

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

ANNEE: 2012

THESE N°: 67

**FACTEURS PRONOSTIQUES DANS LES TUMEURS  
NEUROBLASTIQUES : RESULTATS DE LA REPARTITION  
DES DONNEES HISTOPATHOLOGIQUES  
SELON L'AGE ET LE STADE CLINIQUE :  
A PROPOS DE 92 CAS**

**THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Wafaa JDIOUI**

*Née le 31 juillet 1984*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES:** Tumeurs neuroblastiques - Histopathologie - Age - Stade clinique -  
Facteurs pronostiques.

**JURY**

Mme. Z. AL HAMANY Professeur d'Anatomie Pathologique		<b>PRESIDENTE</b>
Mme. N. CHERRADI Professeur d'Anatomie Pathologique		<b>RAPPORTEUR</b>
Mme. L. HESSISSEN Professeur de Pédiatrie	}	<b>JUGES</b>
Mme. A. KILI Professeur de Pédiatrie		
Mr. M. A. BOUHAPS Professeur de Chirurgie Pédiatrique		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

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

**ADMINISTRATION :**

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

**PROFESSEURS :**

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie – Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

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

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- |                           |                  |
|---------------------------|------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed   | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed     | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie       |

52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali  
 53. Pr. CHAD Bouziane  
 54. Pr. CHKOFF Rachid  
 55. Pr. KHARBACH Aïcha  
 56. Pr. MANSOURI Fatima  
 57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 58. Pr. SEDRATI Omar\*  
 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Cardiologie  
 Pathologie Chirurgicale  
 chirurgie générale  
 Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
98. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
100. Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
101. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
102. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
103. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
106. Pr. EL AOUDAD Rajae	Immunologie
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
108. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
112. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
113. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
114. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
115. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
116. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
117. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
118. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
119. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
120. Pr. OULBACHA Saïd	Chirurgie Générale
121. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
123. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

138. Mars 1995	
139. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
140. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
141. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
143. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie
144. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
145. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
146. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
148. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
149. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
150. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
151. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
152. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
153. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
154. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
155. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
156. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
157. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
158. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
159. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

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

#### Novembre 1997

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

182. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
184. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
185. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
186. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
189. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
190. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
191. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
192. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
193. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique
Novembre 1998	
194. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
195. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
196. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
197. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
198. Pr. BOUGTABAbdesslam	Chirurgie Générale
199. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
200. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
201. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
202. Pr. LAZRAK Khalid ( M)	Traumatologie Orthopédie
Novembre 1998	
203. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
204. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique
Janvier 2000	
206. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
207. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
208. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
211. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
214. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
216. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
217. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
218. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

225. Novembre 2000	
226. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
227. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
228. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
229. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
230. Pr. BENCHEKROUN Nabihah	Ophtalmologie
231. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
232. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
233. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
234. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
235. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
236. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
237. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
238. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
239. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
240. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
241. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
242. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
243. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
244. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
245. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

#### Décembre 2001

246. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. AOUD Aicha	Cardiologie
248. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
249. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
250. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
251. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
252. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
253. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
254. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
255. Pr. BENOACHANE Thami	Pédiatrie
256. Pr. BENOUSSEF Khalil	Dermatologie
257. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
258. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
259. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
260. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
261. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
262. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
263. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
264. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
265. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
266. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
267. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
268. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
269. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
270. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie

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

Décembre 2002

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

317. Pr. KRIOULE Yamina  
 318. Pr. LAGHMARI Mina  
 319. Pr. MABROUK Hfid\*  
 320. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 321. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 322. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 323. Pr. OUJILAL Abdelilah  
 324. Pr. RACHID Khalid \*  
 325. Pr. RAISS Mohamed  
 326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 327. Pr. RHOU Hakima  
 328. Pr. SIAH Samir \*  
 329. Pr. THIMOU Amal  
 330. Pr. ZENTAR Aziz\*  
 331. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

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

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

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

**359. Janvier 2005**

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

**AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtiham	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation

438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

### Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhousain *	Microbiologie

482. Pr. MRANI Saad \*  
 483. Pr. GANA Rachid  
 484. Pr. ICHOU Mohamed \*  
 485. Pr. TACHFOUTI Samira  
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 487. Pr. MELLAL Zakaria  
 488. Pr. AMMAR Haddou \*  
 489. Pr. AOUI Sarra  
 490. Pr. TLIGUI Houssain  
 491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
 492. Pr. ACHACHI Leila  
 493. Pr. MARC Karima  
 494. Pr. BENZIANE Hamid \*  
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual \*  
 496. Pr. EL OMARI Fatima  
 497. Pr. MAHI Mohamed \*  
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 499. Pr. KEBDANI Tayeb  
 500. Pr. SIFAT Hassan \*  
 501. Pr. HADADI Khalid \*  
 502. Pr. ABIDI Khalid  
 503. Pr. MADANI Naoufel  
 504. Pr. TANANE Mansour \*  
 505. Pr. AMHAJJI Larbi \*

Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. AZENDOUR Hicham \*  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BOUHSAIN Sanae \*  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. LAMSAOURI Jamal \*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim \*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed \*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik \*  
 Pr. BOUI Mohammed \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. DOGHMI Kamal \*  
 Pr. ABOUZAHIR Ali \*  
 Pr. ENNIBI Khalid \*

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

Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

### Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

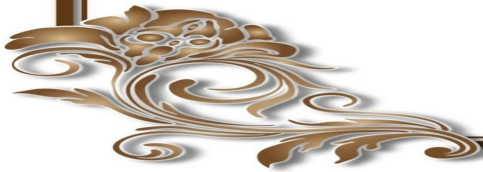
## ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

### *PROFESSEURS*

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

*\* Enseignants Militaires*

# *Dédicaces*



### *À Dieu tout puissant*

*Seigneur, merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour béni où je m'appête à faire un pas décisif dans ma vie. Aujourd'hui j'ose vous demander une chose comme l'a fait le roi Salomon dans le temps : l'esprit, non pas celui de gouverner mais celui d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans le plus grand respect des principes fondamentaux de la vie.*

### *À la mémoire de mes grands parents adorés*

*Hadj Abdenbi Attobi*

*Et Lalla Zahra Rjache*

*Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble...*

*Que Dieu ait votre âme en sa sainte miséricorde*

*Puisse-t-il vous accorder sa clémence, vous accueillir dans son sain paradis et assurer le repos de votre âme.*

### *À mon oncle maternel Sidi Omar Rjache :*

*Merci pour ta présence...*

*Tes prières et ton soutien ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Que dieu te garde et te prête santé et longue vie.*

## *À ma Chère mère Houria*

*C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.*

*Aucune dédicace, ni aucun travail, ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que je te porte.*

*Ta bonté, ta générosité et ta patience sont sans limite.*

*Tu as su être pour moi la mère, la sœur et l'amie.*

*Sans tes prières, tes précieux conseils, ton dévouement sans bornes, je n'en serais pas là aujourd'hui.*

*Que dieu tout puissant te protège et te prête une longue vie*

.

### *À mon père Abdellah*

*Aucune expression ne saurait traduire les sentiments que j'ai pour toi.*

*J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta fierté.*

*Je te remercie pour toutes les valeurs morales que tu m'as inculquées et pour l'éducation que tu m'as donnée.*

*Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude.*

### *À mon cher frère Badrdine*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de mon amour et mon attachement.*

*Ton soutien et tes encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je te souhaite un très bel avenir, aussi grand que ta gentillesse, aussi beau que ta pureté d'âme.*

*À ma tante Naïma Attobi  
et mon oncle Abdelghafor Attobi*

*En témoin de l'amour et de l'estime que je vous porte.*

*Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*Merci pour votre soutien durant les moments difficiles.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon affection  
indéfectible.*

*Je prie dieu de vous prêter santé, bonheur et longue vie.*

*À mes oncles maternels Abdelmonim, Abdelhadi  
et Lotfi et leurs enfants.*

*Je voudrais à travers ce travail, vous exprimer le respect et  
l'amour que je vous porte.*

*J'espère que vous retrouvez dans cette dédicace, le témoignage de  
mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.*

*À mon grand père paternel Ahmed Jdioui*

*Que dieu te prête santé et longue vie.*

*À la mémoire de ma grand-mère paternelle Fatima*

*À la mémoire de ma tante paternelle Zohra*

*Que Dieu ait votre âme en sa sainte miséricorde.*

*À ma tante paternelle Rabéa*

*À mes oncles paternels Hassan, Abdesslam*

*et Mohamed et leurs enfants.*

*À toute la famille Jdioui, Attobi et Riache.*

*Que ce travail soit le témoin de mon amour et mon estime*

*pour vous. Puisse Dieu vous préserver santé et bonheur.*

*À mes amis :*

*Amal, Amine, Dalal, Khadija, Khouloud, Hicham, Nouha,*

*Rabha, Rokja, Sanae, Sarah, Selma, Youssef, Zakaria et Zineb.*

*Je vous souhaite un excellent avenir et une vie pleine de bonheur*

*et de santé.*

*À tous mes enseignants et professeurs tout  
au long de mes études*

*En témoignage de ma gratitude...*

*À tous ceux qui ont participé d'une manière  
ou d'une autre à la réalisation de ce travail...*

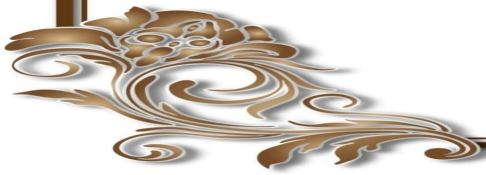
*À tous ceux que j'ai involontairement omis de citer...*

*À tous les enfants du monde...*

*À tous les patients atteints de cancer auxquels je pense toujours...*

*À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer  
leurs souffrances...*

# *Remerciements*



*À notre maître et Rapporteur de thèse  
Madame le professeur Cherradi Nadia  
Professeur d'anatomie pathologique*

*Vous m'avez fait l'honneur de me confier cette thèse et veiller à son élaboration.*

*Je vous dois une reconnaissance particulière pour votre générosité et pour l'intérêt constant que vous avez porté à mon travail.*

*Vos conseils pertinents me serviront sûrement durant toute ma vie.*

*Veillez trouver dans mon travail, l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.*

*À notre maitre et Présidente de jury  
Madame le professeur Z. Al hamany  
Professeur d'anatomie pathologique*

*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider notre jury  
de thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles ont toujours soulevé en  
nous une profonde admiration.*

*Puisse ce travail être l'assurance de notre profonde  
reconnaissance.*

*À nos maitres et juges de thèse*

*Madame le professeur Hessissen Laila :*

*Professeur de pédiatrie*

*Madame le professeur Kili Amina :*

*Professeur de pédiatrie*

*Permettez-moi de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges.*

*Que vous acceptiez de juger mon travail ne peut que le rendre plus valeureux et plus intéressant.*

*Je me permets de vous exprimer mes sincères remerciements et mon profond respect.*

*A notre maitre et juge de thèse*

*Monsieur le professeur Bouhafs Mohamed el Amine :*

*Professeur de chirurgie pédiatrique*

*Votre présence parmi les membres du jury constitue pour moi un grand honneur.*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et mes vifs remerciements.*

# Sommaire

I. INTRODUCTION .....	2
<b>PREMIÈRE PARTIE</b> .....	<b>4</b>
II. HISTOIRE NATURELLE- ÉTIOLOGIE- CELLULES D'ORIGINE .....	6
A. Étiologie-Cellules d'origine .....	6
B. Histoire naturelle .....	7
1. Involution / Régression spontanée.....	8
2. La maturation : .....	9
3. La prolifération agressive : .....	10
III. RAPPEL SUR LES FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES : .....	12
A. L'âge au diagnostic.....	12
B. Stades cliniques : .....	13
IV. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES HISTOLOGIQUES : .....	16
1. Prise en charge des prélèvements .....	16
a. Recommandations générales pour la manipulation des tissus et pour la préservation cellulaire et tissulaire.....	17
b. Échantillonnage.....	18
c. Examen histologique de la tumeur primitive : voir paragraphe "description anatomopathologique».....	20
d. Examen histologique de la tumeur métastatique : .....	20
e. Examen histologique après chimiothérapie : .....	21
f. Examen des ganglions lymphatiques régionaux : .....	21
g. Le cas des tumeurs non réséquables : .....	22
2. Description anatomopathologique : .....	22
a. Macroscopie : .....	22
b. Microscopie : .....	22
3. Les caractéristiques histologiques spécifiques : .....	29
a. Index mitotique et caryorrhexique (MKI) : .....	29
b. Les calcifications : .....	30
4. Les cas problématiques dans l'évaluation histologique .....	31
a. Tumeurs neuroblastiques inclassables : TNP NOS (Not otherwise specified) .....	31
b. Neuroblastome stroma pauvre NOS .....	31
c. Ganglioneuroblastome NOS.....	31
5. Diagnostic différentiel et immunohistochimie : .....	32
6. Facteurs et classification histo-pronostiques : .....	33

7. Le rapport du pathologiste .....	36
V. GÉNÉTIQUE DU NEUROBLASTOME ET FACTEURS PRONOSTIQUES MOLÉCULAIRES :.....	39
A. Instabilité génétique : .....	40
B. Prédisposition génétique :.....	41
C. Facteurs pronostiques : .....	43
1. Facteurs pronostiques moléculaires validés : .....	43
<i>a. L'oncogène NMYC :</i> .....	43
<i>b. La ploïdie :</i> .....	57
<i>c. Les aberrations chromosomiques :</i> .....	59
<i>d. L'altération d'expression des gènes :</i> .....	65
1. Les neurotrophines : .....	65
2. Le gène de résistance multiple aux drogues MDR:.....	69
3. La molécule CD44 : .....	69
<i>e. Les voies de signalisation de l'apoptose :</i> .....	70
2. Nouveaux facteurs pronostiques moléculaires :.....	71
<i>a. Le gène ALK :</i> .....	71
<i>b. Les autres facteurs pronostiques :</i> .....	80
Deuxième Partie .....	86
I. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	88
II. RÉSULTATS : .....	91
III. DISCUSSION .....	108
IV. CONCLUSION .....	121
<b>ANNEXES</b> .....	124
<b>RESUMES</b> .....	130
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	134

## Liste des Abréviations

- ADN:** Acide Désoxyribonucléique
- ALCL :** Anaplastic Large Cell Lymphoma
- ALK:** Anaplastic Lymphoma Kinase
- ARNm:** Acide Ribonucléique messenger
- BARD1 :** BRCA1 associated RING domain 1
- Bcl2:** B-cell CLL/Lymphoma 2
- BDNF:** Brain-Derived Neurotrophic Factor
- BIRC7:** Baculoviral IAP repeat containing 7
- BIRC5:** Baculoviral IAP Repeat Containing 5
- BOM:** Biopsie Ostéo-Médullaire
- BRCA1 :** Breast Cancer 1
- CADM1:** Cell Adhesion Molecule 1
- CASP8 :** caspase 8 associated protein
- CCG :** Children's Cancer Group
- CDK4:** Cyclin- Dependant Kinase 4
- CDKN2A:** Cyclin-Dependant Kinase Inhibitor 2A
- CGH:** Comparative Genomic Hybridization
- CHD5:** Chromodomain Helicase DNA Binding Protein 5.
- CHOP:** Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique
- CISH:** Chromogenic In Situ Hybridization
- CNV:** Copy Number Variation
- COG:** Children's Oncology Group
- CpG:** C phosphodiester bond G
- DAPK:** Death Associated Protein Kinase 1
- DCR2 :** Decoy Receptor 2
- DDX1:** Dead (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 1

**DMs:** Double- Minute chromatin bodies

**EFS:** Event Free Survival

**EML4-ALK :** Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4–Anaplastic Lymphoma Kinase

**FISH:** Fluorescence In Situ Hybridization

**FCM:** Flow Cytometry

**GD2:** Disialoganglioside 2

**GM-CSF:** Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

**GNB:** Ganglioneuroblastome

**GWAS :** Genome Wide Association Study

**HER2 :** Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

**HDAC :** Histone deacetylase

**HIF :** Hypoxia Inducible Factors

**HLA :** Human Leucocyte Antigen

**HRAS:** v-Ha-ras Harvey rat sarcomaviral oncogene homolog

**HSRs:** Homogeneously Staining Regions

**HVA:** Homovanillic Acid

**IGF:** Insuline-like Growth Factor

**IGF-1R:** Insuline-like Growth Factor-1Receptor

**IL6:** Interleukine 6

**IMT :** Inflammatory Myofibroblastic Tumors

**INK4:** Inhibitors of CDK4

**INPC:** International Neuroblastoma Pathology Classification

**INRG:** International Neuroblastoma Risk Group

**INRGSS:** International Neuroblastoma Risk Group Staging System

**IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique

**INSS:** International Neuroblastoma Staging System

**kDa :** KiloDalton

**LDH:** Lactico-déshydrogénase

**LMO1 :** LIM domain only 1

**LOH:** Loss Of Heterozygosity

**LTK- Kinase :** Leukocyte receptor tyrosine kinase

**MAP-kinase** Mitogen-activated protein

**Mb:** Mégabase

**MCM7:** Minichromosome Maintenance Complex Component 7

**MDM2 :** Murine Double Minute 2

**MDR:** Multidrug Resistance

**MIBG:** Méta-Iodo-Benzyl-Guanidine

**MKI:** Index mitotique et caryorrhexique

**MO:** Moelle osseuse

**MRP:** Multidrug Resistance-related Protein

**MSKCC:** Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

**MYCNOS:** MYCN Opposite Strand

**NAG:** Neuroblastoma Amplified Gene

**NCAM :** Neural Cell Adhesion Molecule

**NF1 :** Neurofibromatose de type I

**NFS:** Numération Formule Sanguine

**NGF:** Nerve Growth Factor

**NK:** Natural Killer

**NME1:**Non-metastatic cells 1, protein CNM 23A expressed in

**NOS:** Not Otherwise Specified

**NPM-ALK :** Nucleophosmin-Anaplastic Lymphoma Kinase

**NSE:** Neuron Specific Enolase

**ODC:** Ornithine Decarboxylase

**PCR:** Polymerase Chain Reaction

**PHOX2B** : Paired-like homeobox 2b

**PI3K** : phosphatidylinositol 3-kinase

**PNET**: Tumeur Neuro-Ectodermique Périphérique

**POG** : Pediatric Oncology Group

**PPM1D**: Protein Phosphatase, Mg<sup>2+</sup>/ Mn<sup>2+</sup> dependant, 1D

**RASSF1A**: Ras Association Domain Family 1A

**RB1**: Retinoblastoma 1

**RMS**: Rhabdomyosarcome

**RT PCR**: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction ou Real-Time Polymerase Chain Reaction

**SB**: Southern Blot

**SNP**: Single Nucleotide Polymorphism

**Tc99**: Technétium99

**TDM**: Tomodensitométrie

**TH**: Tyrosine Hydroxylase

**TNFR**: Tumor Necrosis Factor Receptor

**TNP** : Tumeurs Neuroblastiques Périphériques

**TPM4-ALK** : Tropomyosin 4- Anaplastic Lymphoma Kinase

**TRKA, B, C**: Receptor Tyrosine Kinase A, B, C

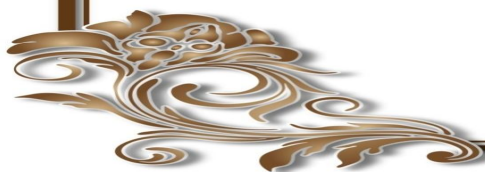
**VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor

**VIP**: Vasoactive Intestinal Peptide

**VMA**: Vanilmandelic Acid

**WT1** : Wilms tumor 1

# *Introduction*



## I. INTRODUCTION

Les tumeurs neuroblastiques constituent un spectre de tumeurs comportant le neuroblastome, le ganglioneuroblastome et le ganglioneurome.

Le neuroblastome est la tumeur solide extra-crânienne la plus fréquente du jeune enfant (1,2).

Il représente 6 % à 10 % des tumeurs malignes de l'enfant de moins de 15 ans et 15% des causes de décès par cancer chez cette même tranche d'âge (7). L'âge moyen de diagnostic est de 2 ans et 90% des neuroblastomes surviennent avant l'âge de 5 ans (1, 3,5).

Au Centre d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique (CHOP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat, le neuroblastome représente 9% de tous les cancers de l'enfant, avec en moyenne 28 nouveaux cas par an. Il occupe la quatrième place après les leucémies aiguës lymphoblastiques, les lymphomes malins non hodgkiniens et la maladie de hodgkin (Données du CHOP 2011).

Le neuroblastome est un modèle unique en oncologie. En effet, il se caractérise par sa grande hétérogénéité clinique, biologique, anatomopathologique et évolutive, avec un large éventail d'agressivité tumorale allant de la régression spontanée à l'évolution rapidement progressive et résistance aux thérapeutiques les plus intensives (1, 4,10).

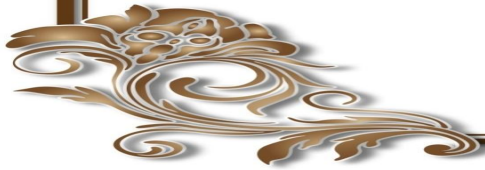
Le pronostic est lié à l'âge au moment du diagnostic, au stade d'extension tumorale et aux facteurs biologiques moléculaires récemment décrits. En effet, l'analyse moléculaire du neuroblastome a permis l'identification d'un grand nombre de remaniements à l'origine de la variabilité évolutive (1,10). L'existence d'une amplification du gène N-MYC représente un facteur pronostique majeur, associé à une évolution tumorale défavorable et conduit, par conséquent, à une intensification thérapeutique. D'autres facteurs pronostiques associés tels la délétion du bras court du chromosome 1 et la ploïdie permettent de définir le traitement optimal adapté au risque (1, 2, 4,10). Par ailleurs, de nouveaux facteurs potentiels ont été identifiés et sont en cours d'évaluation (13).

La valeur de 13 facteurs pronostiques potentiels a été étudiée (l'âge, le stade clinique, la catégorie histologique, le grade de différenciation, le MKI, les anomalies du chromosome 11, les anomalies du chromosome 1, le statut NMYC, la ploïdie, le taux de ferritine, le taux de LDH, le site tumoral primitif (surrénalien ou extra-surrénalien) et enfin la présence ou absence de métastases). Cinq facteurs pronostiques parmi les 13 incombent au pathologiste et sont fortement significatifs sur le plan clinique et biologique ce sont : la catégorie histologique, le grade de différenciation, le statut NMYC, les anomalies du chromosome 11 et la ploïdie (11).

La combinaison des facteurs pronostiques cliniques, histologiques et biologiques moléculaires a permis d'établir des systèmes de stratification du risque de la maladie dont dépend le traitement. Il existe quatre systèmes majeurs de stratification du risque utilisés dans différentes régions du monde (Europe, USA, Japon et Allemagne); l'exemple du système de l'INRG est donné en exemple en page annexe (9, 11, 20, 23,62).

Le but de ce travail est de corréliser les données histo-pathologiques avec l'âge, le stade clinique et l'évolution de la maladie sur une série de patients suivis pour tumeurs neuroblastiques au centre d'Hémo-Oncologie Pédiatrique (CHOP) de l'hôpital d'enfants de Rabat (HER). Dans un deuxième temps, une mise au point est faite sur les données récentes en biologie moléculaire du neuroblastome.

