer* 60, n° 5 (1 septembre 1987): 1066-1072. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870901\)60:5<1066::aid-cncr2820600523>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870901)60:5<1066::aid-cncr2820600523>3.0.co;2-j).
- [102] Cecchetto, Giovanni, Veronique Mosseri, Bruno De Bernardi, Pierre Helardot, Tom Monclair, Elisa Costa, Ernst Horcher, et al. « Surgical Risk Factors in Primary Surgery for Localized Neuroblastoma: The LNESG1 Study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, n° 33 (20 novembre 2005): 8483-8489. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4661>.
- [103] « Neuroblastoma | SpringerLink ». Consulté le 30 mars 2021. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-84520-8_12.
- [104] Everettkoop, C. « The Management of Abdominal Neuroblastoma », s. d., 5.
- [105] Grosfeld, J. L., et R. L. Baehner. « Neuroblastoma: An Analysis of 160 Cases ». *World Journal of Surgery* 4, n° 1 (janvier 1980): 29-37. <https://doi.org/10.1007/BF02393089>.

- [106] De Bernardi, B, V Mosseri, H Rubie, V Castel, A Foot, R Ladenstein, G Laureys, et al. « Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group ». *British Journal of Cancer* 99, n° 7 (7 octobre 2008): 1027-1033. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604640>.
- [107] Kushner, Brian H, Susan L Cohn, Katherine K Matthay, Nai-Kong V Cheung, Michael P La Quaglia, Daphne A Haas-Kogan, Suzanne L Wolden, Stephan A Grupp, Irene Y Cheung, et Peter F Ambros. « Treatment of Neuroblastoma », s. d., 70.
- [108] Haase, G. M., K. Y. Wong, A. A. deLorimier, H. N. Sather, et G. D. Hammond. « Improvement in Survival after Excision of Primary Tumor in Stage III Neuroblastoma ». *Journal of Pediatric Surgery* 24, n° 2 (février 1989): 194-200. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(89\)80248-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(89)80248-9).
- [109] Ikeda, K., A. Nakagawara, H. Yano, H. Akiyama, H. Tasaka, K. Ueda, T. Hara, E. Ishii, H. Ohgami, et Y. Sera. « Improved Survival Rates in Children over 1 Year of Age with Stage III or IV Neuroblastoma Following an Intensive Chemotherapeutic Regimen ». *Journal of Pediatric Surgery* 24, n° 2 (février 1989): 189-193. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(89\)80247-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(89)80247-7).
- [110] Tsuchida, Y., J. Yokoyama, M. Kaneko, J. Uchino, M. Iwafuchi, S. Makino, S. Matsuyama, H. Takahashi, I. Okabe, et K. Hashizume. « Therapeutic Significance of Surgery in Advanced Neuroblastoma: A Report from the Study Group of Japan ». *Journal of Pediatric Surgery* 27, n° 5 (mai 1992): 616-622. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(92\)90461-f](https://doi.org/10.1016/0022-3468(92)90461-f).
- [111] Modak, Shakeel, Brian H. Kushner, Michael P. LaQuaglia, Kim Kramer, et Nai-Kong V. Cheung. « Management and outcome of stage 3 neuroblastoma ». *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 45, n° 1 (janvier 2009): 90-98. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.09.016>.

- [112] La Quaglia, Michael P., Brian H. Kushner, Wendy Su, Glenn Heller, Kim Kramer, Sara Abramson, Nancy Rosen, Suzanne Wolden, et Nai-Kong V. Cheung. « The Impact of Gross Total Resection on Local Control and Survival in High-Risk Neuroblastoma ». *Journal of Pediatric Surgery* 39, n° 3 (mars 2004): 412-417; discussion 412-417. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.028>.
- [113] Schleiermacher, G, H Rubie, O Hartmann, C Bergeron, P Chastagner, F Mechinaud, et J Michon. « Treatment of stage 4s neuroblastoma – report of 10 years’ experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP) ». *British Journal of Cancer* 89, n° 3 (4 août 2003): 470-476. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601154>.
- [114] Kiely, Edward. « A Technique for Excision of Abdominal and Pelvic Neuroblastomas ». *Annals of The Royal College of Surgeons of England* 89, n° 4 (mai 2007): 342-348. <https://doi.org/10.1308/003588407X179071>.
- [115] Handbook_Neuroblastoma_Spring2018.pdf
- [116] « Formation et évolution d’une plaque d’athérome », 16 avril 2016. <https://www.carotide.com/formation-et-evolution-d-une-plaque-d-atherome/>.
- [117] Carachi, Robert, Sandeep Agarwala, Tim J. Bradnock, Hock Lim Tan, et Salvatore Cascio, éd. *Basic Techniques in Pediatric Surgery*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-20641-2>.
- [118] Loo, R., H. Applebaum, J. Takasugi, et R. Hurwitz. « Resection of Advanced Stage Neuroblastoma with the Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator ». *Journal of Pediatric Surgery* 23, n° 12 (décembre 1988): 1135-1138. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(88\)80329-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(88)80329-4).
- [119] « http://aiimsnets.org/review_seminar/CUSA/1.pdf ».
- [120] « Neuroblastoma Surgery ». Consulté le 8 juin 2021. <https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/surgery.html>.
- [121] Ogita, S., K. Tokiwa, et T. Takahashi. « Renal Artery Spasm: A Cause of Acute Renal Failure Following Abdominal Surgery for Neuroblastoma ». *Journal of Pediatric Surgery* 24, n° 2 (février 1989): 215-217. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(89\)80254-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(89)80254-4).