# *Première Partie*



## *Histoire naturelle-étiologie -cellules d'origine*

---

## **II. HISTOIRE NATURELLE- ÉTIOLOGIE- CELLULES D'ORIGINE**

### **A. Étiologie-Cellules d'origine (9) :**

Les tumeurs neuroblastiques périphériques, dont le neuroblastome, appartiennent aux tumeurs à petites cellules rondes de l'enfance. Elles dérivent des cellules souches du système nerveux sympathique : les sympathogonies. Après migration à partir de la crête neurale, ces sympathogonies pluripotentes forment les ganglions sympathiques, les cellules chromaffines de la médullosurrénale et les para-ganglions, représentant les localisations typiques des tumeurs neuroblastiques.

Les mécanismes à l'origine de la persistance des cellules embryonnaires qui, plus tard, donneront naissance aux tumeurs neuroblastiques périphériques, sont jusque là inconnus. Une défaillance des gènes embryonnaires contrôlant le développement de la crête neurale semblent être en cause dans la prolifération déséquilibrée et les troubles de la différenciation du neuroblastome.

Cette défaillance cause une perturbation du programme génétique normal de différenciation entraînant un blocage précoce ou tardif de la différenciation. Les sous-types histologiques classiques des tumeurs neuroblastiques périphériques : neuroblastome, ganglioneuroblastome et ganglioneurome reflètent le spectre de maturation allant des tumeurs avec prédominance de neuroblastes indifférenciés à ceux constitués largement de cellules bien différenciées entourées d'un stroma dense de cellules schwanniennes.

La particularité du neuroblastome est l'hétérogénéité cellulaire. Même si la présence de cellules phénotypiquement différentes peut être expliquée par la mutagenèse en cours, l'hypothèse des cellules souches cancéreuses a fourni une explication alternative intrigante de l'hétérogénéité neuroblastique. Cette hypothèse suggère que de rares cellules souches multipotentes avec potentiel indéfini d'auto-renouvellement conduit à la genèse et la croissance tumorale.

Même si l'existence de cellules souches cancéreuses dans les leucémies et quelques tumeurs solides a été établie, les cellules souches du neuroblastome n'ont pas été clairement identifiées. Les programmes de développement contrôlant l'auto-renouvellement des cellules souches neuronales, comportent les voies Notch, Sonic hedgehog et Wnt /  $\beta$  caténine ont été impliquées dans la tumorigenèse embryonnaire.

Il est concevable que les cellules souches neuroblastiques proviennent des cellules souches normales de la crête neurale, tantôt préservant tantôt dysrégulant ces voies. L'identification et la caractérisation des cellules souches cancéreuses dans le neuroblastome, pourrait permettre une approche ciblée pour un traitement plus efficace.

### **B. Histoire naturelle :**

En 1963, Beckwith et Perrin ont suggéré une histoire naturelle des tumeurs neuroblastiques périphériques qui peut inclure l'involution (régression) et la maturation. Cette hypothèse était basée sur leur observation du "Neuroblastome In Situ", une lésion surrénalienne de taille microscopique qui est cytologiquement identique au neuroblastome typique et qui est détectée chez les nourrissons à une fréquence 50 fois supérieure à la fréquence prévue du neuroblastome surrénalien primitif (9).

Le phénomène de régression spontanée de tumeurs, même de grande taille, a été bien documenté et semble être un événement plutôt commun chez le nourrisson. Les campagnes de dépistage réalisées au Canada, en Allemagne et au Japon ont suggéré que l'incidence annuelle chez le nourrisson était de loin supérieure au nombre de patients qui présenteront la maladie plus tard, démontrant que plusieurs cas identifiés au dépistage subiront une régression spontanée (6).

Les tumeurs neuroblastiques périphériques présentent plusieurs potentialités évolutives (31) :

## **1. Involution / Régression spontanée :**

Il existe des preuves importantes appuyant la survenue naturelle ou programmée de la mort cellulaire au cours de la vie embryonnaire, spécialement durant le développement du système nerveux central et périphérique.

Ce processus, nommé "involution" est caractérisé par une mort cellulaire massive de neuroblastes encore immatures, avant différenciation complète. Dans des modèles expérimentaux, la perte cellulaire au cours de ce processus semble être la conséquence de l'insuffisance en facteurs neurotrophiques spécifiques de maintenance, comme le NGF (Nerve Growth Factor) facteur de croissance nerveuse.

Dans le développement de la médullosurrénale, des agrégats microscopiques de cellules immatures de la crête neurale, qu'on appelle "nodules neuroblastiques" sont vus à l'intérieur et à l'extérieur de la glande surrénale; les cellules sont destinées soit à former la médullaire soit à subir une involution.

Le neuroblastome dit "In Situ" a été retrouvé à l'autopsie dans 1220 glandes surrénales de nourrissons âgés de 3 mois ou moins, dont la mort est en rapport avec des causes non tumorales. Cette incidence élevée, dépassant de loin le nombre de cas de neuroblastomes détectés cliniquement, implique que la plupart des lésions In Situ subissent une involution ou une régression spontanée. Il est encore à déterminer si ces "tumorlets neuroblastiques" sont des reliquats embryonnaires, hyperplasie ou néoplasie.

L'existence d'une régression spontanée de neuroblastomes cliniquement apparents, décrite dans des rapports du début du 20<sup>ème</sup> siècle, a été d'abord définie comme une entité clinique différente du stade IVS de la maladie (S : Spécial) en 1971.

Bolande a spéculé qu'un mécanisme immunologique peut être important dans le processus de régression spontanée.

Le manque de facteurs neurotrophiques peut contribuer à la mort des cellules tumorales dans ces cas.

Hiyama et al ont montré que l'enzyme télomérase était inactive dans la régression des neuroblastomes de stade IVS.

Il est juste d'affirmer que les mécanisme(s) sous-jacent(s) de régression spontanée du neuroblastome ne sont pas entièrement compris actuellement, mais il a été suggéré que les conditions génétiques préalables permettant d'amorcer le processus de régression comprennent : un bras court du chromosome 1 intact, une non amplification du gène NMYC et une quasi-triploïdie (31).

## **2. La maturation :**

La maturation spontanée des tumeurs neuroblastiques est un phénomène bien connu, avec une documentation datant de plus d'un siècle.

Cushing et Wolbach ont rapporté le cas d'un enfant avec neuroblastome sympathique qui a été biopsié durant la petite enfance et réséqué 10 ans plus tard, au moment où la tumeur était un ganglioneurome. Le ganglioneurome n'est pas considéré comme une entité distincte, mais plutôt comme la phase finale de maturation des neuroblastomes : tous les ganglioneuromes étaient des neuroblastomes à un stade précoce de leur développement.

Les ganglioneuromes sont rarement vus chez le nourrisson, ils surviennent plutôt chez des enfants plus âgés, car le processus de maturation tumorale nécessite du temps.

Les neuroblastomes avec potentiel de maturation peuvent se propager aux ganglions lymphatiques régionaux, où les tissus neuroblastiques à différents stades de maturation sont vus sans indication de malignité.

Les caractéristiques génétiques des neuroblastes mûrissant ou des cellules ganglionnaires dans les neuroblastomes sont les mêmes que pour les neuroblastes régressant, tels un bras court du chromosome 1 intact, une non-amplification du gène NMYC et un contenu en ADN quasi-triploïde.

Les neuroblastomes se composent de deux populations principales : les cellules neuroblastiques/ganglionnaires et les cellules de Schwann. Les deux types cellulaires étaient considérés auparavant comme dérivants du clone neuroblastique malin, mais des données récentes indiquent que les cellules de Schwann dans les tumeurs neuroblastiques sont probablement de nature réactionnelle et ont été recrutés à partir des tissus environnants non néoplasiques par les cellules tumorales.

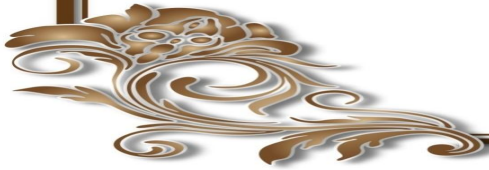
Sur la base des interactions connues entre les neuroblastes normaux et les cellules de Schwann ou les cellules gliales, il a été suggéré que les neuroblastes néoplasiques produisent des agents mitogènes des cellules de Schwann et des facteurs chimiotactiques qui sont importants pour le recrutement de ces cellules. Celles-ci, une fois présentes dans le tissu tumoral, en retour, sont supposées produire des facteurs antiprolifératifs et des facteurs induisant la différenciation, essentiels pour la différenciation neuronale.

L'impact pronostique du développement du stroma Schwannien dans les neuroblastomes et le fait que le processus de maturation soient liés à l'âge avaient déjà été soulignés dans la classification âge-dépendante proposée par Shimada et al.(31)

### **3. La prolifération agressive :**

La majorité des neuroblastomes détectables cliniquement ne subissent pas de régression spontanée ni de maturation, mais se présentent comme des tumeurs de stade avancé. Une proportion variable des neuroblastomes localisés ou de stade IVS ont le potentiel pour progresser au stade IV de la maladie. Il existe un lien apparent entre l'agressivité tumorale et les aberrations chromosomiques spécifiques, l'amplification du gène NMYC, comme étant la première caractéristique génétique défavorable définie, les délétions du bras court du chromosome 1 (del1p36) et un contenu en ADN di ou tétraploïde (31).

*Rappel sur les facteurs  
pronostiques cliniques*



### **III. RAPPEL SUR LES FACTEURS PRONOSTIQUES CLINIQUES :**

#### **A. L'âge au diagnostic**

L'évolution à long terme d'un neuroblastome peut dans une large mesure être anticipée grâce à deux critères simples : le stade d'extension tumorale, évalué par l'International Neuroblastoma Staging System (INSS) et l'âge de l'enfant au moment du diagnostic. Cette constatation ancienne (Breslow et al., 1971) garde une signification majeure (10,83).

L'âge est un facteur pronostique indépendant. Plus les enfants sont jeunes meilleur est le pronostic, avec un âge charnière identifié à un an pour les enfants présentant une maladie métastatique (2). La survie des enfants de moins d'un an est significativement meilleure que celle des enfants plus âgés, ayant le même stade de la maladie et particulièrement ceux qui sont vus à des stades avancés (10,12). Récemment, l'âge -charnière de 547 jours (18 mois) semble être cliniquement plus significatif pour prédire l'évolution que 365 jours (Cohn et al. 2009). L'âge-charnière optimal (optimal age cutoff) déterminé correspond à l'intervalle entre 15 et 19 mois selon l'étude de l'INRG. Pour des raisons pratiques, l'âge-seuil choisi par INRG Task Force pour le nouveau système de stadification (INRGSS) est celui de 18 mois (11, 20, 62,81).

Une étude rétrospective réalisée par le COG a analysé 3666 patients. Après ajustement des facteurs pronostiques connus comme le stade INSS et le statut NMYC, cette analyse a montré que l'impact pronostique de l'âge était constant et que l'âge-charnière de 570 jours et 670 jours serait plus approprié à la stratification du risque. Cette étude a été effectuée sur la base des rapports précédents selon lesquels un groupe d'enfants âgés entre 12 et 18 mois classés stade IV avaient un excellent pronostic. Les enfants dont l'âge est compris entre 12 mois et 18 mois constituent un groupe de transition entre les nourrissons et les enfants plus âgés. L'évolution des patients âgés de 13 à 18 mois est similaire à celle des enfants plus jeunes (20, 59,78).

L'analyse de la base de données de l'INRG entre 1990 et 2002 a abouti à la confirmation biologique et statistique de la révision de l'âge-charnière ou âge-seuil.

Le système de classification de l'INRG considère les patients âgés de plus de 18 mois comme étant à haut risque, même s'il s'agit d'un seul critère parmi 7 critères utilisés pour déterminer le risque de la maladie (59).

## **B. Stades cliniques :**

Le stade clinique est déterminé au terme d'un bilan d'extension. Ce dernier comporte les examens recommandés par l'INSS indiqués sur le tableau I ci-dessous.

Bilan initial d'un neuroblastome (**recommandations INSS**) (1) :

### **Marqueurs :**

Catécholamines urinaires des 24h.

NSE

Ferritine

LDH

Congélation sérum (autres examens selon études)

### **Tumeur primitive :**

Radiographie standard

Echographie

IRM (neuroblastome thoracique ou en sablier)

Biopsie : histologie conventionnelle, immunohistochimie, oncogène N-MYC, ploïdie, caryotype, congélation (études ultérieures).

### **Métastases :**

MIBG ; <sup>99m</sup>Tc si MIBG négative.

Au minimum 4 myélogrammes et 2 biopsies médullaires

Le stade clinique représente le facteur pronostique indépendant le plus important à côté de l'âge et des facteurs génétiques (3,6).

Plusieurs systèmes de classification ont été établis pour distinguer des groupes pronostiques, permettant à priori de définir les indications thérapeutiques adaptées au risque de la maladie. Aucune des classifications n'est complètement satisfaisante.

La classification d'Evans est la plus ancienne (voir tableau en annexe n°2) et est largement utilisée. Son défaut principal est d'être purement anatomique (4).

La classification internationale INSS (International Neuroblastoma Staging System) version modifiée est utilisée actuellement. Cette classification post-chirurgicale comporte des critères pour le diagnostic, la stadification et la réponse au traitement. Elle est divisée en 4 stades (voir tableau en annexe n°2) et tient compte de l'extension tumorale, l'atteinte ganglionnaire, les métastases et la résection chirurgicale. C'est la classification la plus couramment employée dans le monde et représente actuellement la norme pour la communauté internationale, mais n'est pas jugée comme suffisante. Son défaut essentiel est d'être strictement chirurgicale, elle n'est donc applicable qu'aux patients opérés d'emblée, elle ne permet pas non plus de juger de l'opérabilité des patients. L'INSS représente un consensus systématique utilisé, couplée à l'intégration des facteurs pronostiques cliniques et biologiques indépendants, ceux-ci n'entrant pas dans la classification malgré un poids pronostique considérable (3, 4, 5,6).

L'INRG Task Force a établi un système de stadification pré-thérapeutique basé sur des critères cliniques et des facteurs de risque spécifiques définis par l'imagerie (specific Image Defined Risk Factors : IDRFs) .

L'IDRFs et le système de stadification de l'INRG (INRGSS) sont appliqués au moment du diagnostic. L'INRGSS distingue les stades L1, L2, M et MS (tableau en annexe n°3). L'évaluation de l'impact pronostique de l'INRGSS montre que les patients stade L1 ont, significativement, une meilleure survie globale que les patients stade L2.

L'INRGSS diffère de l'INSS. L'INRGSS est basée sur des caractéristiques d'imagerie préopératoire et non pas sur la résection chirurgicale. D'autre part, la ligne médiane et l'envahissement des ganglions lymphatiques ne sont pas inclus dans l'INRGSS. La limite d'âge pour le stade INRGSS MS est fixée à 547 jours (18 mois) en comparaison avec 12 mois pour le stade INSS IVS.

La comparaison des deux classifications est en cours (20).

*Diagnostic anatomo -pathologique et facteurs  
pronostiques histologiques*

---

## **IV. DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE ET FACTEURS PRONOSTIQUES HISTOLOGIQUES :**

Au terme de l'évaluation clinique, biologique et d'imagerie, le diagnostic de neuroblastome est fortement suspecté et l'évaluation de la dissémination de la maladie faite. Cependant, la certitude diagnostique repose sur l'analyse anatomopathologique de la tumeur. En outre, l'analyse génétique permettra d'identifier des facteurs pronostiques indispensables à une prise en charge thérapeutique adéquate. Si la tumeur est localisée et facilement opérable, ces analyses seront pratiquées sur la pièce opératoire, en revanche, si la tumeur est métastatique ou inopérable, du matériel tumoral sera prélevé au niveau de la tumeur primitive ou des métastases par la technique la moins invasive possible selon la localisation avant chimiothérapie (2).

### **1. Prise en charge des prélèvements :**

L'évaluation anatomo-pathologique assure 3 fonctions essentielles : le diagnostic, l'histopronostic et la réalisation d'une banque de tissus congelés. Cette dernière est obligatoire pour permettre la réalisation des études génétiques et moléculaires dont la plus importante pour le pronostic est la recherche d'une amplification de l'oncogène NMYC.

Les éléments décisifs pour le traitement sont le stade clinique, l'amplification du gène NMYC et la catégorisation pronostique histopathologique, celle dernière prend toute sa valeur dans les stades localisés où certains enfants présentent une évolution péjorative, alors que tous les autres critères sont favorables.

Pour le pathologiste, l'étude d'une tumeur neuroblastique périphérique dépend de son opérabilité. Il aura à faire face soit à une pièce opératoire non chimiothérapée, soit à des prélèvements de type biopsie ou cytoponction (de la tumeur primitive ou d'une métastase) puis pièce opératoire post-chimiothérapie. La première situation est idéale pour établir la classification internationale actuellement recommandée. Dans le cas de prélèvements biopsiques, la recommandation est actuellement de faire le diagnostic de tumeur

neuroblastique périphérique, éventuellement de la classer en catégorie (neuroblastomes, ganglioneuroblastomes mélangés, ganglioneuroblastomes nodulaires et ganglioneuromes) sans réaliser l'histopronostic, la quantité de matériel étant insuffisante pour être jugée représentative de l'ensemble de la tumeur. De la même façon, les pièces opératoires après chimiothérapie permettent d'établir souvent un diagnostic, mais non de réaliser l'histopronostic. En tous cas, le pathologiste est tenu de décrire les faits observés sous réserve soit du volume examiné en cas de biopsie, soit de la chimiothérapie dans le cas d'une pièce opératoire post-chimiothérapique.

Dans le cas d'une pièce opératoire avant chimiothérapie, situation rencontrée dans les tumeurs neuroblastiques périphériques localisées opérables, le pathologiste peut exercer l'ensemble de ses fonctions à savoir réaliser le diagnostic, l'histopronostic et une tumorothèque, selon les recommandations de l'INPC. La réception d'une pièce opératoire est le plus souvent programmée, l'intervention ayant lieu dans des centres d'oncologie et de chirurgie pédiatrique, dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire (29).

**a. Recommandations générales pour la manipulation des tissus et pour la préservation cellulaire et tissulaire (31,32) :**

D'abord, la tumeur fraîche doit être transférée dès que possible du bloc opératoire au laboratoire de pathologie, sous conditions stériles.

La manipulation et la section tumorale doivent toujours être réalisées par le pathologiste qui doit être au centre du processus d'échantillonnage.

En plus des tâches importantes qui lui sont attribuées, à savoir le diagnostic morphologique et l'évaluation histopronostic, il doit choisir les zones tumorales adéquates pour les analyses biologiques/ génétiques-moléculaires. Cette procédure est essentielle pour une interprétation valable des résultats, pour laquelle le contenu exact en cellules tumorales de l'échantillon doit être déterminé. Ceci n'est possible que si le pathologiste évalue les échantillons adjacents à ceux utilisés pour les analyses biologiques.

Dans tous les cas, qu'il s'agisse de résection tumorale ou de biopsie, du matériel tumoral provenant de différentes zones de la tumeur (les nodules sont d'un intérêt particulier) doit être pris pour examen histologique- biologique moléculaire.

Cette recommandation est basée sur l'observation des hétérogénéités tumorales au niveau génétique (par exemple le statut NMYC et/ou du chromosome 1p) et/ou au niveau histologique (ganglioneuroblastome sous-type nodulaire selon l'INPC) qui ont tous deux des implications pronostiques.

Une coopération étroite entre pathologistes et biologistes moléculaires est donc fortement recommandée. Les pathologistes doivent informer les biologistes si des zones morphologiquement défavorables sont présentes au niveau du matériel inclus en paraffine, mais probablement pas dans les échantillons sélectionnés pour les études moléculaires et génétiques.

Dans les cas où les fragments choisis pour les analyses biologiques ne sont pas appropriés pour obtenir des résultats fiables. Le statut du gène NMYC, du chromosome 1p36.3 et la ploïdie peuvent être déterminés au niveau du matériel inclus en paraffine (31,32).

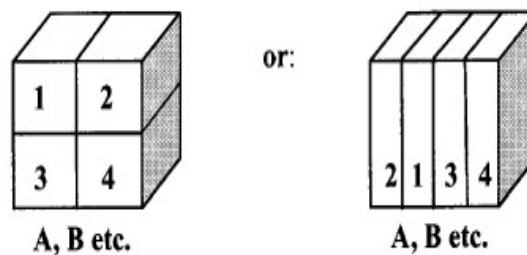
#### **b. Échantillonnage :**

L'hétérogénéité morphologique et génétique du neuroblastome nécessite une étude histologique et biologique approfondie de la tumeur. Si possible, toute la tumeur doit être examinée microscopiquement afin de faciliter la détection de tout nodule neuroblastique qui peut avoir été négligé sur l'examen macroscopique.

En pratique, dans l'évaluation macroscopique complète de l'échantillon, des sections doivent être obtenues des zones centrales et périphériques de la tumeur (au moins une section / 1 cm de la tumeur dans la plus grande dimension et des sections des marges chirurgicales encrées) (30).

En plus des tissus prélevés pour l'examen histologique, l'INPC recommande l'échantillonnage d'un spécimen chirurgical neuroblastique pour études biologiques comme suit (30):

- Un minimum de deux échantillons A et B mesurant chacun 1cm x 1cm x 1cm si possible, doivent être prélevés de préférence à partir de zones morphologiquement différentes. Les échantillons A et B doivent être divisés en 4 pièces (20) comme indiqué sur le schéma suivant : réf (32)



- Le tissu en provenance d'un nodule suspect doit toujours être échantillonné.
- Si nécessaire, plus de matériel peut être pris et divisé de la même manière (C, D....) (32).

Les échantillons A1 et B1 doivent être utilisés pour faire au moins 10 empreintes, ensuite placés dans du formol pour examen histopathologique. Les empreintes doivent être séchés à l'air, non fixés ou fixés à l'alcool en fonction du protocole et si nécessaire stockés à -20°C (pour la détermination du statut NMYC et du chromosome 1p par hybridation fluorescente in situ et la mesure de la ploïdie par cytométrie en flux).

Les échantillons A2 et B2 doivent être placés en milieu de culture stérile (RPMI1640 pour la cytogénétique, NMYC, chromosome 1p, cytométrie en flux, culture et sensibilité aux médicaments entre autres).

Les échantillons A3 et B3 doivent être congelés dans de l'azote liquide ou à -70°C (pour des études de biologie moléculaire et immunohistochimie, le récepteur de la tyrosine kinase A (TRKA) et CD44) (30,31).

Après réalisation de cette procédure, le reste de la pièce opératoire peut être fixé dans du formol.

Les recommandations ci-dessus sont applicables lorsque la totalité ou une grande partie de la tumeur est réséquée ou quand une ou plusieurs biopsies de grande taille sont disponibles. Si la quantité de tissu tumoral est restreinte, la priorité est au diagnostic morphologique. Les empreintes (pour études en FISH à la recherche de l'amplification du gène NMYC) doivent être faites à partir d'un tissu tumoral frais (30, 31,32).

Si, comme procédure minimale on n'a réalisé que des cores-biopsies, elles doivent être multiples (2 à 4, pour fixation au formol ou congélation, de préférence concomitantes avec une aspiration à l'aiguille fine pour études FISH et NMYC. Un minimum de 100 mg de tissu congelé est nécessaire pour l'étude de la ploïdie par cytométrie en flux (30,31).

**c. Examen histologique de la tumeur primitive :** voir paragraphe "description anatomopathologique».

**d. Examen histologique de la tumeur métastatique :**

Il est à noter que l'évaluation histologique et la classification pronostique basée sur l'échantillon biopsique /chirurgical du site métastatique (ganglion lymphatique régional homolatéral dans le stade II et controlatéral et/ou bilatéral dans le stade III et lésions métastatiques dans les stades IV et IVS de la maladie) peut apporter une information équivalente à celle du tissu en provenance du site primitif. Néanmoins, on doit clairement indiquer au niveau du rapport que l'examen histologique est basé sur l'évaluation de la tumeur métastatique du site ou de l'organe spécifié (31).

#### **e. Examen histologique après chimiothérapie :**

De nombreux patients avec stades avancés de la maladie subiront une résection chirurgicale de la tumeur résiduelle après traitement préopératoire complet. Il a été observé que l'aspect histologique varie d'une zone à une autre dans le même tissu tumoral après chimiothérapie et /ou radiothérapie. La nécrose et les calcifications peuvent aussi rendre difficile l'évaluation de l'aspect histologique de la tumeur traitée. Il est à noter qu'après chimiothérapie et/ou radiothérapie, la tumeur ne peut pas être utilisée pour évaluation pronostique. Actuellement, la chimiothérapie et/ou radiothérapie semblent changer temporairement la morphologie, mais ne changent pas en permanence les propriétés biologiques comme le statut NMYC de la tumeur. Le diagnostic pathologique doit indiquer clairement que la tumeur a été traitée avant chirurgie (31,32).

#### **f. Examen des ganglions lymphatiques régionaux :**

La biopsie des ganglions lymphatiques est fortement recommandée quelque soit l'aspect, chaque fois que possible. Le rapport histologique doit rapporter des informations concernant le site et le nombre de ganglions positifs, le type de dissémination métastatique : présence de micro-métastases (< 2mm), métastases intra-ganglionnaires discrètes (> 2mm), métastases intra-ganglionnaires massives, métastases intra-ganglionnaires avec extension extra-capsulaire à des localisations non adhérentes à l'échantillon tumoral réséqué, et une description morphologique de l'infiltrat tumoral (32).

Quand une chirurgie ouverte est réalisée pour un neuroblastome abdominal primitif, les ganglions lymphatiques régionaux homolatéraux et controlatéraux doivent toujours être échantillonnés. Des ganglions d'une taille supérieure à 2cm, détectés par TDM ou IRM, au niveau de l'abdomen ou du thorax doivent faire l'objet d'un examen histopathologique (31).

### **g. Le cas des tumeurs non réséquables :**

Les recommandations générales sont les mêmes que pour les tumeurs réséquables. Mais la procédure dépend de la quantité de matériel tumoral valable pour le diagnostic histologique et les études biologiques /moléculaires- génétiques.

Les empreintes peuvent également être réalisées avant fixation et inclusion du matériel tumoral. Celui-ci peut être obtenu par biopsie ouverte, biopsie au tru cut ou aspiration à l'aiguille fine, mais ça concerne uniquement les patients pour lesquels le risque encouru par un tel prélèvement est raisonnable.

Ce risque doit être bien pesé, par exemple, dans le cas des patients de stade IVS avec troubles de la coagulation, ou des patients avec tumeur de grande taille fragile. Il est clair que si la procédure est dangereuse, elle ne doit pas être réalisée. On devrait plutôt choisir une méthode plus sûre, par exemple une biopsie de métastases sous-cutanées ou aspiration de moelle osseuse, au lieu d'une biopsie risquée de la tumeur primitive(32).

## **2. Description anatomopathologique :**

### **a. Macroscopie :**

Le neuroblastome se présente comme une tumeur molle, grisâtre, comportant des zones hémorragiques nécrotiques (faux kystes) et calcifiées. Le plus souvent, la tumeur est mal limitée et envahit les ganglions et les organes voisins, mais parfois elle est encapsulée et bien limitée, s'il s'agit d'un ganglioneurome, qui a l'aspect d'une masse ferme, blanchâtre et scléreuse (1).

### **b. Microscopie :**

L'architecture tumorale est classiquement lobulée avec des cloisons conjonctives. Les cellules sont petites, à cytoplasme peu abondant et volontiers groupées en « rosettes ». Il existe des formes plus différenciées, avec des cellules de plus grande taille, un noyau plus clair, un cytoplasme plus abondant, prenant alors un aspect ganglioneural, et l'on parle alors

de ganglioneuroblastome. À un degré de plus, la tumeur a un aspect de ganglioneurome, avec des cellules ganglioneurales matures et des éléments schwanniens fusiformes, sans contingent neuroblastique. (1)

L'INPC reconnaît 4 catégories de tumeurs neuroblastiques périphériques :

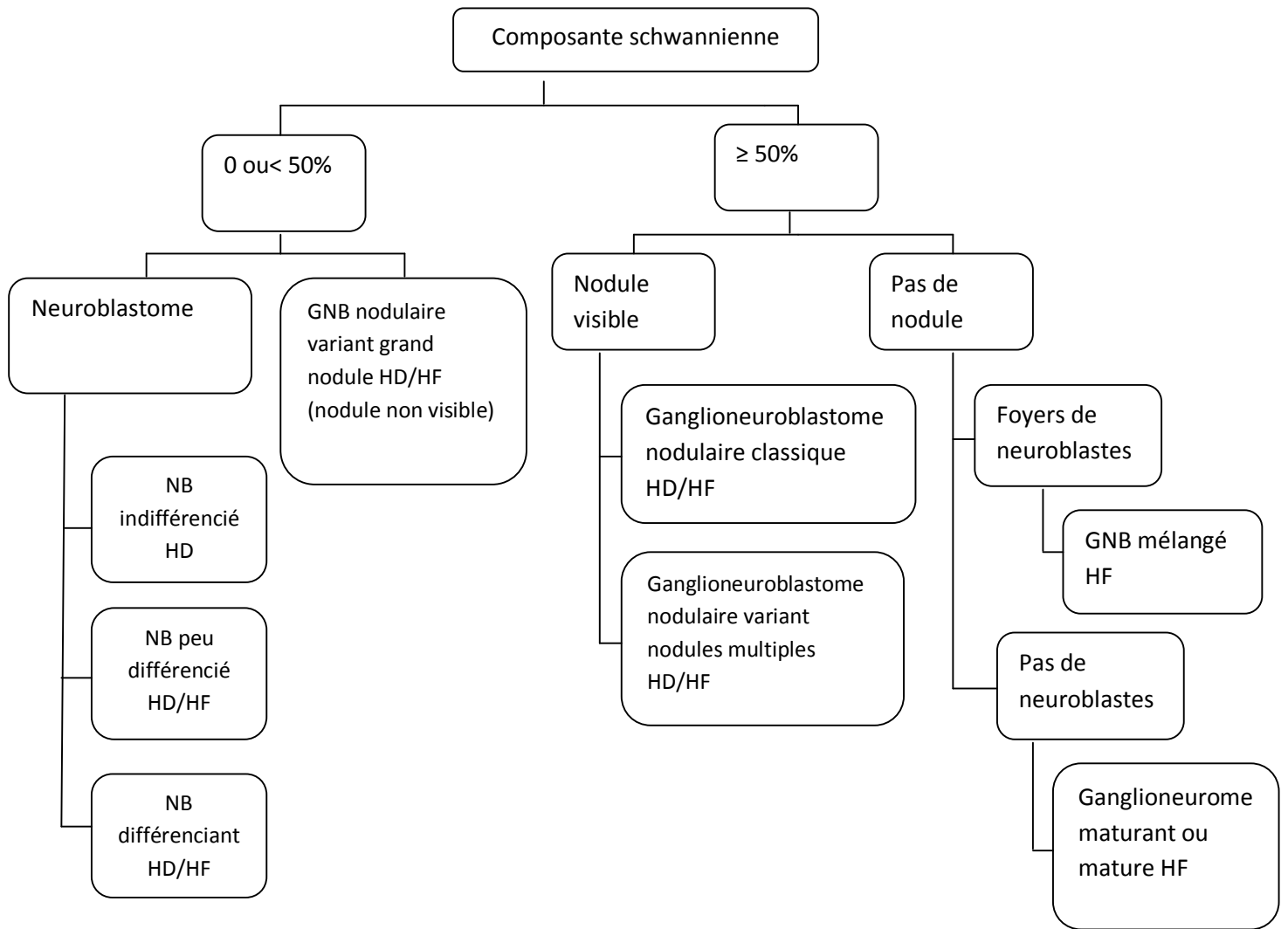
- Neuroblastome, stroma pauvre;
- Ganglioneuroblastome mélangé, à stroma composite riche et pauvre;
- Ganglioneuroblastome nodulaire, à stroma composite riche et pauvre, classique ou variant;
- Ganglioneurome, à stroma dominant

À chaque catégorie est associée la nature du stroma, le stroma désigne par définition le contingent schwannien. L'abondance des cellules de Schwann et les rapports topographiques que ce contingent schwannien contracte avec les cellules tumorales neuroblastiques, permettent d'établir un arbre décisionnel pour reconnaître la catégorie diagnostique et en partie pronostique des tumeurs neuroblastiques périphérique (figure1). Stroma pauvre signifie : il n'y a pas (ou très peu) de cellules de Schwann, et stroma riche signifie : il y a des cellules de Schwann, soit plus de 50% par rapport aux cellules tumorales neurales soit avec des rapports topographiques particuliers avec les cellules tumorales, dans les ganglioneuroblastomes nodulaires (29).

À chaque catégorie sont associés des sous-types, 3 pour la catégorie neuroblastome et 2 pour la catégorie ganglioneurome. Pour la catégorie neuroblastome, il est donc possible de proposer le diagnostic de :

- Neuroblastome, stroma pauvre, indifférencié;
- Neuroblastome, stroma pauvre, peu différencié;
- Neuroblastome, stroma pauvre, en voie de différenciation.

Le sous-type fait référence à la différenciation des cellules tumorales neurales.



HD : Histologie Défavorable  
 HF : Histologie Favorable

**Figure. 1** : Catégorisation histopronostique âge-dépendante selon l'INPC. Âge : < 1,5 an, [1,5-5], > 5 ans. L'INPC a défini deux catégories pronostiques pour les TNP : Histologie Favorable et histologie Défavorable, en fonction de borne à établir pour trois critères majeurs que sont l'âge au diagnostic, la différenciation des cellules tumorales et le MKI pour les neuroblastomes stroma pauvre et les ganglioneuroblastomes nodulaires (29).

➤ **Neuroblastome stroma pauvre, sous-type indifférencié** : Il est constitué de cellules tumorales neurales indifférenciées, de petite taille ou de taille moyenne, à cytoplasme peu abondant. Le noyau est de forme arrondie ou allongée, avec aspect caractéristique "poivre et sel" de sa chromatine, pouvant contenir un nucléole distinct. Le prolongement neuro-fibrillaire (neuropile) est absent. Cette tumeur se présente donc comme une tumeur à cellules rondes de l'enfant, le diagnostic de neuroblastome, assez souvent suspecté en raison des caractéristiques cliniques et de la sécrétion des catécholamines urinaires, ne peut pas être affirmé sans l'aide des techniques complémentaires immuno-histochimiques, cytogénétiques et microscopie électronique. Ces tumeurs représentent 5% de l'ensemble des tumeurs neuroblastiques périphériques. Dans tous les autres cas, l'immunohistochimie n'est pas nécessaire au diagnostic (29, 30,31).

➤ **Neuroblastome stroma pauvre sous-type peu différencié** : Lorsqu'il existe des neuropiles. Ces neuropiles peuvent être présents en quantité très variée et un seul territoire est suffisant pour appeler l'ensemble de la tumeur : peu différenciée. La majorité des cellules de ce sous-type apparaissent indifférenciées, seules 5% ou moins de la population cellulaire tumorale possèdent des caractéristiques cyto-morphologiques de différenciation en cellules ganglionnaires. Il s'agit de la forme la plus fréquente, représentant 60% des cas dans différentes séries (29, 30,31).

➤ **Neuroblastome stroma pauvre, sous-type en voie de différenciation** :

Le neuropile est abondant. Les cellules tumorales présentent une différenciation synchrone de leur noyau (de grande taille, arrondi, excentré, chromatine vésiculaire avec un gros nucléole proéminent) et de leur cytoplasme éosinophile très large, dont la surface est au moins deux fois supérieure à celle de l'aire nucléaire. La quantité de neuropile n'est pas un critère discriminant entre le sous-type peu différencié et le sous-type en voie de différenciation. Dans les neuroblastomes stroma pauvre en voie de différenciation, il existe souvent une composante schwannienne associée, et celle-ci est d'autant plus abondante que le pourcentage de cellules en cours de différenciation est important, mais en tout état

de cause, la composante schwannienne reste inférieure à 50% des cellules tumorales. Il existe, cependant, des formes frontières avec le ganglioneuroblastome mélangé, une zone transitionnelle peut être observée en périphérie de la tumeur, elle est continue et caractérisée par une extension ininterrompue des septa schwanniens, mais elle n'est pas brusquement définie et ne montre pas de bord poussant. Une évaluation prudente de cette zone est nécessaire, dans certains cas, pour faire la distinction morphologique entre le sous-type différenciant du neuroblastome stroma pauvre et le ganglioneuroblastome nodulaire (29, 30,31).

Dans la classification Shimada initiale, les deux sous-types indifférencié et peu différencié sont combinés en un seul sous-type (stroma pauvre indifférencié), quant au sous-type différenciant, on le nommait : stroma pauvre différenciant (31).

➤ **Ganglioneuroblastome à stroma composite riche et pauvre, mélangé :**

Il est essentiellement constitué de cellules de Schwann qui représentent plus de 50% de l'ensemble de la tumeur, avec présence de petits îlots ou amas de 10 à 30 cellules tumorales en moyenne, parfois plus, présentant un aspect de différenciation variée mais souvent avec des cellules tumorales de type ganglionnaire dispersées dans un fond fibrillaire bien visible.

Cette tumeur "stroma riche, mélangée" dans la classification Shimada initiale, montre un aspect transitionnel en cours de différenciation- maturation, mais ce processus n'est pas complet, comme le montrent les petits foyers résiduels dispersés de cellules neuroblastiques.

Ce sous-type ne doit pas être confondu avec le ganglioneuroblastome nodulaire, qui comporte un ou plusieurs nodules macroscopiques hémorragiques, indiquant la présence de clones hautement malins et agressifs (8,29, 30, 31).

➤ **Ganglioneuroblastome à stroma composite riche et pauvre de type nodulaire :**

Le terme composite implique que la tumeur est composée de clones biologiquement différents (8).

Il en existe deux formes essentielles :

- Le ganglioneuroblastome nodulaire classique possède un seul nodule macroscopiquement visible souvent hémorragique, possédant une limite abrupte avec la composante non nodulaire de la tumeur qui est histologiquement de type ganglioneurome ou ganglioneuroblastome mélangé. Dans le nodule, la tumeur est exclusivement faite de neuroblastes à différents stades de maturation pouvant donc être indifférenciée ou peu différenciée, plus rarement différenciant.

- Les nodules peuvent être multiples ou de taille variée, permettant de décrire des formes variantes, à nodules multiples, et des formes variantes à nodules de grande taille (uniques ou multiples). Dans ces formes variantes à nodules multiples et surtout à grand nodule, la composante schwannienne peut être minoritaire et représenter moins de 50% de l'ensemble de la tumeur. Mais, fait fondamental, il existe toujours une démarcation nette entre le nodule uniquement composé de neuroblastes et la composante schwannienne, réalisant histologiquement un « bord poussant ». Ces formes soulignent la très grande importance lors de l'étude macroscopique de prélever la périphérie des tumeurs ou des nodules, la composante schwannienne pouvant ne pas être macroscopiquement évidente (8,29, 30, 31).

La composante neuroblastique peut être retrouvée dans la tumeur métastatique, tandis que la tumeur primitive est un ganglioneuroblastome mélangé ou un ganglioneurome (30,31).

Jusqu'en 2003, les ganglioneuroblastomes nodulaires étaient toujours classés en histologie défavorable, le nodule étant compris comme un clone agressif émergent et capable de métastaser. Mais la dernière révision de l'INPC a permis d'assigner aux ganglioneuroblastomes nodulaires, non pas toujours un pronostic défavorable, mais un histopronostic soit favorable soit défavorable en appliquant au nodule composé de neuroblastes les mêmes critères que ceux appliqués pour les neuroblastomes stroma pauvre (29).

➤ **Ganglioneurome, à stroma dominant :**

Les ganglioneuromes sont des tumeurs bénignes situées à l'extrémité du spectre des tumeurs neuroblastiques périphériques. Le stroma composé de cellules schwanniennes est dominant et très largement majoritaire.

- Le sous-type mature est composé de stroma schwannien mature et de cellules ganglionnaires. La maturation complète nécessite l'absence de la composante neuroblastomateuse.
- Le sous-type maturant est très rare. Il est composé d'un stroma ganglioneuromateux prédominant avec quelques cellules dispersées : neuroblastes différenciant et/ou cellules ganglionnaires maturant, en plus des cellules ganglionnaires matures.
- Des tumeurs peuvent avoir un aspect transitionnel entre le ganglioneuroblastome mélangé et le ganglioneurome maturant, la caractéristique distinctive est que dans le ganglioneurome maturant, les foyers neuroblastiques ne forment pas de rosettes microscopiques, comme dans le ganglioneuroblastome mélangé, mais plutôt les cellules neuroblastiques baignent dans un stroma ganglioneuromateux prédominant (8,29, 30, 31).

**Tableau II.** Classification des tumeurs neuroblastiques périphériques selon l'INPC (29).

<i>Catégories</i>	<i>Stroma</i>	<i>Sous-type</i>	<i>Autres critères</i>
Neuroblastome	Pauvre	-Indifférencié -Peu différencié -Différenciant	MKI Index mitotique Calcification Idem, dans le(s) nodule(s)
Ganglioneuroblastome	Composite, riche et pauvre	-Mélangé -Nodulaire	
Ganglioneurome	Dominant	-Maturant -Mature	

➤ **Formes particulières :**

Des formes particulières par leurs cellules tumorales ou leur architecture ont été décrites dans les neuroblastomes, stroma pauvre et dans les nodules des ganglioneuroblastomes nodulaires; ces formes n'ont pour le moment pas de signification, notamment pronostique, connue. Par exemple, il existe des cellules tumorales pléomorphes avec des noyaux volumineux hyperchromatiques et irréguliers, des cellules tumorales avec inclusion intranucléaire, des cellules tumorales fusiformes, des cellules tumorales pigmentées, des cellules tumorales de phénotype rhabdoïde. Des formes d'architecture variée posant des problèmes diagnostiques avec les autres tumeurs à cellules rondes pédiatriques peuvent réaliser des aspects diffus, des aspects pseudo-alvéolaires ou pseudo-papillaires, des aspects desmoplastiques, des formes avec prolifération vasculaire importante, des formes kystiques souvent néo-natales, des formes avec syndrome neurologique opso-myoclonique associées à la présence de nombreux follicules lymphoïdes in situ, des formes avec présence de granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires. Parfois, des modifications spontanées de la tumeur telles des calcifications massives ou une nécrose étendue spontanée ou des artéfacts liés au type de prélèvement (écrasement) empêchent de classer la tumeur qui doit être alors dénommée TNP, sans autre spécification (TNP NOS).

La seule relation entre mauvais pronostic et aspect cytologique hors critères INPC qui ait été décrite concerne la présence de gros nucléole dans le noyau de cellules tumorales indifférenciées ou peu différenciées. Cet aspect est aussi lié à la présence de NMYC amplifié (29).

### **3. Les caractéristiques histologiques spécifiques :**

#### **a. Index mitotique et caryorrhexique (MKI) :**

Il est défini comme le nombre de cellules tumorales en mitose et processus de caryorrhexis. Compte tenu de cette définition, l'activité mitotique et caryorrhexique peut être évaluée en relation avec la cellularité de la tumeur (31).

L'appréciation de l'index mitotique et caryorrhectique est réalisée au hasard dans plusieurs territoires pour comptabiliser au total au moins 5 000 cellules. Un MKI est bas lorsque moins de 100 mitoses et caryorrhexis sont observés pour 5000 cellules tumorales (soit < 2%), intermédiaire entre 100 et 200 (soit 2% à 4%) et haut supérieur à 200 (soit > 4%). La réalisation de cet index nécessite des coupes de qualité adéquate et est consommateur de temps. En pratique, et avec l'expérience, la majorité des tumeurs est soit à l'évidence de MKI bas ou au contraire de MKI élevé. Dans ces cas, un système rapide consiste à estimer la densité cellulaire au grossissement 40 qui est dite basse lorsqu'elle comporte jusqu'à 300 cellules, intermédiaire entre 400 et 600 cellules et haute entre 700 et 900 cellules dans le champ. Autant de champ au grossissement 40 que nécessaire sont appréciés pour obtenir 5000 cellules permettant plus rapidement d'assurer que l'index est soit inférieur à 2%, soit supérieur à 4% des cellules tumorales observées. Le compte est fait de manière plus extensive sur 5000 cellules dans les cas moins nombreux où la frontière entre bas et intermédiaire et haut ne peut pas être facilement appréciée (29).

Il existe une corrélation entre un MKI élevé et des caractéristiques cliniques et biologiques défavorables, notamment une amplification du gène NMYC, celle-ci produit une quantité excessive de protéine NMYC, le complexe protéique MYC-MAX, dans le noyau de la cellule tumorale peut prévenir la différenciation cellulaire et favorise la prolifération cellulaire et l'apoptose.

Par conséquent, ces tumeurs avec NMYC amplifié, sont souvent du sous-type indifférencié ou peu différencié du neuroblastome stroma pauvre, avec activité mitotique (prolifération) et caryorrhexique (apoptose) élevées (31).

#### **b. Les calcifications :**

Elles apparaissent comme des amas basophiles denses, ou du matériel granulaire amorphe dans des zones de tumeur viables ou nécrotiques. Seules leur présence ou absence est notée, sans qu'une évaluation semi-quantitative ne soit nécessaire.

Un dépistage soigneux de toutes les lames est donc essentiel afin d'éviter de négliger les petits foyers de calcifications.

Leur signification biologique n'est pas claire, mais l'analyse univariée a montré qu'il existe une corrélation avec un pronostic favorable (30, 31,33).

#### **4. Les cas problématiques dans l'évaluation histologique (31) :**

Les problèmes de la classification des tumeurs neuroblastiques peuvent être liés à la catégorisation, c'est-à-dire attribuer à la tumeur l'une des 4 catégories, ou à la détermination du sous-type histologique.