- [122] Shamberger, R. C., E. I. Smith, V. V. Joshi, P. V. Rao, F. A. Hayes, L. C. Bowman, et R. P. Castleberry. « The Risk of Nephrectomy during Local Control in Abdominal Neuroblastoma ». *Journal of Pediatric Surgery* 33, n° 2 (février 1998): 161-164. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(98\)90424-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(98)90424-9).
- [123] Paran, Thambipillai Sri, Martin T. Corbally, Eitan Gross-Rom, Daniel N. Rutigliano, Mark L. Kayton, et Michael P. La Quaglia. « Experience with Aortic Grafting during Excision of Large Abdominal Neuroblastomas in Children ». *Journal of Pediatric Surgery* 43, n° 2 (février 2008): 335-340. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2007.10.045>.
- [124] Fujimoto, T., O. Segawa, G. J. Lane, S. Esaki, et T. Miyano. « Laparoscopic Surgery in Newborn Infants ». *Surgical Endoscopy* 13, n° 8 (1 août 1999): 773-777. <https://doi.org/10.1007/s004649901096>.
- [125] Rothenberg, S. S., J. H. Chang, et J. F. Bealer. « Experience with Minimally Invasive Surgery in Infants ». *American Journal of Surgery* 176, n° 6 (décembre 1998): 654-658. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(98\)00278-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(98)00278-5).
- [126] « Minimally invasive surgery for solid tumors - Holcomb - 1999 - Seminars in Surgical Oncology - Wiley Online Library ». Consulté le 7 avril 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291098-2388%28199903%2916%3A2%3C184%3A%3AAID-SSU9%3E3.0.CO%3B2-9>.
- [127] Holcomb, G. W., S. S. Tomita, G. M. Haase, P. W. Dillon, K. D. Newman, H. Applebaum, et E. S. Wiener. « Minimally Invasive Surgery in Children with Cancer ». *Cancer* 76, n° 1 (1 juillet 1995): 121-128. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950701\)76:1<121::aid-cnrcr2820760119>3.0.co;2-#](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950701)76:1<121::aid-cnrcr2820760119>3.0.co;2-#).
- [128] « Minimally invasive surgery versus open surgery for the treatment of solid abdominal and thoracic neoplasms in children ». Consulté le 7 avril 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180085/>.

- [129] Iwanaka, Tadashi, Hiroshi Kawashima, et Hiroo Uchida. « The Laparoscopic Approach of Neuroblastoma ». *Seminars in Pediatric Surgery* 16, n° 4 (novembre 2007): 259-65. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2007.06.008>.
- [130] Nakajima, K., M. Fukuzawa, Y. Fukui, Y. Komoto, N. Usui, Y. Iiboshi, K. Nose, et A. Okada. « Laparoscopic Resection of Mass-Screened Adrenal Neuroblastoma in an 8-Month-Old Infant ». *Surgical Laparoscopy & Endoscopy* 7, n° 6 (décembre 1997): 498-500.
- [131] « Laparoscopic surgery for neuroblastoma identified by mass screening - ScienceDirect ». Consulté le 7 avril 2021. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022346896907435>.
- [132] Yamamoto, K., R. Hanada, A. Kikuchi, M. Ichikawa, T. Aihara, E. Oguma, T. Moritani, Y. Shimanuki, M. Tanimura, et Y. Hayashi. « Spontaneous Regression of Localized Neuroblastoma Detected by Mass Screening ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16, n° 4 (avril 1998): 1265-69. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1265>.
- [133] Iwanaka, T., M. Arai, M. Ito, H. Kawashima, K. Yamamoto, R. Hanada, et S. Imaizumi. « Surgical Treatment for Abdominal Neuroblastoma in the Laparoscopic Era ». *Surgical Endoscopy* 15, n° 7 (juillet 2001): 751-54. <https://doi.org/10.1007/s004640080074>.
- [134] Shirota, Chiyoe, Takahisa Tainaka, Hiroo Uchida, Akinari Hinoki, Kosuke Chiba, et Yujiro Tanaka. « Laparoscopic resection of neuroblastomas in low- to high-risk patients without image-defined risk factors is safe and feasible ». *BMC Pediatrics* 17, n° 1 (14 mars 2017): 71. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0826-8>.
- [135] www.cancer.ca. « Chimiothérapie du neuroblastome - Société canadienne du cancer ». Consulté le 11 avril 2021. <https://www.cancer.ca/443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/treatment/chemotherapy/?region=qc>.
- [136] « Définition chimiothérapie ». Consulté le 11 avril 2021. les voies.