##### **a. Tumeurs neuroblastiques inclassables : TNP NOS (Not otherwise specified)**

Les cellules neuroblastiques sont évidentes, mais l'échantillon est insuffisant pour classer la tumeur en l'une des 4 catégories de base. Une petite biopsie prélevée d'une grande tumeur en est l'exemple type.

##### **b. Neuroblastome stroma pauvre NOS :**

Le diagnostic est celui de neuroblastome stroma pauvre, mais le sous-type ne peut pas être déterminé en raison de la mauvaise qualité de section ou d'échantillonnage, une hémorragie extensive, une dégénérescence kystique, nécrose, artéfacts, calcifications diffuses.

Ces modifications peuvent empêcher l'évaluation de la différenciation neuroblastique et le MKI.

##### **c. Ganglioneuroblastome NOS :**

Situation rare, mais observée, où la tumeur avec aspect de stroma riche, contient des zones de calcifications extensives pouvant cacher un nodule neuroblastique de stroma pauvre.

## 5. Diagnostic différentiel et immunohistochimie :

Il se pose avec toutes les tumeurs à petites cellules rondes (lymphomes malins non hodgkiniens, rhabdomyosarcomes, tumeurs de Wilms, neuroépithéliomes, tumeurs neuro-ectodermiques). La réunion de différents arguments tels que l'augmentation des catécholamines, les marqueurs immuno-histochimiques et certaines anomalies cytogénétiques permettent d'affirmer le plus souvent le diagnostic de neuroblastome (1).

Dans le diagnostic immuno-histochimique des tumeurs neuroblastiques périphériques, les marqueurs suivants sont souvent positifs (8,30, 32) :

- La protéine S100 (cellules de Schwann)
- La Neuron Specific Enolase NSE
- Synaptophysine
- Chromogranine A
- Tyrosine Hydroxylase (TH)
- Produit protéique du gène 9,5
- GD2 (disialoganglioside, un ganglioside membranaire des cellules neuroblastiques humaines)
- NB84
- Protéine neurofilament NF
- CD 56 (NCAM).

Ces marqueurs peuvent être négatifs dans les neuroblastomes indifférenciés.

Le NB84 réagit aussi avec les cellules épithéliales et les cellules endothéliales.

Théoriquement, GD2 est positif dans tous les cas de tumeurs neuroblastiques, il est très utile dans la détection des cellules neuroblastiques dans la moelle osseuse, mais son expression n'est pas spécifique des tumeurs neuroblastiques (32).

Les marqueurs suivants sont toujours négatifs (30,32) :

- Actine
- Desmine
- Cytokératine de faible poids moléculaire
- CD45 (antigène leucocytaire commun)
- Vimentine. Cependant; Il est à noter que certaines cellules indifférenciées peuvent exprimer la Vimentine et avoir une morphologie rhabdoïde.

La glycoprotéine de surface cellulaire p30/32 (produit du gène MIC2 détecté par les anticorps CD99) commun dans les tumeurs neuro-ectodermiques primitives périphériques PNET/ sarcome d'Ewing sont toujours négatifs dans le neuroblastome (30).

## **6. Facteurs et classification histo-pronostiques :**

La première manière d'aborder l'hétérogénéité de la maladie est de disposer, en plus du stade clinique, d'un "grading" histologique. Celui-ci a fait l'objet de nombreuses publications, en particulier de la part de Shimada, il permet pour un pathologiste entraîné de classer les tumeurs neuroblastiques (3).

La dernière version de cette classification est la classification INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification) (3) où sont standardisés des critères morphologiques, l'étude pathologique ayant pour premier objectif le diagnostic de neuroblastome qui repose sur l'analyse morphologique de la tumeur, elle identifie 4 grandes catégories de tumeurs neuroblastiques, chacune divisée en sous-types (2).

La classification INPC publiée en 1999 et révisée en 2003 est une adaptation du système âge-dépendant de Shimada. Elle associe des critères morphologiques de différenciation, le stroma schwannien, une appréciation semi-quantitative du nombre de mitoses et de cellules en caryorrhexis appelé Index mitotique et caryorrhexique (MKI) et l'âge de l'enfant.

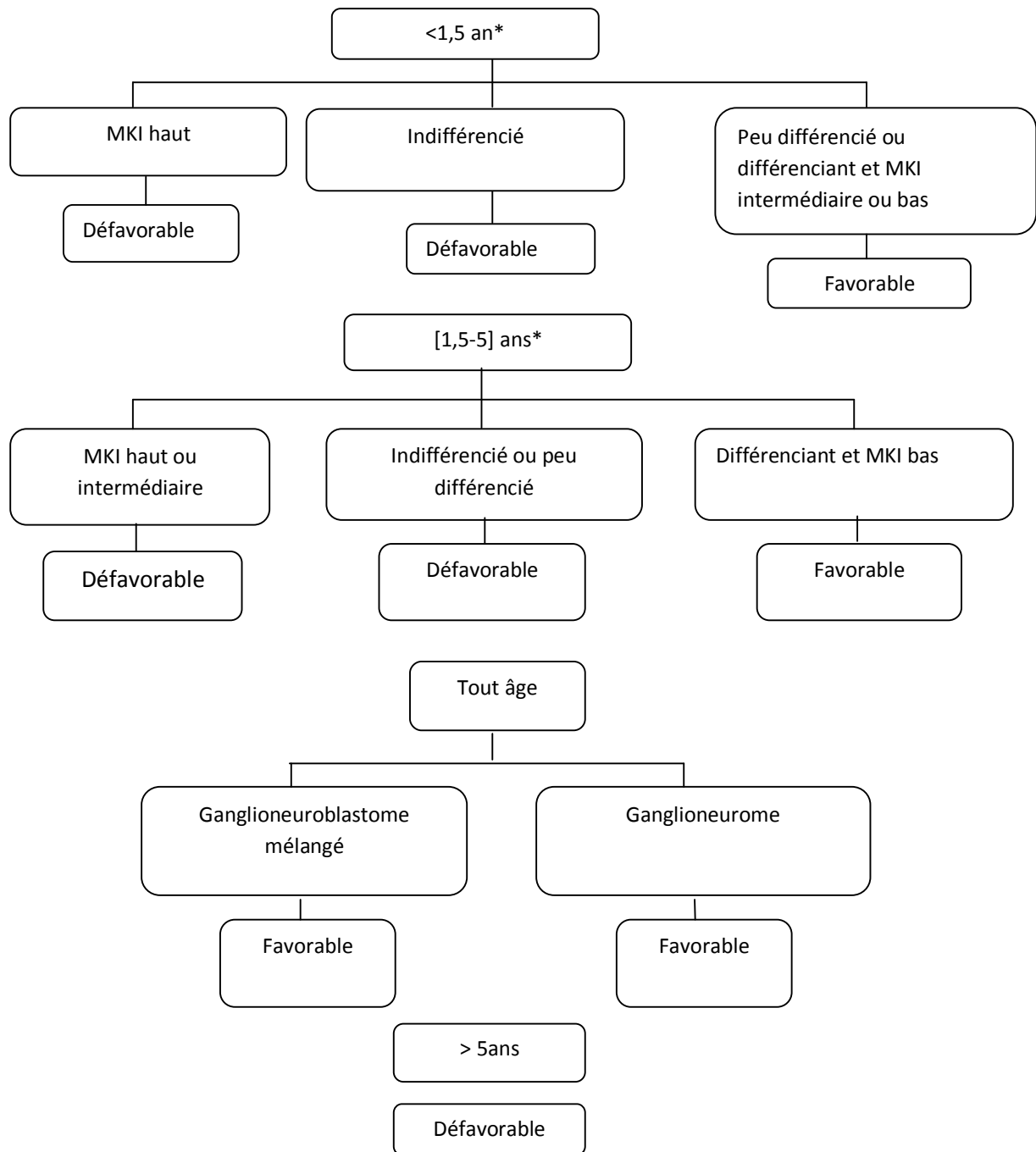
En effet, il s'agit du seul exemple en pathologie humaine où un critère clinique (l'âge) est directement inclus dans une classification morphologique pour la catégorisation histopronostique. Ce point particulier est lié au fait que les tumeurs neuroblastiques périphériques sont des tumeurs embryonnaires qui, pour un même aspect morphologique, ont une signification évolutive tout à fait différente en fonction de l'âge (29).

Dans la classification INPC, l'analyse des éléments histopronostiques, permet à condition de disposer d'un matériel tumoral suffisant de classer les tumeurs en histologiquement favorable ou défavorable (figure 2). Ceci n'est possible en pratique que si une chirurgie première a été réalisée, soit pour l'ablation de la tumeur, soit pour réaliser une biopsie chirurgicale avant tout traitement (2,3).

Les critères de l'INPC ne s'appliquent pas aux ganglioneuroblastomes à stroma composite riche et pauvre mélangé, ni aux ganglioneuromes qui sont toujours quel que soit l'âge d'histologie favorable. Ils s'appliquent aux neuroblastomes à stroma pauvre, et à la composante nodulaire des ganglioneuroblastomes à stroma composite riche et pauvre nodulaire. Dans ce dernier cas, si les nodules sont multiples il faut les évaluer séparément et l'histopronostic est donné par le nodule le plus défavorable. Ainsi, 2 catégories de pronostic sont décrites aux tumeurs neuroblastiques périphériques.

Histologie favorable : Si l'enfant a moins de 1,5 an : il s'agit de tumeur peu différenciée, ou en voie de différenciation et ayant un index mitotique ou caryorrhexique bas ou intermédiaire. Si l'enfant a entre 1,5 an et 5 ans : il s'agit de tumeur en voie de différenciation et ayant un MKI bas.

Histologie défavorable : Si l'enfant a moins de 1,5 an : il s'agit soit de tumeur indifférenciée, soit de tumeur ayant un MKI haut. Si l'enfant a entre 1,5 an et 5 ans : il s'agit soit de tumeur indifférenciée ou peu différenciée soit de tumeur ayant un MKI intermédiaire ou haut. Si l'enfant a plus de 5 ans : l'histopronostic est toujours défavorable (29).



**Figure 2.-**Catégorisation histopronostique selon l'INPC. La catégorisation âge-dépendante selon l'INPC reconnaît des groupes favorable ou défavorable selon le grade de différenciation et le MKI (29).

\* : concerne les neuroblastomes stroma pauvre et les ganglioneuroblastomes nodulaires, la différenciation et le MKI étant appréciés dans le(s) nodule(s).

## 7. Le rapport du pathologiste : (32)

### ➤ Pièce opératoire.

- Classification morphologique : la tumeur doit être classée selon l'International Neuroblastoma Classification (Shimada et al. Cancer 86, 349- 371, 1999).
  - L'index mitotique et les calcifications doivent aussi être indiqués.
  - La qualité des marges de résection chirurgicale doit être signalée : infiltrées ou non par des cellules tumorales.
  - -Le rapport histologique des échantillons A1, B1 etc. : doit clairement indiquer le pourcentage estimé de cellules tumorales, à savoir, cellules neuroblastiques / cellules ganglionnaires versus cellules de Schwann et autres cellules normales, contenues dans les échantillons utilisés pour les études biologiques. Une copie du rapport doit être soumise au biologiste moléculaire.
- **Biopsies** : Dans le cas où le matériel biopsique est limité, on doit garder à l'esprit que le matériel tumoral obtenu n'est pas nécessairement représentatif de l'ensemble de la tumeur.

Par exemple, la biopsie peut provenir d'un nodule neuroblastique ou d'une zone ganglioneuromateuse d'un ganglioneuroblastome nodulaire. Dans de tels cas critiques, l'utilisation du terme "tumeur neuroblastique, inclassable" selon l'INPC est recommandée. Ce terme est en rapport avec une tumeur qui appartient indéniablement à l'entité : "tumeurs neuroblastiques périphériques", mais ne pouvant pas être attribuée avec certitude à l'une des quatre catégories de base que sont : neuroblastome (stroma pauvre), ganglioneuroblastome mélangé (stroma riche), ganglioneurome (stroma dominant) et ganglioneuroblastome nodulaire (stroma composite riche/dominant et pauvre).

Les autres termes recommandés par l'INPC pour désigner les tumeurs posant des problèmes de classification, sont : "neuroblastome (stroma pauvre), NOS". Ce terme est utilisé pour les tumeurs ayant une catégorisation certaine mais dont le sous-type (à savoir indifférencié, peu différencié et différenciant) ne peut pas être évalué à cause d'une mauvaise qualité de section, hémorragie extensive, nécrose, artéfacts d'écrasement, etc. (voir INPC). Le terme "ganglioneuroblastome, NOS" est utilisé pour une tumeur ayant un aspect de stroma riche/dominant contenant des zones de calcifications extensives pouvant dissimuler un nodule stroma pauvre.

➤ **Cytoponction à l'aiguille fine (FNAC : Fine Needle Aspiration Cytology).** Si, seul, le matériel de cytoponction à l'aiguille fine est valable pour le diagnostic primaire, le rapport incluant le nombre, la morphologie (statut de différenciation des cellules tumorales, les cellules de Schwann, débris nécrotiques) et l'immunophénotype des cellules analysées doit être soumis au biologiste (32).

## *Génétique du neuroblastome et facteurs pronostiques moléculaires*

---

## V. GÉNÉTIQUE DU NEUROBLASTOME ET FACTEURS PRONOSTIQUES

### MOLÉCULAIRES :

La diversité clinique des neuroblastomes est très étroitement liée à des caractéristiques moléculaires.

La biologie moléculaire du neuroblastome est née il ya plus de 30 ans avec l'observation de préparations chromosomiques issues de cellules tumorales : la majorité des caryotypes tumoraux présentait des régions d'ADN surnuméraires témoignant d'un phénomène d'amplification d'une partie du génome, ultérieurement identifié comme le gène NMYC (N comme neuroblastome), et des délétions du bras court du chromosome 1. Ainsi ces observations ont démontré que des gains et des pertes de matériel chromosomique étaient des événements génétiques habituels dans cette tumeur, ceci était en accord avec le concept de tumorigenèse faisant intervenir à la fois une activation de certains oncogènes ( issue d'un phénomène de gain dans le cas du neuroblastome) et une inactivation de gènes dits << suppresseurs de tumeurs >> (du fait d'un phénomène de délétion).

L'extraordinaire essor et la diversité des méthodes de biologie moléculaire ont permis de préciser les régions porteuses de gènes impliqués dans l'initiation et /ou le développement des tumeurs neuroblastiques et de formuler des hypothèses pathogéniques de cette famille de cancers (36).

L'existence d'une amplification du gène NMYC représente un facteur pronostique majeur associé à une évolution défavorable. Les autres facteurs de risque identifiés et validés sont la délétion du bras court du chromosome 1 et la ploïdie.

Les altérations génétiques spécifiques qui ont été identifiées ont permis de classer les neuroblastomes en sous-types, avec des caractéristiques biologiques et cliniques différentes.

Certaines anomalies génétiques sont devenues essentielles à la caractérisation tumorale au diagnostic et pour la stratification du risque.

De ce fait, le neuroblastome est un modèle unique en oncologie. En effet, c'est la première tumeur pour laquelle l'analyse biologique et génétique fournit des informations importantes permettant de guider les stratégies thérapeutiques (12).

Le défi à relever dans le futur est une meilleure compréhension des données génétiques et biologiques et pouvoir les exploiter pour mettre en place des traitements plus adaptés, plus efficaces et moins toxiques, pour ces jeunes patients qui bénéficient le plus souvent de protocoles thérapeutiques assez lourds (13).

### **A. Instabilité génétique :**

L'analyse du profil génomique permet de distinguer deux types différents d'instabilité génétique : une instabilité numérique et une instabilité segmentaire.

L'instabilité numérique est caractérisée par une variation en nombre de chromosomes entiers, de bon pronostic. L'instabilité segmentaire, quant à elle, se caractérise par des translocations chromosomiques déséquilibrées, associée à un risque élevé de rechute, quelque soit le type d'altération segmentaire (13, 34,38).

Ce profil génomique segmentaire est l'un des marqueurs pronostiques les plus forts, indépendamment des autres facteurs tels l'âge, le stade et le NMYC (13, 34,38).

Ceci souligne l'importance du mécanisme à l'origine des translocations déséquilibrées dans l'oncogenèse du neuroblastome.

Le typage génomique devra donc être pris en compte pour l'attribution à un groupe de risque et la stratification thérapeutique (34).

## **B. Prédisposition génétique :**

Le neuroblastome familial est une situation rare qui survient dans 1% à 2% des cas, il est transmis selon une hérédité autosomale dominante avec pénétrance incomplète (5, 8,9, 12, 13, 14,20).

Le plus souvent diagnostiqué à un âge plus jeune (environ 9 mois) que pour le neuroblastome sporadique, avec un âge médian allant de 18 mois à 3 ans.

Au moins 20% des patients ayant un neuroblastome familial se présentent avec des tumeurs primitives surrenaliennes bilatérales ou multifocales (8, 9, 12, 13,14).

Il est caractérisé par une grande hétérogénéité clinique, ainsi des tumeurs bénignes et malignes peuvent être retrouvées au sein de la même famille (8, 13,20). Knudson et Strong ont émis une hypothèse selon laquelle cette hétérogénéité serait le résultat de différences concernant des mutations secondaires somatiques acquises (8, 12,13).

Par ailleurs, des tumeurs neuroblastiques sont observées chez des patients porteurs d'autres anomalies de la crête neurale comme la maladie de Hirschprung, la neurofibromatose type 1, le syndrome d'hypoventilation centrale congénital et le phéochromocytome (8, 9, 12, 13, 14, 20,35).

Des mutations constitutionnelles du gène PHOX2B situé en 4p12, principal gène en cause dans le syndrome d'hypoventilation centrale, ont été identifiées dans certains cas de neuroblastome familial, mais aussi chez 2,3% des patients atteints de neuroblastome sporadique. Ce gène code pour un facteur de transcription qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la neurogenèse.

Le PHOX2B reste le premier gène de prédisposition au neuroblastome même s'il n'est muté que dans un faible nombre de cas héréditaires (8, 9, 13, 20,35).

Plus récemment, de nombreuses études ont fait le lien entre des mutations germinales du gène ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) et des cas de neuroblastomes héréditaires.

Ce gène localisé en 2p23-24 (centromérique au gène NMYC) code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase (14,20).

Des mutations somatiques du gène ALK ont, par ailleurs, été caractérisées dans des tumeurs sporadiques (35).

Des translocations résultant d'une activation constitutive de l'ALK sont impliquées dans la pathogénie de nombreuses tumeurs malignes dont le lymphome anaplasique à grandes cellules (NPM-ALK), le cancer du poumon non à petites cellules (EML4-ALK), le carcinome spino-cellulaire (TPM4-ALK) et les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires (13,14).

Les mutations germinales à forte pénétrance du gène ALK, identifiées dans la majorité des neuroblastomes familiaux, sont situées au sein du domaine kinase et résultent également d'une activation constitutive (13).

Une étude récente a montré que 6 sur 8 familles avec au moins 3 membres atteints de neuroblastomes auraient des mutations germinales de la séquence ALK, tandis que les deux autres familles présentaient des mutations du gène PHOX2B (20).

Les mutations de ces deux gènes sont retrouvées dans près de 90% des neuroblastomes familiaux (13). Leur identification va donc permettre d'améliorer la prise en charge des familles à risque, en proposant une surveillance adaptée aux enfants porteurs d'une mutation (35).

De nombreuses aberrations chromosomiques constitutionnelles ont été identifiées chez des patients atteints de neuroblastome familial. Des études ont rapporté l'implication du bras court du chromosome 1 dans 3 cas, considérant la délétion fréquente 1p36, comme ayant un rôle dans la prédisposition au neuroblastome. Cependant, selon d'autres études la délétion 1p36 n'aurait aucun lien avec le neuroblastome familial (9, 12,20).

L'analyse génétique a également identifié le bras court du chromosome 16 (16p12-13) comme locus de prédisposition au neuroblastome héréditaire, notamment chez certaines familles américaines (5, 8, 9,12).

Selon des études faites sur des familles européennes, ce sont les chromosomes 12p et 2p qui ont été retrouvés. Aucun gène causal n'a été identifié dans ces régions (9).

Le neuroblastome est donc une pathologie complexe sur le plan génétique, l'initiation de la tumorigenèse nécessitant l'association de plusieurs altérations (8).

### **C. Facteurs pronostiques :**

#### **1. Facteurs pronostiques moléculaires validés :**

##### *a. L'oncogène NMYC :*

Appartenant à la famille des oncogènes MYC (1), NMYC (décrit pour son homologie à c-myc (3)) est un proto-oncogène exprimé normalement dans le système nerveux en développement (2,12), localisé sur la partie distale du bras court du chromosome 2, au niveau du locus 2p24 (1, 2, 3, 5, 12, 13, 14, 20,36).

L'amplification de l'oncogène NMYC, décrite comme facteur pronostique du neuroblastome en 1984, reste actuellement le facteur biologique de référence, dont la recherche est obligatoire (4,14).

Cette anomalie génétique est présente dans 20% à 30% des cas de neuroblastomes primitifs selon les études (2,3,5,6,7,8,9,12,13,14,20,36,40,48), et retrouvée dans 30% à 40% des stades III et IV et seulement dans 5% des stades localisés ou IVS (9,48).

Ce gène peut être amplifié (reproduit à l'identique) jusqu'à plusieurs centaines de copies du gène par cellule (ça peut aller de 10 à 500 copies par cellule) (3, 6, 13, 14,36).

Ceci apparait en cytogénétique conventionnelle comme du matériel surnuméraire : les chromosomes doubles minutes (DMs) ou les régions HSR (Homogeneously staining regions) qui sont deux manifestations cytogénétiques de l'amplification génique (2, 3, 12,36).

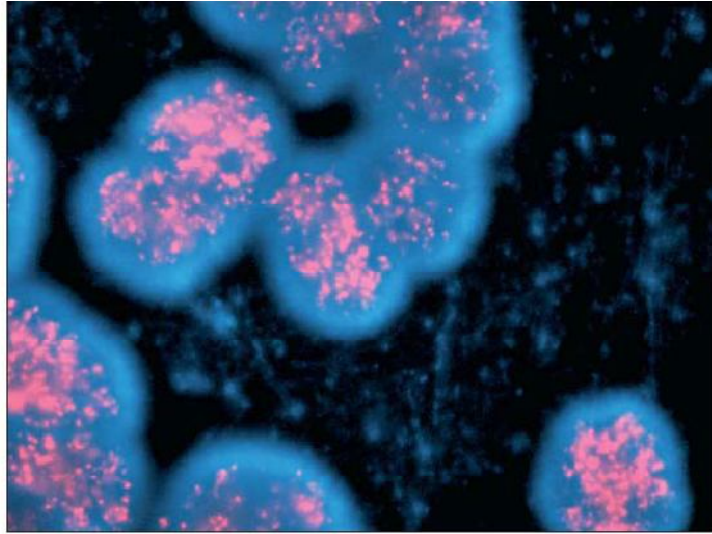
Le NMYC fonctionne comme un oncogène dominant dont l'amplification et la surexpression entraînent la transformation cellulaire; des souris transgéniques capables de surexprimer NMYC développent des tumeurs neuroblastiques (20,36).

➤ *Techniques :*

Les méthodes d'analyse sont le SB (Southern Blot) la PCR (Polymerase Chain Reaction) ou l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sur coupes ou étalements de cellules tumorales (3,15).

Plus récemment, l'hybridation chromogénique in situ (CISH) est une technique qui utilise les principes généraux de l'hybridation in situ et un système de détection similaire à l'immunohistochimie. Afin d'évaluer l'utilité de la CISH pour l'analyse de l'amplification du gène NMYC, elle a été comparée à des cas de diagnostic établi par les méthodes SB et FISH. Les résultats étaient concordants entre la CISH et la FISH pour classer une tumeur comme NMYC amplifiée ou non amplifiée. On en a conclu que la CISH était une méthode exacte pour la détermination de l'amplification du gène NMYC, en plus d'être plus pratique à réaliser (50).

La possibilité de détecter NMYC dans le sérum des patients est une voie d'avenir pour une évaluation plus simple de ce facteur pronostique (2, 43).



**Figure 3 :** Amplification de l'oncogène *MYCN* dans des noyaux de cellules de neuroblastome mise en évidence par la technique FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) (d'après Maris *et al.*, 2007). La présence de multiples copies du gène *MYCN* est détectée grâce à une sonde spécifique marquée en rouge (66).

➤ *Signification pronostique :*

L'amplification du gène *NMYC* est une anomalie génétique associée à des stades avancés et/ou une progression rapide de la tumeur, un mauvais pronostic (2,3,5,6,7,9,14,20,36,40,48) même pour les stades précoces et les stades IVS (12, 14,48) et une résistance au traitement (8). Le statut de l'oncogène *NMYC* est devenu un facteur pronostique essentiel, décisionnel pour le traitement (2,36). Il est hautement prédictif d'une survie globale diminuée indépendamment des autres caractéristiques cliniques et biologiques (13,20).

Il est corrélé à d'autres facteurs pronostiques péjoratifs tels que la grande taille de la tumeur, le stade avancé, l'âge de l'enfant, l'évolution, la diploïdie (1,6) et l'expression de la protéine de résistance multiple aux drogues (MRP) (7).

Il existe une forte corrélation entre l'amplification du gène NMYC et la délétion 1p. Les deux anomalies sont corrélées à un mauvais pronostic. Elles semblent caractériser un groupe génétique distinct de neuroblastomes hautement agressifs. La plupart des cas ayant une amplification NMYC présentent également une 1pLOH (Loss Of Heterozygosity), mais pas tous les cas avec 1pLOH amplifient NMYC, ce qui suggère que la délétion 1p précède le développement de l'amplification. En effet, la délétion d'un gène régulant l'expression NMYC semble être nécessaire pour que l'amplification survienne, ou celle d'un gène qui joue le rôle de médiateur de l'apoptose en présence d'un haut niveau d'expression du gène NMYC.

Sinon, il peut y avoir des anomalies génétiques sous-jacentes qui conduisent à une instabilité génomique prédisposant à l'amplification NMYC et 1pLOH en même temps (12).

L'amplification de NMYC définit un sous-type de neuroblastomes (appelé type 3 de Brodeur) de comportement très agressif (36).

L'analyse du statut NMYC est essentielle pour la stratification du risque, le nouveau système de classification de l'INRG inclue NMYC parmi les 6 critères de risque, l'amplification NMYC était prédictive d'un mauvais pronostic dans cette cohorte (20).

En Europe, aux États-Unis et au Japon, la recherche d'une amplification du gène NMYC dans le neuroblastome est un examen de routine en pratique clinique, en raison de son importance dans l'évaluation pronostique (14).

➤ *Propriété biologique intrinsèque-Hétérogénéité :*

L'expression de NMYC serait la même dans le temps (diagnostic, rechute) et quelque soit le lieu d'analyse (tumeur primitive, métastases), ce qui laisse à penser qu'il constitue une propriété biologique intrinsèque de certains neuroblastomes (1,12).

Selon une étude récente, l'hétérogénéité intra-tumorale de l'amplification NMYC est un phénomène rare, détecté à l'échelle cellulaire par la technique FISH. L'hétérogénéité est définie comme étant la présence simultanée de cellules amplifiées et cellules non amplifiées

au sein de la même tumeur ou un changement séquentiel du statut d'amplification au cours de l'évolution de la maladie. Elle peut aussi être détectée entre la tumeur primitive et la métastase. Les résultats de l'étude suggèrent que de petites quantités de cellules NMYC amplifiées ne sont pas corrélées à une évolution défavorable (51).

➤ *Neuroblastomes métastatiques sans amplification NMYC :*

Pour les patients porteurs de tumeurs métastatiques sans amplification de NMYC, plusieurs études ont montré que l'évolution clinique était variable en fonction de l'âge au moment du diagnostic, ainsi, les taux de survie sans événements à 6 ans, chez cette catégorie de patients étaient de 92%, 74%, 31% et 23% pour les enfants âgés respectivement de moins de 12 mois, 12 à 18 mois, 18 à 24 mois, et plus de 24 mois au moment du diagnostic (48).

Les études confirment aussi que les neuroblastomes disséminés n'amplifiant pas NMYC évoluent favorablement dans la plupart des cas et que l'on pouvait réduire considérablement le traitement ou se contenter d'une simple observation dans certains cas, sans compromettre la bonne évolution des patients tout en évitant la toxicité, la mortalité et les séquelles secondaires à des traitements plus agressifs (43).

➤ *Signification dans les neuroblastomes localisés :*

Quant aux patients avec neuroblastomes localisés avec caractéristiques biologiques défavorables, la prise en charge est controversée.

Le pronostic des tumeurs de stades INSS I et II avec NMYC amplifié est moins favorable que celui des tumeurs non amplifiées localisées. Mais la survie globale et la survie sans événements est significativement plus élevée pour les patients porteurs de tumeurs localisées amplifiées hyperploïdes que pour les tumeurs diploïdes. Ceci suggère que la ploïdie peut potentiellement être utilisée afin d'identifier les patients candidats à une éventuelle réduction thérapeutique (42,44).

➤ *Signification dans le stade III de l'INSS :*

Le statut NMYC est d'une importance majeure dans le stade III du neuroblastome, sa valeur pronostique est indiscutable, il est décisif pour le traitement, ainsi, pour les patients stade III NMYC non amplifié le traitement par chirurgie seule semble être suffisant sans chimiothérapie complémentaire ou radiothérapie. Par contre, il est nécessaire de combiner une chimiothérapie à haute dose, une chirurgie, une radiothérapie et une immunothérapie en vue d'une évolution favorable de la majorité des patients stade III avec NMYC amplifié (52).

➤ *L'activité proliférative :*

L'activité proliférative (évaluée par l'index de prolifération anti-KI67) est significativement plus importante dans les tumeurs NMYC amplifiées par rapport aux tumeurs non amplifiées, l'indice de prolifération est également corrélé au pronostic et au type histologique (49).

➤ *L'angiogenèse :*

L'angiogenèse montre une association très étroite avec les facteurs pronostiques génétiques et histologiques dans le neuroblastome. Ainsi, selon une étude récente, une haute densité vasculaire est significativement corrélée avec l'amplification du gène NMYC, la délétion 1p de même qu'avec un index mitotique et caryorrhexique (MKI) élevé et une histologie indifférenciée, ce qui en fait un facteur de mauvais pronostic. L'application thérapeutique est l'utilisation d'agents antiangiogéniques qui peuvent bloquer la progression du neuroblastome.

NMYC peut réguler la croissance tumorale dans le neuroblastome via l'expression d'inhibiteurs ou activateurs de l'angiogenèse, son amplification ou hyperexpression est associée à l'induction de l'angiogenèse. Il a été démontré que l'hyperexpression de NMYC dans les cellules neuroblastiques humaines réduit l'expression de l'Activine A : un inhibiteur de l'angiogenèse. Plus récemment, l'interleukine 6 (IL6) a été identifiée comme ayant une activité anti-angiogénique et qui se trouve diminuée dans les cellules NMYC amplifiées (47).

➤ *Mécanisme d'amplification :*

Les premières études ont suggéré que l'oncogène NMYC est amplifié par réplication-excision ou au niveau d'une région distale (transloqué) du site résident du gène. Un autre phénomène plus rare est celui de la duplication in situ du gène NMYC au niveau de son propre locus 2p24. Le mécanisme le plus fréquent est l'acquisition d'un petit nombre supplémentaire de copies NMYC via la formation d'iso (2p), ou résultant de translocations déséquilibrées du chromosome 2 (qui héberge le gène NMYC) avec d'autres chromosomes(26). D'autres gènes peuvent être co-amplifiés avec NMYC dans un certain nombre de cas mais NMYC est le seul gène régulièrement amplifié dans ce locus (12).

➤ *La famille des oncogènes MYC :*

Les oncogènes myc sont d'importants régulateurs de la synthèse protéique et du cycle cellulaire et sont souvent activés en pathologie tumorale humaine. Myc stimulent l'expression d'un grand nombre de gènes qui codent pour les protéines ribosomales, les facteurs de traduction et les enzymes qui, tous, jouent un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire.

Les cibles supposées de Myc incluent la Kinase Cycline Dépendante CDK4 et la cycline D2, Myc répriment aussi les gènes impliqués dans l'inhibition de la prolifération (gadd45, p15ink4b), pour prévenir l'arrêt de croissance des cellules transformées (5).

➤ *La protéine NMYC :*

Le produit du gène NMYC est une phosphoprotéine nucléaire, qui agit comme facteur transcriptionnel conduisant à la prolifération cellulaire.

L'amplification de NMYC entraîne un très haut niveau d'expression de la protéine, NMYC forme un hétérodimère avec MAX et ce complexe protéique fonctionne comme un activateur de la transcription. En l'absence de NMYC, MAX forme un homodimère qui réprime la transcription (2, 3, 6, 12, 20,36).

➤ *Les cibles génétiques de NMYC :*

La cible de cette activation transcriptionnelle est représentée par des gènes (par exemple ODC, MCM7 et MRP1) dont l'activation entraîne la progression à la phase G1 du cycle cellulaire (3,12).

Même si le NMYC a une demi-vie courte, les très hauts niveaux de stabilité (100 fois la normale) dans les cellules tumorales amplifiées assurent probablement que les cellules restent en cycle cellulaire et n'entrent pas en G0 (12).

➤ *Rôles du gène NMYC :*

NMYC joue un rôle dans la régulation de la prolifération, la différenciation, la transformation et l'apoptose. Des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension de la pathogénie du NMYC dans le neuroblastome avec la découverte de nouvelles cibles. Par exemple, le NMYC régule directement l'expression transcriptionnelle de MDM2, l'inhibiteur de la p53 et un important régulateur du cycle cellulaire; la Kinase d'adhésion focale, un puissant régulateur de la survie cellulaire, et la Protéine II RA de liaison cellulaire qui semble être impliquée dans la mobilité cellulaire (7).

NMYC transactive certains gènes contenant un site promoteur consensus de fixation de NMYC (E box, CACGTG), des séquences asymétriques telles que CATGTG peuvent également se lier à NMYC. Même s'il fonctionne principalement comme activateur de la transcription, il a la capacité d'inhiber d'autres gènes.

Paradoxalement, NMYC non seulement induit la prolifération cellulaire mais possède aussi des effets pro-apoptotiques. Une expression forcée de NMYC au niveau des cellules neuroblastiques peut accélérer la progression du cycle cellulaire, mais peut aussi déstabiliser les cellules et augmenter leur sensibilité à certains agents chimiothérapeutiques. D'autre part, il a été suggéré que les cellules neuroblastiques peuvent contourner l'apoptose induite par NMYC en désactivant les voies pro-apoptotiques, par exemple, Bcl-2 est exprimé à des niveaux élevés dans certaines tumeurs neuroblastiques et est corrélé à l'amplification de NMYC. De plus, l'expression constitutive des neurotrophines et de leurs récepteurs dans les cellules neuroblastiques peut fournir des signaux de survie pour neutraliser l'apoptose induite par NMYC (40).

➤ *Régulation :*

L'activation persistante de l'expression NMYC invoque des points de contrôle puissants qui agissent comme barrière à la tumorigenèse. Les neuroblastes avec amplification NMYC doivent contourner ceci, grâce à une sélection pour la perte des régulateurs clés des points de contrôle, conduisant à un phénotype hautement malin. En revanche, cette pression sélective pourrait ne pas exister dans les neuroblastomes du nourrisson exprimant des niveaux élevés de NMYC appropriés au développement et qui peuvent être régulés normalement (8).

➤ *Relation expression-amplification :*

L'amplification du gène NMYC ne résulte pas automatiquement d'une expression élevée de NMYC, chez les enfants porteurs de neuroblastome. Cette discordance entre l'expression du gène NMYC et le pronostic pourrait s'expliquer par MYCNOS, le brin opposé de NMYC ou le transcrit anti-sens dont l'expression semble être importante dans la progression du neuroblastome, il a été suggéré qu'il est impliqué dans la régulation de l'expression de NMYC, probablement en inhibant directement la transcription du gène NMYC par interférence au niveau de l'ADN (41).

En général, il existe une corrélation entre le nombre de copies de NMYC et son expression. Les tumeurs amplifiées expriment NMYC à des niveaux plus élevés que dans les tumeurs non amplifiées, ce groupe de neuroblastomes est hautement agressif (48).

Mais la signification pronostique de l'hyperexpression de l'ARNm de NMYC ou de la protéine NMYC dans les tumeurs non amplifiées est controversée (48).

Quelques lignées cellulaires de neuroblastome expriment fortement l'ARNm NMYC ou la protéine NMYC sans qu'il n'y ait d'amplification, ceci est probablement en rapport avec les altérations des voies de dégradation protéique beaucoup plus qu'avec la perte de l'autorégulation transcriptionnelle de NMYC (12).

Une étude a trouvé que l'expression NMYC est inversement corrélée avec la survie, d'autres n'ont trouvé aucune corrélation ou une corrélation concernant uniquement des enfants plus âgés (12). En tous cas, l'utilisation de l'expression de NMYC pour prédire l'évolution du neuroblastome est toujours en cours de discussion (48).

Selon des données récentes, un haut niveau d'expression de NMYC est associé à une évolution favorable dans les neuroblastomes non amplifiés. De plus, une expression appliquée de NMYC réduit significativement la croissance des cellules neuroblastiques sans amplification NMYC, en induisant une apoptose et une expression génique favorable. Ceci dit, une expression élevée de NMYC entraîne des effets biologiques opposés en fonction de la présence ou l'absence d'une amplification associée (53).

Même pour les neuroblastomes amplifiés, il a été démontré que l'hyperexpression induite de NMYC, tout comme son inhibition, peut entraîner une inhibition de la croissance et une apoptose des cellules neuroblastiques.

Il est à noter que l'hyperexpression de la protéine p53 a un effet suppresseur sur l'expression de NMYC dans le neuroblastome (45).

➤ *Le gène DDX1 :*

Le gène DDX1 est l'un des gènes co-amplifiés avec le gène NMYC dans certains cas de neuroblastome. La fréquence d'expression de l'ARNm de ces deux gènes augmente avec le risque. Leur expression simultanée est associée à un plus mauvais pronostic, par rapport aux cas avec amplification seule de NMYC.

Les protéines Dead box sont impliquées dans l'altération de la structure secondaire de l'ARN, l'amplification et l'hyperexpression consécutive de ce gène peut entraîner des altérations significatives de l'ARNm et des niveaux protéiques dans les cellules.

La co-amplification NMYC-DDX1 est retrouvée dans 40% à 65% des cas.

Il n'existe pas de différence significative en terme de survie globale entre les patients avec ou sans amplification seule de DDX1.

Quelque soit le groupe de risque, l'hyperexpression de l'ARNm DDX1 n'est pas associée à une évolution défavorable de la maladie.

Une étude récente a montré que, parmi les patients avec NMYC amplifié âgés de 18 mois ou plus, ceux qui avaient une forte expression de DDX1 et un bas niveau d'expression du gène NAG (également adjacent au NMYC) étaient de meilleur pronostic (48).

➤ *Le rôle de Livine :*

Livine (BIRC7) est un membre récemment identifié de la famille des protéines inhibitrices de l'apoptose et qui joue un rôle important de la régulation de l'apoptose.

Livine est indétectable dans la majorité des tissus différenciés normaux, alors qu'elle est exprimée à des niveaux élevés dans un grand nombre de tumeurs malignes humaines dont le neuroblastome.

Il a été suggéré qu'une forte expression de Livine dans les différents types tumoraux est corrélée à un mauvais pronostic, et particulièrement dans les tumeurs neuroblastiques NMYC amplifiées où le pronostic est extrêmement médiocre.

Les études montrent qu'il existe une corrélation positive entre l'expression de Livine et le niveau de la protéine NMYC dans les cellules neuroblastiques. L'inhibition de NMYC diminue l'expression de Livine, tandis que l'induction de NMYC la favorise. NMYC se lie à des sites cibles au sein du promoteur de Livine.

Ceci suggère que NMYC est impliqué dans l'expression de Livine dans le neuroblastome. Si l'élévation de l'expression de NMYC est capable de sensibiliser les cellules neuroblastiques à certains agents chimiothérapeutiques, il est possible que la régulation positive de Livine neutralise cet effet pro-apoptotique et protège les neuroblastomes NMYC amplifiés de la chimiothérapie. Ça explique partiellement le très mauvais pronostic observé des neuroblastomes exprimant fortement Livine, dans un contexte d'amplification du gène NMYC (40).

➤ *Le gain 2p/NMYC :*

Le gain en chromosome 2p est un nombre égal de signaux NMYC et 2p dépassant 2q de un ou deux signaux dans la plupart des cas.

Un rapport équilibré entre les signaux spécifiques de NMYC et le nombre de signaux de la sonde de référence au niveau du chromosome 2q définit une tumeur NMYC non amplifiée (statut NMYC normal).

Une élévation de plus de 4 fois le nombre de signaux NMYC par rapport au chromosome 2q indique une tumeur NMYC amplifiée.

La survie globale des patients avec gain en 2p/NMYC est intermédiaire entre celle des patients avec tumeurs NMYC amplifiées et celle de patients avec statut NMYC normal.

Il est à noter que le gain en 2p indique qu'il existe un gain du gène NMYC, mais également des gènes adjacents dont l'ALK, DDX1 et NAG.

Le gain en 2p/NMYC est souvent associé à des stades avancés et un mauvais pronostic, mais la progression est plus lente que celle des tumeurs NMYC amplifiées. Il s'accompagne fréquemment d'une délétion 11q, ainsi que d'autres altérations segmentaires.

La relation entre le gain et l'amplification n'est pas clairement établie. Le gain précède-t-il l'amplification ? Ou est-ce un événement indépendant et tardif dans le neuroblastome ? S'agit-il d'un phénomène spécifique du neuroblastome ou d'un mécanisme général par lequel les cellules tumorales peuvent acquérir un avantage de croissance sélective ? (46).

➤ *Place de NMYC dans le traitement*

Étant un facteur de transcription nucléaire, il est difficile de cibler directement NMYC avec des inhibiteurs de petites molécules. D'autre part, le silençage génique est une méthode efficace pour réguler négativement l'activité NMYC.

L'inhibition anti-sens de l'expression NMYC a montré un effet dans la diminution de la prolifération et l'induction de la différenciation des lignées cellulaires de neuroblastome.

L'interférence avec l'ARN a également confirmé l'importance de NMYC en tant que promoteur de la tumorigenèse.

Il a été constaté que si l'ARN ciblant NMYC aboutit à une différenciation et une apoptose accrues, avec inhibition simultanée de la croissance.

D'autres mécanismes d'inhibition de NMYC visent des régulateurs en amont de l'oncogène, comme la voie de survie PI3K/AKT.

Il a été démontré que l'inhibition des composants de la voie PI3K conduit à la déstabilisation de la protéine NMYC. Fait intéressant, l'activation d'AKT a été récemment établie comme indicateur de mauvais pronostic dans les neuroblastomes, surtout de stades avancés.

Paradoxalement, en raison de son implication dans la régulation du cycle cellulaire, NMYC peut jouer un rôle dans la chimiothérapie.

Une étude récente, faite *in vitro*, a déterminé que les cellules avec induction de l'expression NMYC étaient plus susceptibles aux effets de la chimiothérapie actuelle. Les cellules NMYC-ON ont montré une apoptose accrue contrairement aux cellules NMYC-OFF.

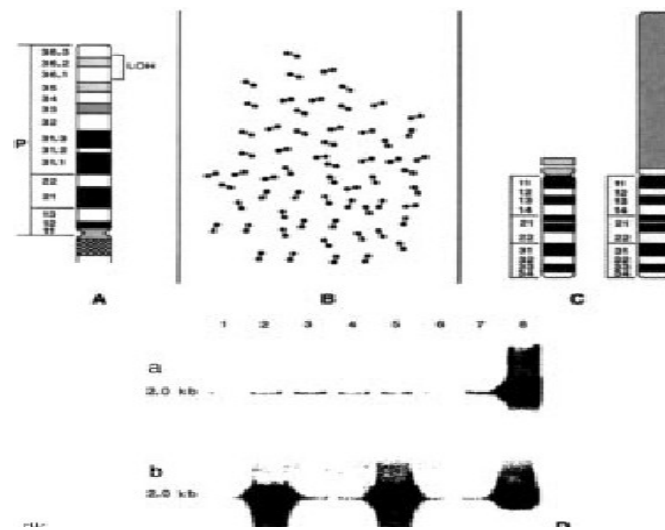
Une autre étude a montré qu'une faible dose d'hydroxy-urée semble réduire la synthèse d'ADN et induit la sénescence des lignées cellulaires des neuroblastomes NMYC amplifiés, par opposition aux lignées cellulaires non amplifiées qui ne répondaient pas au traitement par l'hydroxy-urée (7).

Le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) réduit l'ARNm de NMYC et l'expression protéique spécialement au niveau des cellules NMYC amplifiées, avec une baisse maximale de 50% après quelques heures de traitement. Cet effet a été comparé à celui de l'acide rétinoïque, qui induit une diminution de l'expression de l'ARNm de NMYC d'environ 25% après quelques

jours de traitement. Ceci indique que le VIP et l'acide rétinoïque jouent des rôles complémentaires, ainsi un traitement combinant les deux molécules possède des effets synergiques dans la régulation de l'expression des protéines NMYC, mais régule aussi l'expression de deux cibles géniques de NMYC SKP2 et TP53INP1 (54).

Récemment, Aurora Kinase A a été identifiée, elle fixe et stabilise la protéine NMYC, indépendamment de son activité kinase. Les résultats précliniques ont montré une action anti-tumorale très puissante d'une petite molécule inhibitrice d'Aurora Kinase A, d'une manière NMYC indépendante.

Enfin, les neuroblastomes avec NMYC amplifié possèdent un profil particulier d'expression génétique qui peut conduire à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques (20).



**Figure 4 :** Anomalies génétiques et moléculaires rencontrées dans le neuroblastome [1].

A. Délétion du bras court du chromosome (1p) ou perte de l'hétérozygotie (LOH).

B. Corps chromatinien extra-chromosomiques.

Double minutes.

C. Région marquée homogène, ici sur le bras court du chromosome 13 (HSR.)

Technique de Southern Blot montrant l'amplification de N-Myc.