- [137] « Les voies d'administration de la chimiothérapie - LeCancer.fr ». Consulté le 11 avril 2021. <https://lecancer.fr/dossiers/le-traitement-du-cancer/comment-traite-ton-un-cancer/les-voies-dadministration-de-la-chimiotherapie/>.
- [138] www.cancer.ca. « Effets secondaires de la chimiothérapie - Société canadienne du cancer ». Consulté le 11 avril 2021. <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/chemotherapy/side-effects-of-chemotherapy/?region=on>.
- [139] « Oncologie - Neuroblastomes - Rôle du Chirurgien - Gauthier - Mars 2013.pdf
- [140] Shamberger, R. C., A. Allarde-Segundo, H. P. Kozakewich, et H. E. Grier. « Surgical Management of Stage III and IV Neuroblastoma: Resection before or after Chemotherapy? » *Journal of Pediatric Surgery* 26, n° 9 (septembre 1991): 1113-1117; discussion 1117-1118. [https://doi.org/10.1016/0022-3468\(91\)90685-m](https://doi.org/10.1016/0022-3468(91)90685-m).
- [141] Masson, Elsevier. « Neuroblastome ». EM-Consulte. Consulté le 12 avril 2021. <https://www.em-consulte.com/article/53815/neuroblastome>.
- [142] Bernard, J. L., T. Philip, J. M. Zucker, D. Frappaz, A. Robert, G. Margueritte, A. Boilletot, N. Philippe, P. Lutz, et H. Roche. « Sequential Cisplatin/VM-26 and Vincristine/Cyclophosphamide/Doxorubicin in Metastatic Neuroblastoma: An Effective Alternating Non-Cross-Resistant Regimen? » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 5, n° 12 (décembre 1987): 1952-1959. <https://doi.org/10.1200/JCO.1987.5.12.1952>.
- [143] Baker, David L., Mary L. Schmidt, Susan L. Cohn, John M. Maris, Wendy B. London, Allen Buxton, Daniel Stram, et al. « Outcome after Reduced Chemotherapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma ». *New England Journal of Medicine* 363, n° 14 (30 septembre 2010): 1313-1323. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001527>.
- [144] CNCF. « Neuroblastoma Chemotherapy ». Consulté le 11 avril 2021. <https://www.cncfhope.org/about-neuroblastoma/in-treatment/neuroblastoma-chemotherapy/>.

- [145] Rubie, H., J. Michon, D. Plantaz, M. C. Peyroulet, C. Coze, D. Frappaz, P. Chastagner, et al. « Unresectable Localized Neuroblastoma: Improved Survival after Primary Chemotherapy Including Carboplatin-Etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) ». *British Journal of Cancer* 77, n° 12 (juin 1998): 2310-2317. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.384>.
- [146] Rubie, H., C. Coze, D. Plantaz, C. Munzer, A. S. Defachelles, C. Bergeron, C. Thomas, et al. « Localised and Unresectable Neuroblastoma in Infants: Excellent Outcome with Low-Dose Primary Chemotherapy ». *British Journal of Cancer* 89, n° 9 (novembre 2003): 1605-1609. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601259>.
- [147] Laprie, Anne, Jean Michon, Olivier Hartmann, Caroline Munzer, Marc-David Leclair, Carole Coze, Dominique Valteau-Couanet, et al. « High-Dose Chemotherapy Followed by Locoregional Irradiation Improves the Outcome of Patients with International Neuroblastoma Staging System Stage II and III Neuroblastoma with MYCN Amplification ». *Cancer* 101, n° 5 (1 septembre 2004): 1081-1089. <https://doi.org/10.1002/cncr.20453>.
- [148] Pearson, Andrew D. J., C. Ross Pinkerton, Ian J. Lewis, John Imeson, Caroline Ellershaw, David Machin, European Neuroblastoma Study Group, et Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). « High-Dose Rapid and Standard Induction Chemotherapy for Patients Aged over 1 Year with Stage 4 Neuroblastoma: A Randomised Trial ». *The Lancet. Oncology* 9, n° 3 (mars 2008): 247-256. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70069-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70069-X).
- [149] Valteau-Couanet, D., E. Benhamou, G. Vassal, F. Stambouli, V. Lapierre, D. Couanet, J. Lumbroso, et O. Hartmann. « Consolidation with a Busulfan-Containing Regimen Followed by Stem Cell Transplantation in Infants with Poor Prognosis Stage 4 Neuroblastoma ». *Bone Marrow Transplantation* 25, n° 9 (mai 2000): 937-942. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702376>.