Colonne 1 : témoin négatif (lignée lymphoblastoïde) ;

Colonne 8 : témoin positif (lignée tumorale contenant 150 copies de N-Myc par génome haploïde) ; ligne a, colonnes 2-7 : neuroblastomes avec une copie de N-Myc ; ligne b, colonnes 2 et 5 : neuroblastomes avec N-MYC amplifié.

### *b. La ploïdie :*

Déterminer la ploïdie consiste en l'analyse du contenu en acide désoxyribonucléique (ADN) de la cellule tumorale (1,2).

La méthode de choix est la cytométrie en flux (FCM : Flow Cytometry), méthode assez simple, rapide, semi-automatique pour laquelle des cellules de référence dérivées de tissus humains (lymphocytes du sang périphérique) provenant d'individus normaux ou du même patient doivent être utilisées. Elle donne une bonne appréciation du nombre total de chromosomes, mais ne renseigne pas sur les aberrations chromosomiques spécifiques ni sur les réarrangements (1, 2, 3, 12,32).

Sa valeur revêt un intérêt pronostique indiscutable et peut compléter l'étude de l'oncogène NMYC (1).

Pour une cellule normale diploïde (nombre de chromosomes : 2N), l'index d'ADN est de 1 (2,3).

Schématiquement, les neuroblastomes se répartissent en deux groupes :

- Les tumeurs diploïdes/tétraploïdes (45%) (les deux niveaux de ploïdie peuvent être présents dans la même tumeur) souvent de stades avancés, comportant des réarrangements chromosomiques, délétions, gains et amplifications. Ceci traduit une "instabilité génomique" et une grande agressivité tumorale et donc un pronostic défavorable.
- Les tumeurs hyperploïdes/triploïdes (55%) caractérisées par des pertes et des gains de chromosomes entiers sans anomalies de structure, ces formes ne présentent qu'une "instabilité mitotique " et sont de pronostic plus favorable, souvent associées à une migration des cellules de Schwann et à une maturation tumorale (1,2, 3, 5, 6, 8, 9, 13, 20,36).

Des études ont montré que la ploïdie perd sa signification pronostique pour les patients âgés de plus de un an-deux ans, probablement parce que même les tumeurs triploïdes/hyperploïdes peuvent présenter des réarrangements structuraux chromosomiques à cet âge (12,14).

Kaneko et Knudson ont proposé une hypothèse afin d'expliquer le rôle de la ploïdie dans l'hétérogénéité clinique des neuroblastomes : elle serait due au fait que les tumeurs péri-diploïdes de même que les tumeurs péri-triploïdes dérivent de cellules péri-triploïdes avec mitoses tripolaires (12).

À côté de la FCM, une autre technique est utilisée, il s'agit de la cytométrie en image (ICM), mais sa réalisation prend plus de temps.

Le résultat de la ploïdie doit indiquer la méthode utilisée, le nombre de cellules tumorales contre le nombre de cellules normales contenues dans l'échantillon examiné. Le résultat du contenu en ADN doit être rapporté en nombres absolus (32).

Dans la cohorte de l'INRG, l'index d'ADN>1 était associé à un meilleur pronostic et à un âge des patients < 18 mois, avec NMYC non amplifié (20).

La ploïdie des tumeurs semble être associée à la réponse au traitement. Environ les deux tiers des neuroblastomes de stades avancés sont diploïdes et le plus souvent chimio-résistants (7).

*c. Les aberrations chromosomiques :*

➤ *Les pertes chromosomiques :*

- ✓ La délétion du bras court du chromosome 1 :

La délétion du bras court du chromosome 1 fut la première anomalie génétique découverte dans le neuroblastome, par l'étude du caryotype tumoral (4).

Cette anomalie est prédictive d'une évolution défavorable (1).

Sa fréquence varie de 20% à 40 % (1, 2, 3, 4, 8, 12, 13, 20,36) et concerne 70% à 80 % de l'ensemble des tumeurs péri-diploïdes (12).

Les méthodes d'analyse sont la FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) ou la CGH (Comparative Genomic Hybridization) et la recherche d'une perte d'hétérozygotie (Loss of Heterozygosity : LOH) dans l'ADN tumoral par rapport à l'ADN constitutionnel par (Southern Blot) SB ou PCR (Polymerase Chain Reaction) (3).

Cette LOH pourrait correspondre à la perte d'un gène suppresseur du neuroblastome, constituant alors un événement précoce dans la cancérogenèse (1).

On peut distinguer deux types de délétions :

D'une part, des petites délétions distales, dans une région minimale localisée en 1p36-2 - 36-3, d'une taille d'un million de paires de bases. On pense que cette région est le siège d'un gène suppresseur de tumeurs.

D'autre part, des délétions étendues avec perte d'une région plus proximale ont été décrites, ces grandes délétions sont associées à une amplification du gène NMYC (2,3).

De nombreuses études ont tenté d'identifier des gènes suppresseurs de tumeurs au niveau des régions délétées, sans que l'on puisse en caractériser aucun (8, 12,14).

Ce n'est que récemment que l'implication du gène CHD5 en tant que gène suppresseur de tumeurs a été soulevée (20).

Les anomalies du chromosome 1p sont associées à d'autres facteurs de pronostic péjoratif (le stade avancé, l'âge > 1an, l'amplification du gène NMYC, le caractère di ou tétraploïde et l'histologie défavorable) (2, 3, 4, 13, 20,36).

La perte d'hétérozygotie du chromosome 1p est associée à un pronostic défavorable dans les stades avancés (3,14).

La valeur pronostique indépendante de la délétion 1p a été longtemps controversée, mais une étude récente multivariée a montré que LOH 1p36 était indépendamment associée à une survie sans événements diminuée, chez les patients à bas risque et à risque intermédiaire (8, 12, 13, 14, 20,36).

Dans les formes localisées, la perte 1p serait un facteur prédictif d'un haut risque de rechute mais pas de la survie (4, 8,12).

✓ La délétion du bras long du chromosome 11 :

Les études moléculaires récentes et tout particulièrement la CGH (l'hybridation génomique comparative) ont permis (12,36), grâce à l'analyse de l'ensemble du génome tumoral et la possibilité de screening d'un grand nombre de tumeurs, de démontrer la présence d'une délétion en 11q dans environ un tiers des neuroblastomes (15% à 45% en fonction des études) (2,3,4,5,6,8,12,13,20,36) et dans la majorité des stades IV de l'INSS sans amplification de NMYC (13,36), ce qui en fait la délétion la plus fréquente dans le neuroblastome (12).

La délétion 11q présente une corrélation inverse avec l'amplification de NMYC et la délétion 1p et une corrélation positive avec le gain en 17q (2, 3, 4, 8, 12, 14, 20,36).

11qLOH est associée à une survie sans événements diminuée chez les patients n'amplifiant pas NMYC, c'est probablement dû au fait que peu de tumeurs avec 11qLOH amplifient NMYC et quand l'association est retrouvée l'impact pronostique de NMYC est prédominant (12).

En tout cas, la délétion 11q peut se montrer intéressante chez les patients à haut risque, sans amplification du gène NMYC (12,14).

Les délétions du bras long du chromosome 14 et du bras court du chromosome 3 sont des anomalies génétiques récurrentes, corrélées à la délétion 11q (14).

Selon une étude récente, 11qLOH est un facteur indépendant de mauvais pronostic chez les patients à bas risque et à risque intermédiaire et de survie globale diminuée (8, 20, 13,14), il est associé à des stades avancés, à un âge élevé des patients et à une histologie défavorable.

C'est l'un des critères du nouveau système de stadification de l'INRG (13).

Les études de perte d'hétérozygotie ont permis de localiser la plus petite région en 11q23-3 (16), indiquant la présence probable d'un gène suppresseur : CADM est un gène candidat identifié au niveau de cette région et qui code pour une molécule d'adhésion cellulaire, à effet antiprolifératif sur les cellules neuroblastiques (3, 20,36).

Une étude récente a comparé deux groupes de tumeurs : celles présentant une amplification NMYC et celles avec délétion en 11q. Il est évident que le pronostic est défavorable pour les deux groupes. Ils ont la même survie globale, mais sont très différents quant à l'âge moyen au moment du diagnostic (21 mois pour le groupe NMYC et 42 mois pour le groupe 11q). L'association de ces deux anomalies chez le même patient est très rare. Il s'agit de deux profils génomiques différents : les cas avec NMYC amplifiés sont associés à une délétion 1p et à un gain en 17q, tandis que le groupe avec 11qdel présente généralement d'autres anomalies chromosomiques segmentaires. Ce dernier groupe est caractérisé par une plus grande fréquence de cassures chromosomiques au niveau des cellules tumorales.

On a suggéré l'existence d'un phénotype d'instabilité chromosomique en rapport avec la perte d'un ou de plusieurs gènes. Un gène candidat : le H2AFX a été identifié au niveau de la région 11q23.2-q23.3 dont la perte semble compromettre la stabilité génomique et augmenter la susceptibilité au cancer, en l'absence de la protéine p53. Les tumeurs avec 11qdel expriment moins le H2AFX que celles ayant un chromosome 11q intact ou celles amplifiant NMYC. Si cette hypothèse d'instabilité chromosomique est juste, ça devrait avoir des implications thérapeutiques, dans le sens d'un traitement chirurgical radical, portant sur l'ensemble des cellules tumorales, vu leur grand potentiel de mutation (38).

✓ La délétion du bras long du chromosome 14 :

On a également décrit des modifications de structure sur le bras long du chromosome 14 (1). LOH14q survient à une fréquence élevée dans le neuroblastome, environ 23% des tumeurs primitives sont concernées, au niveau de la région 14q 23-32.

Il existe une forte corrélation avec LOH11q et une corrélation inverse avec la délétion 1p et l'amplification du gène NMYC. Cependant, aucune corrélation n'a été retrouvée avec les autres facteurs cliniques ou biologiques ou avec l'évolution (12,14).

✓ La perte du bras court du chromosome 3 :

Présente dans 13% à 25% des cas de neuroblastome. 3p26del est communément associée avec LOH11q10 et le plus souvent rencontrée chez des enfants à un âge avancé. Un certain nombre de gènes suppresseurs des tumeurs retrouvés au niveau de la région 3p et récemment la Semaphorine 3B, sont possiblement associés à la pathogénie du neuroblastome (20)

✓ Autres pertes chromosomiques : 4p, 6q, 10q, 19p et 19q... (20)

➤ *Les gains chromosomiques :*

✓ Le gain du bras long du chromosome 17 :

Des anomalies du bras long du chromosome 17 furent signalées par Gilbert dans des caryotypes de neuroblastome (14,36) : la trisomie du bras long du chromosome 17 est une anomalie caryotypique spécifique (12).

Les méthodes d'analyse sont la FISH ou la CGH (2,3).

Les études faites par hybridation génomique comparative (CGH) ont montré que le gain de matériel au niveau de 17q était la plus fréquente des anomalies génétiques du neuroblastome, intéressant plus de 50 % des tumeurs (5, 12, 13,36), et jusqu'à 70%-75 % des formes diploïdes/tétraploïdes (2,20).

C'est l'un des facteurs pronostiques les plus péjoratifs (1, 12, 14,15), alors que le gain du chromosome 17 entier est corrélé aux formes de pronostic favorable (1, 6, 12,13).

Le gain déséquilibré du chromosome 17 représente un facteur indépendant de pronostic défavorable, présent dans les tumeurs agressives avec ou sans amplification du gène NMYC (1, 2, 14,36).

Enfin, la signification pronostique du gain en 17q en relation avec les autres marqueurs génétiques et biologiques devrait faire l'objet d'études plus poussées (4, 12,14).

Même si le gain déséquilibré en 17q peut être isolé (2), Il survient le plus souvent dans le cadre de translocations déséquilibrées 1-17 : t (1;17) qui entraînent à la fois une perte de l'extrémité du chromosome 1 et une trisomie partielle de l'extrémité distale du chromosome 17q (1, 2, 4, 12,14, 20,36).

D'autres chromosomes peuvent être impliqués notamment 3p et 11q (20,36).

Les points de cassures sont hétérogènes, mais la région 17q22qter est la plus petite région commune de gain de matériel chromosomique, elle porte probablement un ou plusieurs gènes qui contribuent à la tumorigenèse en cas d'hyperexpression, possiblement par effet dose résultant de la trisomie partielle. Un gène anti-apoptotique " la survivine" a été évoqué (6, 12, 13,36). Des études récentes ont impliqué, à côté du BIRC5 (survivine) d'autres gènes candidats : NME1 et le PPM1D (8).

✓ Le gain du bras long du chromosome 12 :

Un bas niveau de gain en 12q24-31 est un facteur pronostique chez les patients atteints de neuroblastome.

Les patients sans amplification de NMYC et sans amplification de la région 12q24.31 ont le meilleur pronostic, ceux ayant seulement un gain en 12q24.31 sont de pronostic intermédiaire et ceux ayant l'amplification NMYC seule avaient le pronostic le plus mauvais.

Tout comme pour le chromosome 11, le gain en 12q24.31 et l'amplification NMYC surviennent rarement chez le même patient.

Cette anomalie n'est pas associée aux autres facteurs pronostiques tels l'histologie (INPC), l'âge et le stade, suggérant qu'il s'agit d'un facteur pronostique indépendant dans la stratification du risque.

Parmi les 40 gènes identifiés au niveau de la région 12q24.31, 5 sont hyper-exprimés dans le neuroblastome, mais le gène DIABLO a montré l'activation la plus forte et la plus spécifique, dont le rôle devrait faire l'objet de plus d'études dans le futur (37).

✓ Autres gains et amplifications :

L'amplification d'au moins 6 régions non synténiques du locus 2p24 du gène NMYC ont été retrouvées au niveau des cellules neuroblastiques : l'ADN des chromosomes 2p22, 2p13, le gène MDM2 au niveau 12q13 et le gène LMYC au niveau 1p32 (12,14).

Aucun neuroblastome ne montre l'amplification d'un gène sans que celle de NMYC ne soit associée.

Des gains ou amplifications au niveau d'autres locus (4q, 6p, 7q et 18q) ont été identifiées par CGH, mais surviennent principalement en association avec NMYC, leur prévalence et leur signification clinique et biologique demeure imprécise (12).

*d. L'altération d'expression des gènes :*

*1. Les neurotrophines :*

En raison du rôle essentiel des facteurs neurotrophiniques dans la survie, le développement et la différenciation des cellules neurales, les récepteurs TRK (NTRK1, NTRK2 et NTRK3 qui codent respectivement pour TRKA, TRKB et TRKC) et leurs ligands (NGF, BDNF et Neurotrophine-3) ont fait l'objet de plusieurs études (8, 9,14).

Une expression aberrante de ces récepteurs a été identifiée dans les neuroblastomes (13) et semble être impliquée dans la différenciation et la régression de ces tumeurs.

Les récepteurs TRK ont été identifiés comme d'importants facteurs pronostiques dans le neuroblastome (9).

\* TRKA est le récepteur de NGF, le NGF peut induire une différenciation des neuroblastes en présence de TRKA, il permet in vitro la survie des neurones sympathiques et sensoriels (1, 8, 12, 36,39). Les neuroblastes exprimant TRKA entrent en apoptose en l'absence de NGF (8, 12, 14,36). Les effets biologiques de TRKA incluent la différenciation neuronale ou l'apoptose, en fonction de la présence ou l'absence de NGF et l'inhibition de la prolifération et l'angiogenèse (9). Ceci dit, la voie de signalisation NGF/TRKA peut provoquer la différenciation ou la régression des neuroblastomes favorables, en fonction de la nature du microenvironnement (8,9).

Il existe une corrélation inverse entre la forte expression de TRKA à la surface du neuroblaste et le principal facteur défavorable qu'est l'amplification de NMYC (1, 2, 4, 12,28). Par contre, il y a une corrélation positive avec les petits stades de neuroblastome, le jeune âge des patients, le caractère non diploïde, l'histologie favorable et la bonne évolution clinique (1, 2, 4, 6, 8, 9, 12,14, 39, 48).

La voie de TRKA peut être aussi en rapport avec PHOX2B ou les programmes de différenciation régulés du Delta-Notch (9).

Le neuroblastome est parmi les cancers humains, celui qui présente le taux de régression spontanée le plus élevé. Les nourrissons présentant des stades IVS sont caractérisés par une progression initiale rapide et souvent multifocale, suivie d'une involution tumorale rapide. La mise en route retardée d'un phénomène normal d'apoptose est proposée pour expliquer un tel phénomène. L'absence de NGF représente un facteur essentiel pour l'apoptose du système nerveux en développement et l'élimination des cellules neuroblastiques devenues inutiles (9,36).

Le TRKA est un récepteur transmembranaire qui fonctionne probablement comme un homodimère, la fixation du NGF sur le TRKA active l'autophosphorylation du récepteur, les protéines de signalisation, la transduction du signal et l'induction de la transcription génétique. L'activation du récepteur par le NGF conduit à la survie et à la différenciation des neuroblastes en cellules ganglionnaires. Les neuroblastes sélectionnés induisent l'invasion et la prolifération des cellules de Schwann et ces cellules stromales produisent des facteurs neurotrophiques qui entraînent la différenciation neuroblastique (12).

Une forte expression de TRKA induit l'apoptose des cellules neuroblastiques par l'altération de l'activité des protéines impliquées dans la régulation de la survie cellulaire et la signalisation de l'apoptose dont : la p53, Bcl2 et la Caspase 3 (48).

Une étude récente a identifié l'expression de TRKA comme étant un facteur pronostique indépendant.

Si les premières études ont mesuré l'expression de TRKA par la PCR semi-quantitative, la meilleure technique actuellement est la RT-PCR quantitative en temps réel, qui est plus rapide, plus sensible, permettant une quantification plus précise avec possibilité de détecter les niveaux les plus bas d'expression du TRKA (39).

\* TRKB, récepteur de BDNF est fortement exprimé dans les tumeurs de stades avancés et présentant une amplification de NMYC, il est donc associé à un pronostic défavorable (2, 4, 6, 13, 14,36).

L'activation du TRKB par son ligand BDNF favorise la prolifération, la migration, l'angiogenèse et la chimiorésistance des cellules neuroblastiques (9).

L'expression du TRKC a été retrouvée dans les tumeurs de stades précoces et, tout comme le TRKA, TRKC n'est pas exprimé par les tumeurs amplifiant NMYC (12, 13,14).

Les neuroblastomes biologiquement défavorables peuvent exprimer une isoforme active du TRKA (TRKA-III), qui est oncogénique et qui favorise la croissance tumorale et l'angiogenèse, indépendamment du NGF (8, 9,39).

De même, une isoforme tronquée de TRKB (ne comportant pas le domaine catalytique tyrosine kinase), peut être exprimée par les tumeurs plus différenciées et favorables (8, 9,14).

\*P75 : un autre récepteur transmembranaire nommé P75 (TNFRSF16) se lie à tous les neurotrophines de la famille NGF, avec une faible affinité. Ce récepteur est un membre de la famille des récepteurs des facteurs tumoraux de la nécrose (TNFR). Théoriquement, le P75 peut conduire aussi bien à la mort cellulaire qu'à la différenciation en réponse à un ligand en fonction de la présence ou non qu'une co-expression de TRK. L'expression du P75 dans le neuroblastome a toujours été associée à une évolution favorable, même si sa signification biologique et pronostique indépendamment du TRK demeure imprécise (12,14).

En conclusion, les neurotrophines et leurs récepteurs conditionnent plusieurs fonctions cellulaires dans le neuroblastome et la complexité des réponses de signalisation reflète la multiplicité des voies impliquées. Des informations plus détaillées sur les mécanismes de régulation de la différenciation suggèrent de nouvelles options thérapeutiques. Ces récepteurs de la tyrosine kinase peuvent servir de cible thérapeutique, en raison de leur localisation à la surface cellulaire et leur distribution limitée au sein des tissus normaux (13).

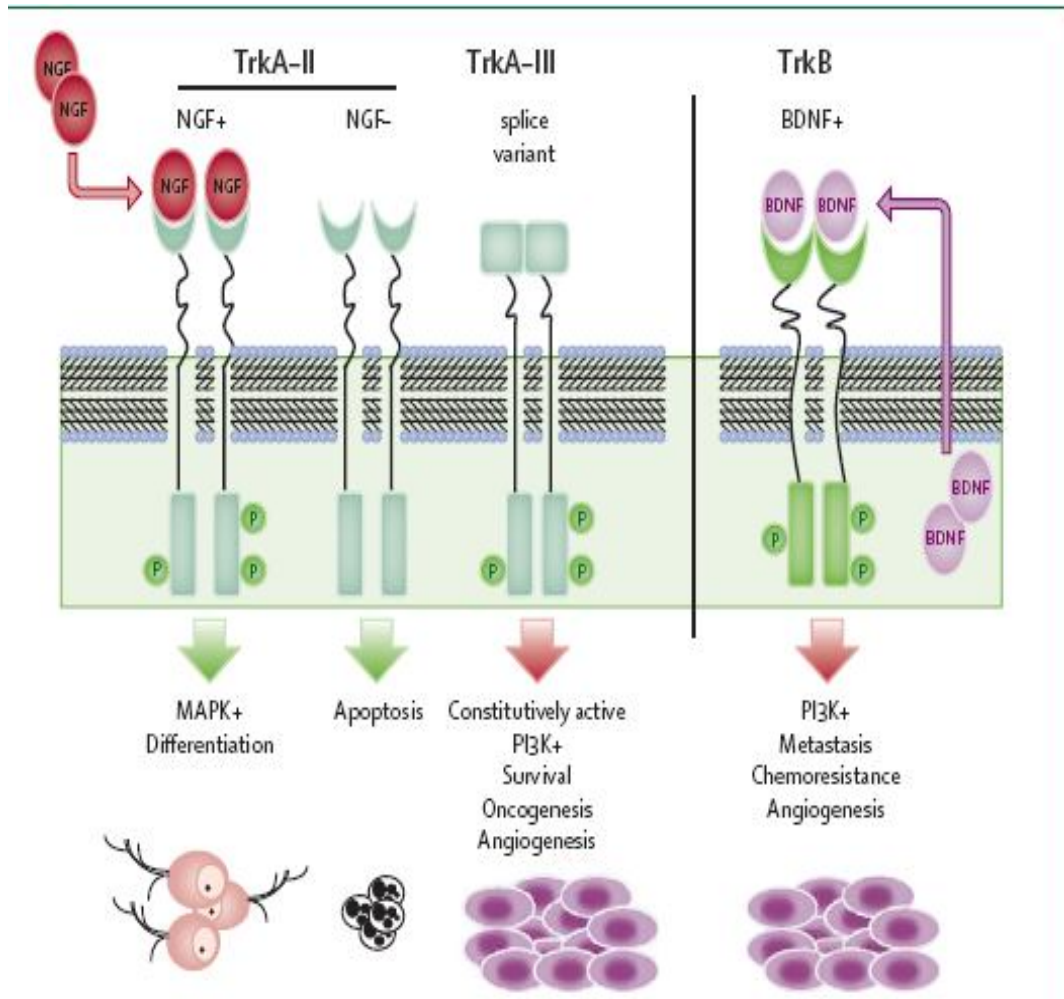


Figure 5 : Représentation schématique de la signalisation Trk dans les neuroblastomes.

(D'après Maris *et al*, 2007).

Le récepteur TrkAII, quand il est exprimé dans les neuroblastomes, peut induire la différenciation des cellules en présence de son ligand, le NGF, ou l'apoptose en l'absence de NGF. Lorsque le récepteur TrkB et son ligand, le BDNF, sont présents, ils favorisent l'invasion des cellules tumorales (66).

## *2. Le gène de résistance multiple aux drogues MDR:*

Certains neuroblastomes ont tendance à bien répondre à la chimiothérapie initiale, mais une résistance secondaire peut survenir en cours de traitement, probablement en rapport avec le flux important de médicaments.

Les gènes de la résistance multiple aux drogues (dont le MDR1, le MRP1 et le MRP5) sont le plus souvent impliqués dans la résistance *in vitro* aux agents chimiothérapeutiques (5,12).

Ce système permet d'activer une pompe membranaire au niveau de la cellule tumorale et de rejeter, ainsi, certains antimitotiques. L'utilisation d'agents reversant cette pompe (quinidine, ciclosporine) pourrait ainsi permettre une meilleure efficacité thérapeutique (1).

L'hyperexpression du gène MRP montre une association avec l'amplification du gène NMYC, mais ça reste un facteur de mauvais pronostic en soi (6).

## *3. La molécule CD44 :*

Il s'agit d'un marqueur moléculaire corrélé au pronostic de la maladie neuroblastique, représenté par une glycoprotéine de surface, impliquée dans les interactions intercellulaires entre les cellules et la matrice extracellulaire (4, 6,7).

L'absence d'expression de CD44 est associée à un pronostic défavorable (4), alors que son expression permet de définir un sous-groupe de patients de pronostic favorable, même pour les stades III et IV. Son expression est inversement corrélée à l'amplification de NMYC (2,5). En analyse multi-variée, le CD44 a été identifié comme facteur pronostique indépendant (5,6).

Les gènes couramment impliqués dans l'oncogenèse semblent intacts. Ce sont les gènes TP53, CDKN2A et HRAS (8,12).

*e. Les voies de signalisation de l'apoptose :*

Le neuroblastome a le taux de régression spontanée le plus élevé en cancérologie humaine, l'activation retardée des voies normales de l'apoptose pourrait être importante dans ce phénomène.

L'activation de la mort cellulaire programmée peut provenir de divers stimuli, tels que la présence ou l'absence de ligands exogènes ou de dommages au niveau de l'ADN.

Toutefois, d'autres protéines de surface cellulaire, comme les membres de la famille TNFR (par exemple P75 et CD95) pourraient être impliquées dans l'initiation de l'apoptose dans les cellules neurales et les neuroblastomes.

Les molécules intracellulaires chargées de relayer le signal apoptotique incluent la famille des protéines BCL2. BCL2 est fortement exprimée dans la plupart des neuroblastomes et le niveau d'expression est inversement corrélé à la proportion de cellules subissant l'apoptose et le degré de différenciation cellulaire.

Les protéines BCL2 peuvent également être importantes dans l'acquisition de la résistance à la chimiothérapie.

Enfin, il est évident que l'expression accrue des Caspases- enzymes protéolytiques responsables de l'exécution du signal apoptotique- dans les neuroblastomes est associée à des caractéristiques biologiques favorables et à une meilleure évolution de la maladie.

Ainsi, les neuroblastomes qui sont sujets à subir l'apoptose sont plus susceptibles de régresser spontanément et/ou de bien répondre à la chimiothérapie (12,14).

Les principaux éléments de la cascade de signalisation apoptotique avec expression et modèles d'activation anormaux comprennent la survivine, à côté de la famille BCL2 et la caspase8. Cette dernière est affectée par l'inactivation due au silençage épigénétique.

L'hyperméthylation de l'île CPG des promoteurs de gènes est un mécanisme fréquent d'inactivation fonctionnelle des gènes.

Dans le neuroblastome, ce mode d'inactivation a été démontré non seulement pour la caspase8, mais également pour les 4 récepteurs de l'apoptose TRAIL, FLIP : inhibiteur de la Caspase 8, le suppresseur de tumeurs RASSF1A, p73, RB1, DAPK, CD44, P14ARF et p16INK4a (9).

## **2. Nouveaux facteurs pronostiques moléculaires :**

### *a. Le gène ALK :*

Le gène ALK (Anaplastic lymphoma kinase) est un gène localisé en 2p23, qui code pour un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, sa masse moléculaire apparente est de 220 KDa (13, 20,35, 63, 85, 87,89).

Récemment, de nombreuses équipes ont identifié l'ALK comme gène majeur de prédisposition au neuroblastome (14,35, 63,84, 85,86).

L'ALK est largement exprimé dans le système nerveux embryonnaire, son expression chute significativement après la naissance, puis à l'âge adulte (87,89).

Il a été proposé que l'expression endogène de l'ALK favorise l'excroissance neuronale et la génération des motoneurones (17,18).

Les mécanismes par lesquels l'ALK est physiologiquement activé n'ont pas été complètement élucidés.

Chez les humains, le facteur de croissance pléiotrophine fixant l'héparine (PTN) : "The Heparin Binding Growth Factor Pleiotrophin" a la capacité de se lier à l'ALK et entrainer son activation même si cette action est quelque peu controversée (17,19).

Dans une étude qui avait pour objectif de comparer l'expression de ce gène dans le neuroblaste foetal humain et le neuroblastome, l'ALK a été détecté parmi les gènes activés dans les neuroblastomes défavorables par rapport aux neuroblastes foetaux, suggérant un rôle oncogénique possible de l'ALK (21,87).

L'ALK possède un domaine extracellulaire hautement similaire au LTK (Leukocyte receptor tyrosine kinase) et tous deux, avec IGF-1R et c-Ros Kinases, appartiennent à la famille des protéines à insuline (65).

Au cours du développement cérébral, l'expression la plus élevée est retrouvée au niveau du thalamus, le mésencéphale, le bulbe olfactif et des parties sélectives des ganglions crâniens et dorsaux (76,77).

Il est à noter que des fréquences élevées d'expression de l'ALK ont été rapportées dans des échantillons de neuroblastomes primitifs (22/24 échantillons) et dans d'autres lignées cellulaires tumorales dérivées de tumeurs neuro-ectodermiques, dont le neuroblastome (13/29 lignées cellulaires) (79).

Ces modèles d'expression de l'ALK suggèrent son rôle primordial dans le développement neural normal, de même que dans la pathogénie du neuroblastome (65,89).

À ce jour, le statut génomique de l'ALK a été évalué principalement en utilisant la CGH, l'hybridation comparative de la séquence exprimée (comparative expressed sequence hybridization) et l'analyse par Southern Blot, et ce, dans les lignées cellulaires tumorales et quelques échantillons de neuroblastomes humains (22,28,64,86).

Les translocations entraînant une activation constitutive de l'ALK ont été impliquées dans la pathogenèse de plusieurs pathologies malignes humaines dont le lymphome anaplasique à grandes cellules (NPM-ALK), le cancer du poumon non à petites cellules (EML4-ALK), le carcinome spino-cellulaire (TPM4-ALK) et les tumeurs myo-fibroblastiques inflammatoires (), probablement en modifiant la réponse de la voie protéine kinase activée par les mitogènes (13,14,80,82, 85, 105,106,107).

L'ALK a été initialement identifié via l'analyse d'une translocation spécifique associée avec un sous-type rare de lymphome malin non hodgkinien (87,89). Il s'agit de la partie COOH terminale de la fusion de la protéine nucléophomine (NPM-ALK) (87).

➤ *ALK-Stade clinique :*

Selon des études récentes, des cas avec immuno-réactivité positive de l'ALK ont été retrouvés dans tous les stades cliniques, sans différence significative avec les cas négatifs dans le stade I (53% ALK positifs), stade II (45% ALK positifs) et stade IV (53% ALK positifs). Il a été noté que dans les stades III et IVS, l'expression de l'ALK concerne 71% des cas.

Néanmoins, quand on regroupe les stades favorables (I, II et IVS) et les stades défavorables (III et IV), on observe une hyperexpression significative de l'ALK dans les stades de neuroblastomes les plus agressifs (84,87). D'après De Brouwer et al., les mutations de l'ALK sont présentes à des fréquences similaires quelque soit le stade clinique du neuroblastome (88).

➤ *ALK-Pronostic :*

Dans le neuroblastome, les mutations avec hyperexpression du gène ALK ou les anomalies du nombre de copies du gène sont associées à un pronostic pauvre de la maladie (63,84).

De plus, on a observé une concordance entre l'immuno-réactivité de l'ALK et le taux de mortalité, celui-ci est quatre fois supérieur dans les cas ALK positifs par rapport aux cas ALK négatifs. Ainsi, d'après ces données de même que celles des études précédentes, il semble y avoir un lien très clair entre le niveau de la protéine ALK, l'agressivité du neuroblastome et la survie globale (84).

➤ *ALK-aberrations chromosomiques :*

Un lien génétique possible a été recherché entre les anomalies de l'ALK et les autres aberrations chromosomiques (gains-pertes) dans le neuroblastome. Certaines études n'ont trouvé aucun lien (86), mais une étude récente a révélé une corrélation entre l'expression de l'ALK et les délétions 11q, mais pour le gain en 17q aucune corrélation significative n'a été retrouvée. On a également enregistré deux fois et demie plus de cas ALK positifs chez les patients ayant une délétion 1p, par rapport aux cas n'ayant pas cette délétion (84).

➤ *ALK-NMYC* :

L'association des aberrations du nombre de copies du gène ALK et du gène NMYC a été rapportée par de nombreuses études (63).

D'une part, l'immuno-réactivité de l'ALK est fortement corrélée avec l'amplification du gène NMYC, de même que son hyperexpression.

D'autre part, un lien génétique très évident a été révélé entre l'expression de la protéine ALK et les niveaux NMYC/ Nmyc, car la plupart des cas avec immuno-réactivité NMYC présentaient une expression du gène ALK (84).

Néanmoins, l'ALK est aussi exprimé dans les neuroblastomes n'amplifiant pas le gène NMYC (63,84), il semble donc que l'expression de l'ALK soit un pré-requis à l'amplification NMYC ou l'expression Nmyc. Cela confirme également que l'amplification NMYC utilise une voie différente de l'amplification ALK, de même que l'expression de la protéine ALK (84).

Le locus du gène ALK (2p23.2) semble être éloigné de celui du gène NMYC pour être dans un seul amplicon.

Ainsi, on suppose que les aberrations du nombre de copies du gène ALK et du gène NMYC peuvent avoir des fonctions indépendantes dans la pathogénie du neuroblastome (63).

L'activation aberrante de l'ALK kinase, type unique de kinase oncogénique, peut se faire par fusion, amplification ou mutation du gène (figure 5) (89).

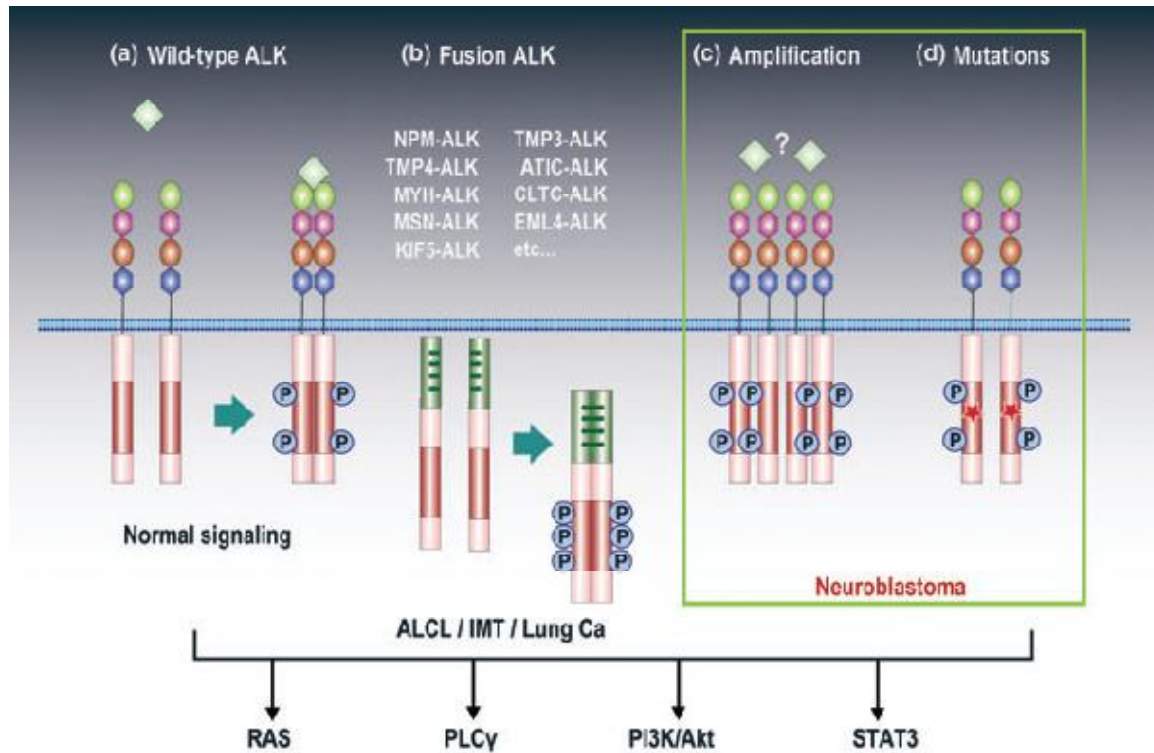


Figure 6 : Activation aberrante du gène ALK dans les cancers humains (89)

➤ *Mutations du gène ALK :*

Récemment, de nombreuses études ont fait le lien entre des mutations germinales du gène ALK et des neuroblastomes héréditaires. L'une d'elles a montré que 6 sur 8 familles avec au moins 3 membres atteints de neuroblastome ont une mutation germinale de la séquence ALK, tandis que les deux autres familles avaient des mutations du gène PHOX2B (20).

L'identification de mutations constitutionnelles des gènes ALK et PHOX2B va permettre d'améliorer la prise en charge des familles à risque, en proposant une surveillance adaptée aux enfants porteurs d'une mutation (35).

La découverte de mutations germinales du gène ALK dans le neuroblastome familial a incité les chercheurs à déterminer son rôle dans le neuroblastome sporadique (13).

Ainsi, des mutations somatiques du gène ALK ont été caractérisées dans des tumeurs sporadiques (35, 20, 14,89), elles jouent un rôle important dans la tumorigenèse (20) et concernent 8% à 16% de l'ensemble des tumeurs primitives (14,20, 63, 85,88).

Les mutations sont souvent localisées au niveau du domaine kinase (figure 7) (13,63, 88,89) et entraînent une activité kinase constitutive avec réduction de la prolifération (13,20).

Les protéines mutées de l'ALK font l'objet d'une hyperexpression et d'une hyperphosphorylation (14).

Le reséquençage des gènes candidats de la région 2p23.24 a permis d'identifier 3 mutations faux-sens au niveau des exons codants de l'ALK, dans le domaine tyrosine kinase, chacune possédant un grand pouvoir oncogénique(13, 14,89).

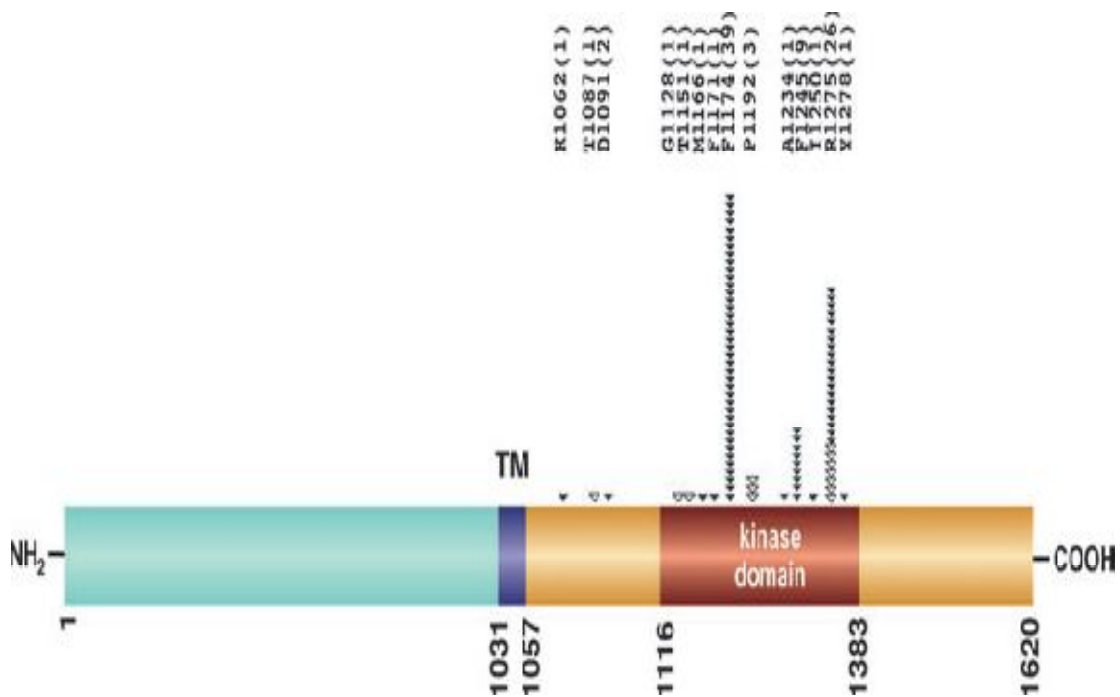
Les trois mutations les plus fréquentes du gène ALK qui surviennent dans le neuroblastome sont F1174, F1245 et R1275 (figure 6), elles correspondent à trois positions d'acides aminés hautement conservés au sein du domaine kinase, suggérant leur importance fonctionnelle dans la régulation de l'activité kinase.

Les mutations "hotspot" F1174 sont associées avec une amplification du gène NMYC, leur combinaison est marquée par un pronostic particulièrement défavorable et entraîne une issue fatale chez la plupart des patients atteints. Une coopération possible entre ces deux anomalies peut avoir des implications thérapeutiques.

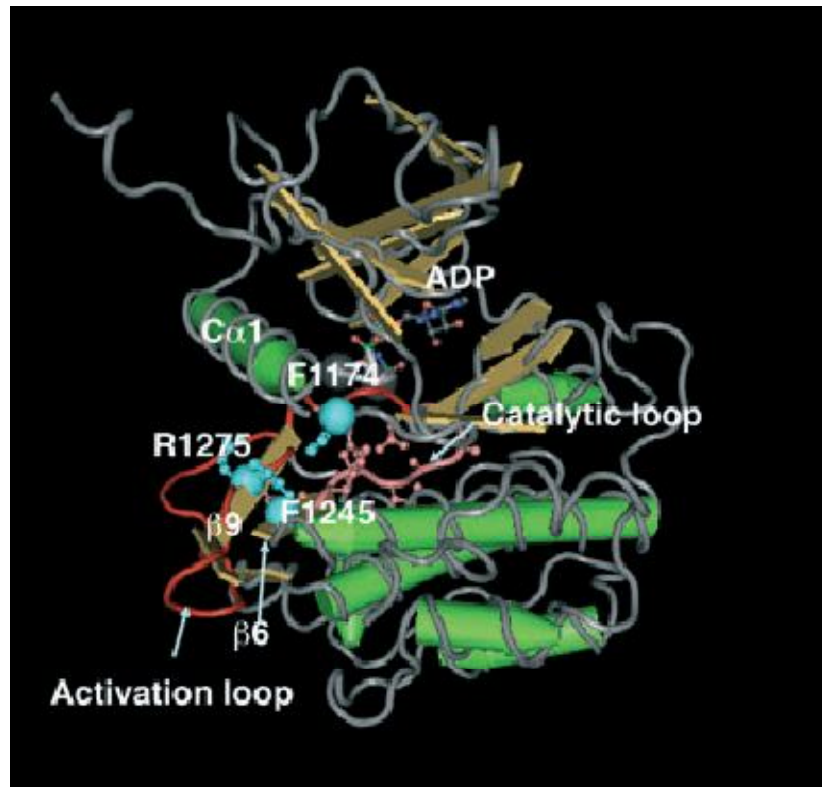
Les mutations F1174 ont une plus grande capacité de transformation et d'autophosphorylation que les mutations R1275.

La distribution de ces mutations est différente entre les cas sporadiques et les cas familiaux : les mutations R1275 sont communément retrouvées dans les neuroblastomes sporadiques et familiaux, tandis qu'aucune mutation germinale impliquant F1174 ou F1275 n'a été rapportée.

Une mutation germinale du gène ALK n'est pas totalement oncogénique. Des événements génétiques additionnels semblent être requis pour le développement du neuroblastome. Tous les individus porteurs d'une mutation du gène ALK ne développent pas la maladie (pénétrance incomplète) (88,89).



**Figure 7** : Fréquence et distribution des mutations du gène ALK rapportées dans les cas de neuroblastomes sporadiques et familiaux. Les localisations des mutations somatiques et germinales de l'ALK sont représentées dans chaque cas ou famille par les flèches noires et blanches, respectivement. Les positions exactes et les acides aminés impliqués sont indiqués en haut, avec le nombre de mutations entre parenthèses (89).



**Figure 8** : Structure 3D du domaine kinase, avec ses trois mutations majeures en bleu (89).

➤ *Gains et amplifications :*

Les aberrations du nombre de copies du gène ALK (perte, gain et amplification) est un événement génétique fréquent dans le développement du neuroblastome (86).

Le locus du gène ALK, centromérique par rapport au NMYC, subit également des changements du nombre de copies et amplifications dans le neuroblastome sporadique.

De nombreuses études ont montré que le locus ALK montre une augmentation du nombre de copies dans 25% des tumeurs primitives (20).

L'activation constitutive de la kinase ALK par amplification du gène au niveau du locus ALK est retrouvée dans plusieurs lignées cellulaires neuroblastiques (85).

Des gains somatiques acquis et des hauts niveaux d'amplifications du locus ALK ont été identifiés comme anomalies génomiques récurrentes dans le neuroblastome (14).

Des amplifications de hauts niveaux qui impliquent toujours des régions chromosomiques discrètes d'une longueur inférieure à 1Mb, surviennent dans près de 30% des cas de neuroblastomes. Près de 90% de ces amplifications dans le neuroblastome, étaient centrées sur le locus NMYC en 2p24, tandis que d'autres amplicons se chevauchent rarement, sauf les amplifications en 2p23 qui impliquent exclusivement le locus ALK.

Un haut niveau d'amplification du gène ALK et une activation aberrante de sa signalisation dans le neuroblastome a été décrite en premier par Osajima Hakomori et al. Dans deux lignées cellulaires dérivées du neuroblastome et un cas de neuroblastome primitif. Les études du nombre de copies du génome entier ont confirmé ces résultats, avec une fréquence de survenue des amplifications ALK de 3% à 5% des cas de neuroblastomes primitifs.