- [150] Fraiser, L. H., S. Kanekal, et J. P. Kehrer. « Cyclophosphamide Toxicity. Characterising and Avoiding the Problem ». *Drugs* 42, n° 5 (novembre 1991): 781-795. <https://doi.org/10.2165/00003495-199142050-00005>.
- [151] « Cyclophosphamide Treatment of Patients with Localized and Regional Neuroblastoma. A Randomized Study », s. d., 6.
- [152] « Carboplatine ». In *Wikipédia*, 21 mars 2020. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Carboplatine&oldid=168639023>.
- [153] Fotopoulou, Christina. « Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer ». *EJC Supplements* 12, n° 2 (décembre 2014): 13-16. [https://doi.org/10.1016/S1359-6349\(15\)70005-4](https://doi.org/10.1016/S1359-6349(15)70005-4).
- [154] Aldossary, Sara A. « Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin ». *Biomedical and Pharmacology Journal* 12, n° 1 (25 mars 2019): 7-15.
- [155] « Etoposide - an overview | ScienceDirect Topics ». Consulté le 12 avril 2021. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/etoposide>.
- [156] Joel, S. P., R. Shah, P. I. Clark, et M. L. Slevin. « Predicting Etoposide Toxicity: Relationship to Organ Function and Protein Binding ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 14, n° 1 (janvier 1996): 257-267. <https://doi.org/10.1200/JCO.1996.14.1.257>.
- [157] « Vincristine - an overview | ScienceDirect Topics ». Consulté le 12 avril 2021. <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/vincristine>.
- [158] Zhao, Qin, Yang Liu, Yuyu Zhang, Lingbin Meng, Jinlong Wei, Bin Wang, Huanhuan Wang, Ying Xin, Lihua Dong, et Xin Jiang. « Role and Toxicity of Radiation Therapy in Neuroblastoma Patients: A Literature Review ». *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 149 (1 mai 2020): 102924. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102924>.

- [159] « Radiation Therapy for Neuroblastoma ». Consulté le 13 avril 2021. <https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/radiation-therapy.html>.
- [160] « Les principes de la radiothérapie ». Consulté le 12 avril 2021. <https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx#.YHS1TB8zbIU>.
- [161] Castleberry, R. P., L. E. Kun, J. J. Shuster, G. Altshuler, I. E. Smith, R. Nitschke, M. Wharam, N. McWilliams, V. Joshi, et F. A. Hayes. « Radiotherapy Improves the Outlook for Patients Older than 1 Year with Pediatric Oncology Group Stage C Neuroblastoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 9, n° 5 (mai 1991): 789-95. <https://doi.org/10.1200/JCO.1991.9.5.789>.
- [162] Rosen, E. M., J. R. Cassady, C. N. Frantz, C. Kretschmar, R. Levey, et S. E. Sallan. « Neuroblastoma: The Joint Center for Radiation Therapy/Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Experience ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 2, n° 7 (juillet 1984): 719-32. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.7.719>.
- [163] Matthay, K. K., C. Perez, R. C. Seeger, G. M. Brodeur, H. Shimada, J. B. Atkinson, C. T. Black, et al. « Successful Treatment of Stage III Neuroblastoma Based on Prospective Biologic Staging: A Children's Cancer Group Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 16, n° 4 (avril 1998): 1256-64. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.4.1256>.
- [164] Simon, Thorsten, Barbara Hero, Rudolf Bongartz, Matthias Schmidt, Rolf Peter Müller, et Frank Berthold. « Intensified External-Beam Radiation Therapy Improves the Outcome of Stage 4 Neuroblastoma in Children > 1 Year with Residual Local Disease ». *Strahlentherapie Und Onkologie: Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 182, n° 7 (juillet 2006): 389-94. <https://doi.org/10.1007/s00066-006-1498-8>.

- [165] « Radiothérapie du neuroblastome - Société canadienne du cancer ». Consulté le 13 avril 2021. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/treatment/radiation-therapy/?region=on>.
- [166] « MIBG Therapy for Neuroblastoma - Dana-Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center ». Consulté le 13 avril 2021. <http://www.danafarberbostonchildrens.org/innovative-approaches/mibg-therapy.aspx>.
- [167] Weyl Ben-Arush, Myriam, Ayelet Ben Barak, Raquel Bar-Deroma, Shifra Ash, Gal Goldstein, Hanna Golan, Haim Hour, et al. « Targeted Therapy with Low Doses of ¹³¹I-MIBG Is Effective for Disease Palliation in Highly Refractory Neuroblastoma ». *The Israel Medical Association Journal: IMAJ* 15, n° 1 (janvier 2013): 31-34.
- [168] Lumbroso, J., O. Hartmann, et M. Schlumberger. « Therapeutic Use of [¹³¹I]Metaiodobenzylguanidine in Neuroblastoma: A Phase II Study in 26 Patients. "Société Française d'Oncologie Pédiatrique" and Nuclear Medicine Co-Investigators ». *Journal of Nuclear Biology and Medicine (Turin, Italy: 1991)* 35, n° 4 (décembre 1991): 220-23.
- [169] DuBois, Steven G., Julia Messina, John M. Maris, John Huberty, David V. Glidden, Janet Veatch, Martin Charron, Randall Hawkins, et Katherine K. Matthay. « Hematologic Toxicity of High-Dose Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine Therapy for Advanced Neuroblastoma ». *Journal of Clinical Oncology* 22, n° 12 (15 juin 2004): 2452-60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.058>.
- [170] Matthay, Katherine K., Jessica C. Tan, Judith G. Villablanca, Gregory A. Yanik, Janet Veatch, Benjamin Franc, Eilish Twomey, et al. « Phase I Dose Escalation of Iodine-131-Metaiodobenzylguanidine with Myeloablative Chemotherapy and Autologous Stem-Cell Transplantation in Refractory Neuroblastoma: A New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24, n° 3 (20 janvier 2006): 500-506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.03.6400>.

- [171] Mazloom, Ali, Chrystal U. Louis, Jed Nuchtern, Eugene Kim, Heidi Russell, Wendy Allen

- [233] Sartelet, Hervé, Monique Fabre, Marine Castaing, Jacques Bosq, Ivan Racu, Emeryc Lagonotte, Véronique Scott, et al. « Expression of Erythropoietin and Its Receptor in Neuroblastomas ». *Cancer* 110, n° 5 (1 septembre 2007): 1096-1106. <https://doi.org/10.1002/cncr.22879>.
- [234] « Antiangiogenic Therapy - an overview | ScienceDirect Topics ». Consulté le 21 avril 2021. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/antiangiogenic-therapy>.
- [235] El-Kenawi, Asmaa E, et Azza B El-Remessy. « Angiogenesis inhibitors in cancer therapy: mechanistic perspective on classification and treatment rationales ». *British Journal of Pharmacology* 170, n° 4 (octobre 2013): 712-729. <https://doi.org/10.1111/bph.12344>.
- [236] Abdollahi, Amir, Kenneth E. Lipson, Axel Sckell, Heike Zieher, Frank Klenke, Daniel Poerschke, Alexandra Roth, et al. « Combined Therapy with Direct and Indirect Angiogenesis Inhibition Results in Enhanced Antiangiogenic and Antitumor Effects ». *Cancer Research* 63, n° 24 (15 décembre 2003): 8890-8898.
- [237] Folkman, Judah. « Antiangiogenesis in Cancer Therapy--Endostatin and Its Mechanisms of Action ». *Experimental Cell Research* 312, n° 5 (10 mars 2006): 594-607. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.11.015>.
- [238] Wassberg, E. « Angiostatic Treatment of Neuroblastoma ». *Upsala Journal of Medical Sciences* 104, n° 1 (1999): 1-24. <https://doi.org/10.3109/03009739909178953>.
- [239] Jain, R. K. « Barriers to Drug Delivery in Solid Tumors ». *Scientific American* 271, n° 1 (juillet 1994): 58-65. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0794-58>.
- [240] Rajabi, Mehdi, et Shaker A. Mousa. « The Role of Angiogenesis in Cancer Treatment ». *Biomedicines* 5, n° 2 (21 juin 2017). <https://doi.org/10.3390/biomedicines5020034>.

- [241] Shusterman, Suzanne, Stephan A. Grupp, Rosalind Barr, David Carpentieri, Huaqing Zhao, et John M. Maris. « The Angiogenesis Inhibitor TNP-470 Effectively Inhibits Human Neuroblastoma Xenograft Growth, Especially in the Setting of Subclinical Disease ». *Clinical Cancer Research* 7, n° 4 (1 avril 2001): 977-984.
- [242] Kaicker, Shipra, Kimberly W. McCrudden, Leal Beck, Tamara New, Jianzhong Huang, Jason S. Frischer, Anna Serur, et al. « Thalidomide is anti-angiogenic in a xenograft model of neuroblastoma ». *International Journal of Oncology* 23, n° 6 (1 décembre 2003): 1651-1655. <https://doi.org/10.3892/ijo.23.6.1651>.
- [243] « FGF and VEGF function in angiogenesis: signalling pathways, biological responses and therapeutic inhibition - PubMed ». Consulté le 23 avril 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11282421/>.
- [244] Kuroiwa, Minoru, Toshiyuki Takeuchi, Jung Hee Lee, Jyoji Yoshizawa, Junko Hirato, Setsuko Kaneko, Seung Hoon Choi, Norio Suzuki, Hitoshi Ikeda, et Yoshiaki Tsuchida. « Continuous versus Intermittent Administration of Human Endostatin in Xenografted Human Neuroblastoma ». *Journal of Pediatric Surgery* 38, n° 10 (1 octobre 2003): 1499-1505. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(03\)00503-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(03)00503-7).
- [245] Roy Choudhury, Subhasree, Surajit Karmakar, Naren L. Banik, et Swapan K. Ray. « Targeting Angiogenesis for Controlling Neuroblastoma ». *Journal of Oncology* 2012 (2012). <https://doi.org/10.1155/2012/782020>.
- [246] Yang, Qi-Wei, Shuqing Liu, Yufeng Tian, Helen R. Salwen, Alexandre Chlenski, Joanna Weinstein, et Susan L. Cohn. « Methylation-Associated Silencing of the Thrombospondin-1 Gene in Human Neuroblastoma ». *Cancer Research* 63, n° 19 (1 octobre 2003): 6299-6310.
- [247] Joseph, Jean-Marc, Cécile Bouquet, Paule Opolon, Jackie Morizet, Geneviève Aubert, Jochen Rössler, Nicole Gross, Frank Griscelli, Michel Perricaudet, et Gilles Vassal. « High Level of Stabilized Angiostatin Mediated by Adenovirus Delivery Does Not Impair the Growth of Human Neuroblastoma Xenografts ». *Cancer Gene Therapy* 10, n° 11 (novembre 2003): 859-866. <https://doi.org/10.1038/sj.cgt.7700639>.

- [248] O'Reilly, Michael S., Lars Holmgren, Catherine Chen, et Judah Folkman. « Angiostatin Induces and Sustains Dormancy of Human Primary Tumors in Mice ». *Nature Medicine* 2, n° 6 (juin 1996): 689-692. <https://doi.org/10.1038/nm0696-689>.
- [249] Sims, Thomas L., Regan F. Williams, Cathy Y. Ng, Shannon F. Rosati, Yunyu Spence, et Andrew M. Davidoff. « Bevacizumab Suppresses Neuroblastoma Progression in the Setting of Minimal Disease ». *Surgery* 144, n° 2 (août 2008): 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.04.009>.
- [250] « Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma - PubMed ». Consulté le 29 avril 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12177446/>.
- [251] Waltenberger, J., L. Claesson-Welsh, A. Siegbahn, M. Shibuya, et C. H. Heldin. « Different Signal Transduction Properties of KDR and Flt1, Two Receptors for Vascular Endothelial Growth Factor ». *The Journal of Biological Chemistry* 269, n° 43 (28 octobre 1994): 26988-26995.
- [252] Bäckman, Ulrika, et Rolf Christofferson. « The Selective Class III/V Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor SU11657 Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in Experimental Neuroblastomas Grown in Mice ». *Pediatric Research* 57, n° 5 (mai 2005): 690-695. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000156508.68065.AA>.
- [253] Calero, Raul, Esther Morchon, John Inge Johnsen, et Rosario Serrano. « Sunitinib Suppress Neuroblastoma Growth through Degradation of MYCN and Inhibition of Angiogenesis ». *PLOS ONE* 9, n° 4 (23 avril 2014): e95628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095628>.
- [254] Bäckman, Ulrika, Asa Svensson, et Rolf Christofferson. « Importance of Vascular Endothelial Growth Factor A in the Progression of Experimental Neuroblastoma ». *Angiogenesis* 5, n° 4 (2002): 267-274. <https://doi.org/10.1023/a:1024564817563>.
- [255] Gong, Hong, Christoph Pöttgen, Georg Stüben, Werner Havers, Martin Stuschke, et Lothar Schweigerer. « Arginine Deiminase and Other Antiangiogenic Agents Inhibit Unfavorable Neuroblastoma Growth: Potentiation by Irradiation ». *International Journal of Cancer* 106, n° 5 (2003): 723-728. <https://doi.org/10.1002/ijc.11298>.

- [256]] Zhang, Libo, Kristen M Smith, Amy Lee Chong, Diana Stempak, Herman Yeger, Paula Marrano, Paul S Thorner, Meredith S Irwin, David R Kaplan, et Sylvain Baruchel. « In Vivo Antitumor and Antimetastatic Activity of Sunitinib in Preclinical Neuroblastoma Mouse Model ». *Neoplasia (New York, N.Y.)* 11, n° 5 (mai 2009): 426-435.
- [257] « Synergistic efficacy of sorafenib and genistein in growth inhibition by down regulating angiogenic and survival factors and increasing apoptosis through upregulation of p53 and p21 in malignant neuroblastoma cells having N-Myc amplification or non-amplification - PubMed ». Consulté le 4 mai 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19777160/>.
- [258] Okada, Keiko, Yoshiko Nakano, Kai Yamasaki, Chika Nitani, Hiroyuki Fujisaki, et Junichi Hara. « Sorafenib treatment in children with relapsed and refractory neuroblastoma: an experience of four cases ». *Cancer Medicine* 5, n° 8 (5 juin 2016): 1947-1949. <https://doi.org/10.1002/cam4.784>.
- [259] Kakodkar, Nisha C., Radhika R. Peddinti, Yufeng Tian, Lisa J. Guerrero, Alexandre Chlenski, Qiwei Yang, Helen R. Salwen, Michael L. Maitland, et Susan L. Cohn. « Sorafenib Inhibits Neuroblastoma Cell Proliferation and Signaling, Blocks Angiogenesis, and Impairs Tumor Growth ». *Pediatric Blood & Cancer* 59, n° 4 (octobre 2012): 642-647. <https://doi.org/10.1002/pbc.24004>.
- [260] Ribatti, Domenico, Giulio Alessandri, Manuela Baronio, Lizzia Raffaghello, Emilio Cosimo, Danilo Marimpietri, Paolo Giuseppe Montaldo, et al. « Inhibition of Neuroblastoma-Induced Angiogenesis by Fenretinide ». *International Journal of Cancer* 94, n° 3 (2001): 314-321. <https://doi.org/10.1002/ijc.1441>.
- [261] Berthold, Frank, Marc Hömberg, Inna Proleskovskaya, Pavel Mazanek, Margarita Belogurova, Angela Ernst, et Jaroslav Sterba. « Metronomic Therapy Has Low Toxicity and Is as Effective as Current Standard Treatment for Recurrent High-Risk Neuroblastoma ». *Pediatric Hematology and Oncology* 34, n° 5 (août 2017): 308-319. <https://doi.org/10.1080/08880018.2017.1373314>.

- [262] Berthold, Frank. « Phase 2 Trial of Metronomic Treatment in Children and Adolescents With Recurrent or Progressive Neuroblastoma (NB) ». Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, 13 juillet 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02641314>.
- [263] Nelson, A. R., B. Fingleton, M. L. Rothenberg, et L. M. Matrisian. « Matrix Metalloproteinases: Biologic Activity and Clinical Implications ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 18, n° 5 (mars 2000): 1135-49. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.5.1135>.
- [264] Sans-Fons, M. Gloria, Sonia Sole, Coral Sanfeliu, et Anna M. Planas. « Matrix Metalloproteinase-9 and Cell Division in Neuroblastoma Cells and Bone Marrow Macrophages ». *The American Journal of Pathology* 177, n° 6 (décembre 2010): 2870-85. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090050>.
- [265] Chantre, Christophe F., Hiroyuki Shimada, Sonata Jodele, Susan Groshen, Wei Ye, David R. Shalinsky, Zena Werb, Lisa M. Coussens, et Yves A. DeClerck. « Stromal Matrix Metalloproteinase-9 Regulates the Vascular Architecture in Neuroblastoma by Promoting Pericyte Recruitment ». *Cancer Research* 64, n° 5 (1 mars 2004): 1675-86. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-03-0160>.
- [266] Bjørnland, K., null Bratland A, E. Rugnes, S. Pettersen, H. T. Johansen, A. O. Aasen, Ø Fodstad, A. H. Ree, et G. M. Maelandsmo. « Expression of Matrix Metalloproteinases and the Metastasis-Associated Gene S100A4 in Human Neuroblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumor Cells ». *Journal of Pediatric Surgery* 36, n° 7 (juillet 2001): 1040-44. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.24735>.
- [267] Joshi, Shweta. « Targeting the Tumor Microenvironment in Neuroblastoma: Recent Advances and Future Directions ». *Cancers* 12, n° 8 (25 juillet 2020). <https://doi.org/10.3390/cancers12082057>.
- [268] Peng, Hongjun, Yasuyoshi Sohara, Rex A. Moats, Marvin D. Nelson, Susan G. Groshen, Wei Ye, C. Patrick Reynolds, et Yves A. DeClerck. « The Activity of Zoledronic Acid on Neuroblastoma Bone Metastasis Involves Inhibition of Osteoclasts and Tumor Cell Survival and Proliferation ». *Cancer Research* 67, n° 19 (1 octobre 2007): 9346-55. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4508>.

- [269] Vorotnjak, Marta, Joachim Boos, et Claudia Lanvers-Kaminsky. « In Vitro Toxicity of Bisphosphonates on Human Neuroblastoma Cell Lines ». *Anti-Cancer Drugs* 15, n° 8 (septembre 2004): 795-802. <https://doi.org/10.1097/00001813-200409000-00009>.
- [270] « Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates - PubMed ». Consulté le 6 mai 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10898340/>.
- [271] « Efficacy and safety of long-term bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis - PubMed ». Consulté le 6 mai 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14640924/>.
- [272] Bäckman, Ulrika, Asa Svensson, Rolf H. Christofferson, et Faranak Azarbayjani. « The Bisphosphonate, Zoledronic Acid Reduces Experimental Neuroblastoma Growth by Interfering with Tumor Angiogenesis ». *Anticancer Research* 28, n° 3A (juin 2008): 1551-57.
- [273] Evans, A E, E Baum, et R Chard. « Do infants with stage IV-S neuroblastoma need treatment? » *Archives of Disease in Childhood* 56, n° 4 (avril 1981): 271-74.
- [274] « [Neonatal Pepper's syndrome. Apropos of a series of 22 cases] - PubMed ». Consulté le 7 mai 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2327875/>.
- [275] Minard, V, O Hartmann, M C Peyroulet, J Michon, C Coze, A S Defachelle, O Lejars, et al. « Adverse Outcome of Infants with Metastatic Neuroblastoma, MYCN Amplification and/or Bone Lesions: Results of the French Society of Pediatric Oncology ». *British Journal of Cancer* 83, n° 8 (octobre 2000): 973-79. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1412>.
- [276] Richards, M. J., P. Joo, et E. F. Gilbert. « The Rare Problem of Late Recurrence in Neuroblastoma ». *Cancer* 38, n° 4 (octobre 1976): 1847-52. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197610\)38:4<1847::aid-cncr2820380464>3.0.co;2-4](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197610)38:4<1847::aid-cncr2820380464>3.0.co;2-4).
- [277] « Late occurrence of malignancy in a ganglioneuroma 19 years following radiation therapy to a neuroblastoma - Keller - 1984 - Journal of Surgical Oncology - Wiley Online Library ». Consulté le 7 mai 2021. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.2930250402>.

- [278] « Late recurrence of neuroblastoma stage 4S with unusual clinicopathologic findings - PubMed ». Consulté le 7 mai 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11381437/>.
- [279] Garaventa, Alberto, Stefano Parodi, Bruno De Bernardi, Daniela Dau, Carla Manzitti, Massimo Conte, Fiorina Casale, et al. « Outcome of Children with Neuroblastoma after Progression or Relapse. A Retrospective Study of the Italian Neuroblastoma Registry ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45, n° 16 (novembre 2009): 2835-42. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.06.010>.
- [280] Malkin, D., K. W. Jolly, N. Barbier, A. T. Look, S. H. Friend, M. C. Gebhardt, T. I. Andersen, A. L. Børresen, F. P. Li, et J. Garber. « Germline Mutations of the P53 Tumor-Suppressor Gene in Children and Young Adults with Second Malignant Neoplasms ». *The New England Journal of Medicine* 326, n° 20 (14 mai 1992): 1309-15. <https://doi.org/10.1056/NEJM199205143262002>.
- [281] Rubino, Carole, Elisabeth Adjadj, Sylvie Guérin, Catherine Guibout, Akhtar Shamsaldin, Marie-Gabrielle Dondon, Dominique Valteau-Couanet, Olivier Hartmann, Mike Hawkins, et Florent de Vathaire. « Long-Term Risk of Second Malignant Neoplasms after Neuroblastoma in Childhood: Role of Treatment ». *International Journal of Cancer* 107, n° 5 (10 décembre 2003): 791-96. <https://doi.org/10.1002/ijc.11455>.
- [282] « Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine - PubMed ». Consulté le 7 mai 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12599242/>.
- [283] Neglia, J. P., D. L. Friedman, Y. Yasui, A. C. Mertens, S. Hammond, M. Stovall, S. S. Donaldson, A. T. Meadows, et L. L. Robison. « Second Malignant Neoplasms in Five-Year Survivors of Childhood Cancer: Childhood Cancer Survivor Study ». *Journal of the National Cancer Institute* 93, n° 8 (18 avril 2001): 618-29. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.8.618>.

- [284] SHAO, JING-BO, ZHENG-HUA LU, WEN-YAN HUANG, ZHI-BAO LV, et HUI JIANG. « A single center clinical analysis of children with neuroblastoma ». *Oncology Letters* 10, n° 4 (octobre 2015): 2311-2318. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3588>.
- [285] www.cancer.ca. « Follow-up after Treatment for Neuroblastoma - Canadian Cancer Society ». Consulté le 7 mai 2021. <https://www.cancer.ca:443/en/cancer-information/cancer-type/neuroblastoma/treatment/follow-up/?region=ab>.
- [286] Friedman, Danielle Novetsky, et Tara O. Henderson. « Late Effects and Survivorship Issues in Patients with Neuroblastoma ». *Children* 5, n° 8 (6 août 2018). <https://doi.org/10.3390/children5080107>.
- [287] Cancer.Net. « Neuroblastoma - Childhood - Follow-Up Care », 25 juin 2012. <https://www.cancer.net/cancer-types/neuroblastoma-childhood/follow-care>.
- [288] Psarris, Alexandros, Michail Sindos, Anastasia Dimopoulou, Panagiotis Antsaklis, Antonios Psarakis, Thomas Kataras, Dimitrios Loutradis, et Georgios Daskalakis. « Prenatal Diagnosis of Adrenal Neuroblastoma – Differential Diagnosis of Suprarenal Masses in the Third Trimester of Pregnancy ». *Ultrasound International Open* 5, n° 3 (novembre 2019): E93-E95. <https://doi.org/10.1055/a-1070-8651>.
- [289] Erol, Onur, Dinç Süren, et Melek Büyükkınacı Erol. « Prenatal Diagnosis of Adrenal Neuroblastoma: A Case Report with a Brief Review of the Literature ». *Case Reports in Obstetrics and Gynecology* 2013 (27 mars 2013): e506490. <https://doi.org/10.1155/2013/506490>.
- [290] Werner, Heron, Pedro Daltro, Taisa Davaus, et Edward Araujo Júnior. « Fetal neuroblastoma: ultrasonography and magnetic resonance imaging findings in the prenatal and postnatal IV-S stage ». *Obstetrics & Gynecology Science* 59, n° 5 (septembre 2016): 407-410. <https://doi.org/10.5468/ogs.2016.59.5.407>.

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 الرحمان 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 وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 237

سنة: 2021

الورم الأرومي العصبي المتوسط عند الطفل : صعوبات التشخيص و طرق العلاج (بصدد 11 حالة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : 2021 / /

من طرف

السيدة زبيدة التونسي

المزودة في 30 غشت 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات المفتاحية: الورم الارومي العصبي ؛ عوامل التوقع؛ العلاج الجراحي؛ العلاج بواسطة
مضادات تكوين الاوعية الدموية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة ليلي حسيسن

أستاذة في طب الأطفال

مشرف

السيد منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

عضوة

السيدة أمينة كيلى

أستاذة في طب الأطفال