En principe, les allèles amplifiés de l'ALK, n'hébergent pas de mutation additionnelle, même si de rares cas d'allèles ALK mutés étaient amplifiés (89).

➤ *Applications thérapeutiques :*

Un screening des lignées cellulaires du neuroblastome avec des antagonistes pharmacologiques du domaine kinase de l'ALK l'a identifié comme cible moléculaire (85).

La majorité des lignées cellulaires neuroblastiques avec mutations du gène ALK étaient sensibles à divers degrés au TAE684, inhibiteur puissant de l'ALK et au PF-2341066 (20,89), ce qui fait de l'inhibition de la fonction ALK une stratégie thérapeutique hautement validée dans le neuroblastome.

L'utilisation d'un inhibiteur oral de l'ALK chez des enfants atteints de tumeurs solides réfractaires ou en rechute, dont le neuroblastome, est en cours d'étude (84, 13,14).

*b. Les autres facteurs pronostiques :*

- 1-*Polymorphismes nucléotidiques uniques* : (13, 14, 62,63)

Le premier rapport d'un variant génétique commun prédisposant à un cancer pédiatrique était le résultat d'une étude génomique à grande échelle (GWAS : Genome Wide association Study) de plus de 500.000 polymorphismes nucléotidiques uniques (SNPs) comparant l'ADN sanguin de près de 2000 patients caucasiens atteints de neuroblastome, avec 4000 individus sains (cas de contrôle).

Maris et al ont identifié des SNPs communs en 6p22 au niveau des gènes FLJ22536 et FLJ44180 associées avec le neuroblastome. Les patients homozygotes pour ces allèles de risque semblent avoir un phénotype cliniquement agressif incluant métastases, amplification somatique du gène NMYC et rechute de la maladie.

Il existe d'autres SNPS en 2q35, localisés au niveau du gène BARD1, associés également avec un neuroblastome agressif : "BARD-Associated RING domain 1". BARD1 a été précédemment impliqué dans de nombreux cancers à cause de son association avec BRCA1 qui est un gène de susceptibilité du cancer du sein bien connu. BARD1 et BRCA1 forment un hétérodimère qui semble être nécessaire à la fonction suppressive de tumeur de BRCA1.

Une étude plus récente a identifié un autre locus de prédisposition en 11p15, au niveau du gène LMO1 (LIM Domain Only 1) qui agit comme régulateur de la transcription.

- 2- *Signatures génomiques* : (16,62, 63,68, 101,102, 103,109)

L'exploitation de la base de données d'expression génétique a permis le développement de classificateurs moléculaires pronostiques multi-géniques, pouvant être utilisés pour classer les patients en sous-groupes de risque distincts. De telles signatures moléculaires sont plus précises que des marqueurs moléculaires pris isolément.

L'application dans le neuroblastome était la sélection d'un ensemble de 59 gènes codants, de valeur pronostique indépendante (De Preter et al., 2010). Une signature à 59 gènes a été construite, testée et validée dans la plus grande population de neuroblastomes considérée jusqu'à présent (à propos de 933 cas). La signature peut agir comme facteur prédictif de risque indépendant, permettant l'identification des patients à haut risque dans les groupes de traitement européens actuels.

Une autre étude publiée plus récemment a montré la capacité d'une signature à 144 gènes à prédire l'évolution, au sein des groupes allemands de neuroblastomes à bas risque et à risque intermédiaire. Ainsi, le potentiel de cette signature pour améliorer la prise en charge a été clairement démontré.

- 3-L'ARN non codant (62, 63,100) :

Micro-ARN (mi-ARN) est une classe d'ARN non codant, représentée par des molécules de 22 à 25 nucléotides de longueur, qui régule l'expression génique à un niveau post-transcriptionnel. Sa dérégulation a été récemment impliquée dans la pathogénie du neuroblastome.

Par exemple, miR-34a au niveau du chromosome 1p agit comme suppresseur d'oncogène dans le neuroblastome, tandis que certains mi-ARN tels miR-17-5p, Oncomi R-1 et miR-9 fonctionnent comme oncogènes promoteurs de métastases, via une activation directe du gène NMYC. Les études des profils d'expression miARN ont constaté qu'il était différemment exprimé entre les sous-types tumoraux de neuroblastomes favorables et défavorables.

Ces profils d'expression étaient aussi prédictifs de l'évolution clinique soulignant le potentiel diagnostique et thérapeutique de miARN.

- 4- *Les altérations épigénétiques (62, 63,99) :*

Plusieurs altérations épigénétiques ont été rapportées dans le neuroblastome. Elles sont fortement associées au pronostic de la maladie. Les gènes promoteurs tels RASSF1A, CASP8, BLU et DCR2 subissent fréquemment une hyperméthylation dans les neuroblastomes primitifs et les lignées cellulaires neuroblastiques. Elle est associée à un mauvais pronostic de la maladie. Les études de méthylation globale ont démontré qu'un phénotype méthylateur, caractérisé par la méthylation de plusieurs îles CpG, est un marqueur des neuroblastomes de pronostic médiocre (Abe et al. 2005). Plus récemment, la présence des marqueurs de méthylation dans le sérum des patients atteints de neuroblastome a été décrite comme indicateur du pronostic et de l'efficacité thérapeutique (Yagy et al., 2008; Hoebeek et al., 2009; Misawa et al., 2009).

- 5- *Le gène CHD5 (Helicase DNA-Binding Protein 5) (90) :*

Gène suppresseur de tumeurs potentiel, localisé au niveau du chromosome 1p36, une région qui fait l'objet d'une délétion dans le neuroblastome à haut risque. L'ARNm CHD5 est présent dans le tissu neuronal normal et dans le neuroblastome à bas risque. La neuron-specific protein CHD5 peut représenter également un marqueur d'évolution du neuroblastome, évalué par immunohistochimie conventionnelle. Sa valeur pronostique est indépendante des autres paramètres cliniques et biologiques.

- 6- *L'hypoxie (91) :*

Événement survenant dans le microenvironnement tumoral et qui est en rapport avec un mauvais pronostic clinique du cancer humain. Une étude récente, ayant pour but de déterminer la relation existant entre l'hypoxie et le neuroblastome, a révélé que celle-ci était négativement corrélée à l'évolution tumorale. En effet, la réponse à l'hypoxie est associée avec des changements dans l'expression génique. L'hypoxie active, entre autres, les facteurs transcriptionnels (HIF-1 $\alpha$  et HIF-2 $\alpha$ ) qui transactivent l'élément de réponse à l'hypoxie HRE (Hypoxia Responsive Element). Il est présent au niveau du promoteur de nombreux gènes codant pour des facteurs angiogéniques, métaboliques et métastatiques et contribue à l'acquisition d'un phénotype tumoral agressif.

- 7-*Le gène WT1* (92) :

Le gène de la tumeur de Wilms WT1 a été initialement identifié comme gène suppresseur de tumeurs impliqué dans le développement de la tumeur de Wilms. Cependant, les propriétés oncogéniques de ce gène ont été observées dans de nombreuses pathologies malignes. Afin d'élucider le rôle du WT1 dans le développement du neuroblastome, l'expression de ce gène a été examinée ainsi que l'effet de sa suppression sur la prolifération des cellules neuroblastiques. On a retrouvé que ce gène pouvait favoriser la différenciation et supprimer la prolifération cellulaire dans le neuroblastome. Le gène WT1 n'agit pas comme oncogène mais peut participer à la maturation du neuroblastome.

- 8-*L'interleukine 6 (IL6)* (93) :

Récemment, des études ont suggéré un lien entre l'interleukine 6, cytokine pro-inflammatoire, et une évolution agressive des cellules tumorales neuroblastiques. En effet, il a été démontré que des taux sanguins élevés d'IL6 circulante est un marqueur de mauvais pronostic clinique dans de nombreux cancers, y compris le neuroblastome. Une signalisation IL6 élevée est impliquée dans la morbidité associée aux métastases osseuses de cette tumeur. Ainsi, cette cytokine peut représenter une cible extracellulaire pour le développement de nouvelles thérapies dans le neuroblastome.

- 9-*PolySia-NCAM* (94) :

L'expression de l'acide polysialique (PolySia), le marqueur des cellules souches de la crête neurale, et de son principal porteur le NCAM a été détectée dans de nombreuses tumeurs malignes à haute activité métastatique et de pronostic défavorable. L'absence de PolySia NCAM est un phénotype de mauvais pronostic clinique dans les stades avancés de neuroblastome. Ainsi, PolySia-NCAM semble être un nouveau marqueur moléculaire cliniquement significatif dans le neuroblastome, avec une valeur ajoutée dans la stratification du risque dans cette pathologie.

- 10-*Les facteurs angiogéniques (95) :*

La densité vasculaire dans le neuroblastome est corrélée avec le stade tumoral et l'évolution. L'expression des facteurs angiogéniques tels le VEGF-A, le VEGF-C et le VEGF-D a été démontrée dans le neuroblastome in vitro et in vivo, suggérant leur contribution à la progression tumorale et aux métastases. D'après une étude récente, l'expression du VEGF-C dans le neuroblastome constitue un facteur de risque potentiel et peut servir de base aux futures stratégies thérapeutiques anti-angiogéniques.

- 11-*L'activité télomérase (12) :*

La télomérase est une transcriptase réverse qui joue un rôle important dans le maintien de la longueur des télomères, structures qui protègent les extrémités des chromosomes dans les cellules normales. Les cellules cancéreuses sont souvent caractérisées par une activité télomérase élevée qui prévient la perte télomérique et maintient, par conséquent, la viabilité cellulaire. Hiyama et al. ont étudié l'activité télomérase de 79 neuroblastomes provenant de patients non traités. Leurs résultats ont montré une corrélation inverse entre l'activité télomérase et l'évolution des patients atteints de neuroblastome et une corrélation directe entre une expression élevée et l'amplification du gène NMYC.

- 12-*Le gène HER2 (96) :*

Le gène HER2 est essentiel pour le développement embryonnaire normal et joue un rôle important dans l'oncogenèse et la progression de certains types de cancers.

Selon une étude récente, dans le neuroblastome, l'immuno-négativité de l'HER2 était associée à des paramètres clinico-pathologiques de mauvais pronostic, incluant un taux de survie diminué, un stade avancé de la maladie, une histologie peu différenciée ou indifférenciée, un MKI élevé et un index de prolifération augmenté.

L'expression de l'HER 2, sans amplification génique, est donc un événement commun dans les tumeurs neuroblastiques. La positivité de l'HER 2 semble avoir une signification pronostique positive. Son expression est un marqueur du stade de différenciation des cellules neuroblastiques.

- *13-La voie Notch1 (97) :*

La voie de signalisation Notch a été impliquée dans la tumorigenèse du neuroblastome et peut moduler la calréticuline CRT, qui est fortement corrélée avec la différenciation et un pronostic favorable de cette maladie.

Notch1 et CRT peuvent prédire, de façon synergique, l'évolution clinique des patients atteints de neuroblastome. Il a été suggéré que la voie Notch peut constituer une cible thérapeutique dans le neuroblastome.

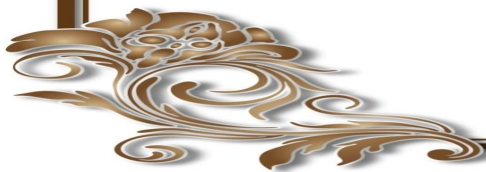
- *14-Le gène NF1 (98) :*

L'acide rétinoïque induit la différenciation des cellules neuroblastiques in vitro et est utilisé pour traiter les formes agressives de neuroblastome. La variabilité de réponse à l'acide rétinoïque est énigmatique, car aucune mutation des composants de la cascade de signalisation de l'acide rétinoïque n'a été retrouvée.

Une étude récente a montré que le gène NF1 active la voie RAS-MEK qui, à son tour réprime le ZNF423, un coactivateur de la transcription des récepteurs de l'acide rétinoïque. Les neuroblastomes ayant des niveaux bas de NF1 et de ZNF423 sont caractérisés par un pronostic extrêmement pauvre. Il existe des mutations du gène NF1 dans les lignées cellulaires neuroblastiques et dans des tumeurs primitives.

Ainsi, le NF1 est un gène suppresseur de tumeurs dans le neuroblastome, qui détermine la réponse à l'acide rétinoïque et l'évolution de la maladie.

## *Deuxième Partie*



## *Matériel et méthodes*

---

## I. MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le registre informatique du CHOP de l'HER a été consulté. Un total de 157 patients suivis pour "Neuroblastome" est enregistré durant une période de 5 ans allant de 2001 à 2005.

Seuls 92 patients ont été retenus pour ce travail. Le critère d'inclusion est la disponibilité d'une preuve diagnostique histologique.

Les patients exclus sont :

- 24 cas listés sur le registre du CHOP n'avaient ni dossier ni compte rendu anatomopathologique disponibles.
- 4 dossiers revus de patients listés ne correspondaient pas au diagnostic de neuroblastome (hépatoblastome, leucémie, tumeur neuro-ectodermique périphérique et rhabdomyosarcome).
- 24 patients avaient une indication à la chimiothérapie dont 21 traités effectivement et 3 non traités du fait d'une sortie contre avis médical; le diagnostic de neuroblastome était retenu sur des arguments cliniques biologiques et radiologiques. Parmi ces patients, 14 étaient stade IV inopérables, 5 cas de Syndrome de Pepper et 5 perdus de vue.
- 4 patients opérés après chimiothérapie avaient un résidu minime pour 2 cas et une absence de tumeur résiduelle pour 2 cas.
- 7 patients listés au CHOP, traités pour neuroblastome et dont l'examen anatomopathologique n'était pas contributif (immunohistochimie manquante pour un diagnostic de tumeur à petites cellules rondes ou prélèvement exigu non représentatif).
- 2 malades éliminés de la série : suspicion de phéochromocytome associé à un neuroblastome surrénalien pour l'un et dossier non disponible pour le second.

Au total, 120 patients avaient un diagnostic de neuroblastome : 24 retenus sur des arguments cliniques biologiques et radiologiques + 4 résidus+ 92 ayant une preuve histologique. Ces derniers sont retenus pour cette étude.

Une fiche d'exploitation a été établie précisant les informations suivantes : âge - sexe - localisation - stade clinique - traitement initial - type de prélèvement - la catégorie histologique selon Shimada System - la différenciation histologique - l'évolution.

Les données ont ensuite été réparties selon trois tranches d'âge : < 18 mois; 18 mois - 5ans et > 5ans, et ce, selon les recommandations récemment actualisées par l'INRG (59).

Une analyse biostatistique utilisant le logiciel SPSS 18 a été réalisée dans le but de calculer le test exact de Fisher. Un test de Fisher significatif a une valeur inférieure à 0,05.

## *Résultats*

---

## II. RÉSULTATS :

Au total, 92 cas sont retenus pour cette étude.

Les résultats de la fiche d'exploitation sont les suivants :

1. Âge : de 1 mois à 144 mois (12 ans), avec un âge moyen de 39,5 mois soit 3 ans et un écart type de 32 mois.

La répartition des patients par tranche d'âge est schématisée sur la figure n°1.

2. Sexe : 50 filles et 42 garçons, soit un sexe ratio F/G= 1,2.

3. Stades cliniques :

- Stade I : 8 patients **(8,7%)**
- Stade II : 7 patients **(7,6%)**
- Stade III : 15 patients **(16,3%)**
- Stade IV : 46 patients **(50%)**
- Stade IVS : 4 patients **(4,4%)**
- Stade non précisé : 11 patients **(12%)**
- Surrénalien bilatéral : 1 patient **(1%)**

La répartition des patients en fonction du stade est schématisée sur la figure n°2.

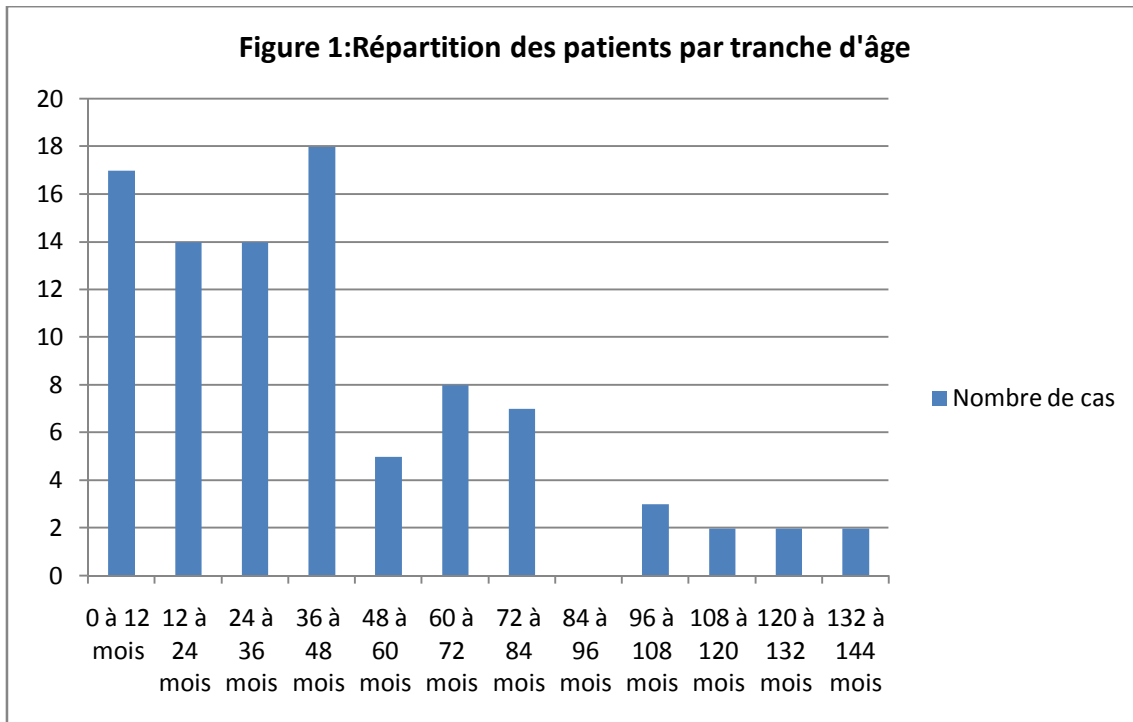
4. Localisations anatomiques :

- Neuroblastomes cervicaux : 2 **(2%)**
- Neuroblastomes thoraciques : 11 **(12%)**
- Neuroblastomes abdominaux : 59 **(64%)** dont 44 **(48%)** surrénaliens.
- Neuroblastomes pelviens : 9 **(10%)**.
- Neuroblastomes pluri-étagés : 7 **(8%)**, dont 2 cervico-thoraciques **(2%)**, 1 thoraco-abdomino-pelvien **(1%)** et 4 thoraco-abdominaux **(5%)**.
- Neuroblastomes révélés par des métastases (primitif inconnu) : 3 **(3%)**, dont 1 **(1%)** métastatique à la peau, 1**(1%)** métastase gingivale et 1**(1%)** métastase ganglionnaire cervicale.
- Localisation inconnue : 1 patient **(1%)**.

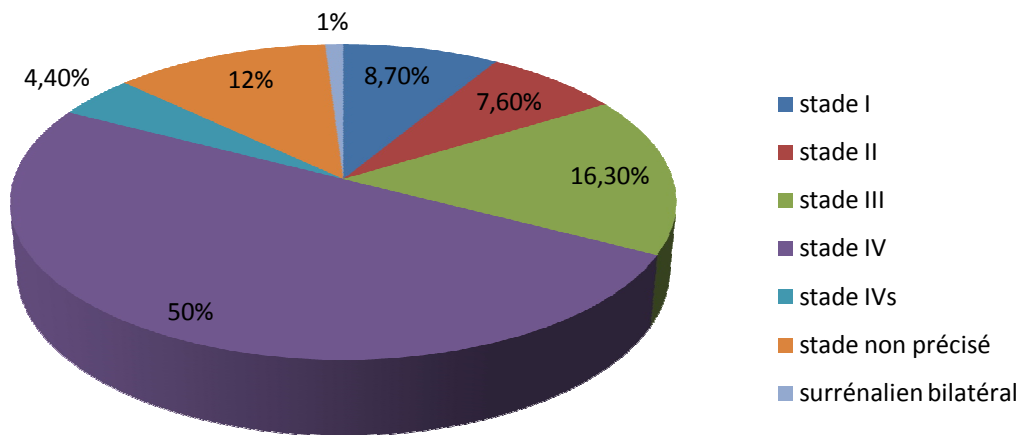
5. Les types histologiques selon la catégorie histologique du système Shimada :

- Neuroblastome stroma pauvre : 83 soit 90,2%
- Ganglioneuroblastome : 4 soit 4,4%
- Ganglioneurome : 5 soit 5,4%.

6. Évolution : 23 patients sont vivants (25%) avec une survie moyenne de 56,5 mois, 29 décédés (31,5%) et 40 PDV (43,5%).



**Figure 2: RÉPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DU STADE**



Les tableaux suivants montrent la répartition des différents facteurs selon trois tranches d'âge : < 18 mois; 18 mois à 5ans et > 5ans :

**Tableau I:** Patients âgés de < 18 mois 24 patients : 11 garçons et 13 filles

<b>FACTEURS</b>	<b>NOMBRE DE PATIENTS (%)</b>
<b>1°/Traitement initial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Observation</li> <li>• Chirurgie</li> <li>• Chimiothérapie</li> <li>• Non précisé</li> <li>• Non traité*</li> </ul>	 <b>1 (4,2%)</b> <b>2 (8,3%)</b> <b>17 (70,8%)</b> <b>3 (12,5%)</b> <b>1 (4,2%)</b>
<b>2°/Stade EVANS (clinique)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I, II, III</li> <li>• IVS</li> <li>• IV</li> <li>• Non précisé</li> <li>• Surrénalien bilatéral</li> </ul>	 <b>10 (41,6%)</b> <b>4 (16,7)</b> <b>7 (29,2%)</b> <b>2 (8,3%)</b> <b>1 (4,2%)</b>
<b>3°/Catégorie histologique selon Shimada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroblastome stroma pauvre</li> <li>• Ganglioneuroblastome mélangé</li> <li>• Ganglioneuroblastome nodulaire</li> <li>• Ganglioneurome</li> <li>*mature</li> <li>*maturant</li> </ul>	 <b>23 (95,8%)</b> <b>1 (4,2%)</b> <b>0 (0%)</b> <b>0 (0%)</b>
<b>4°/Grade de différenciation</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>-Neuroblastome en voie de différenciation</li> <li>-Neuroblastome peu différencié</li> <li>-Neuroblastome indifférencié</li> </ul>	Total 23 Neuroblastomes stroma pauvre 10 (43,5%) 13 (56,5%) 0 (0%)
<b>5°/ Évolution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vivants</li> <li>-Perdus de vue</li> <li>-Décédés</li> </ul>	10 (41,6%) avec un recul de 14 mois à 91 mois et une moyenne de 56,03 mois 7 (29,2%) 7 (29,2%) avec un recul de 0,13 mois à 22,4 mois et une moyenne de 8,47 mois.

- Au total, 17 malades sur 24 avaient bénéficié d'une chimiothérapie première.
- La chirurgie première était indiquée chez deux patients âgés respectivement de 8 mois et 1mois et demi. Le type histologique était un neuroblastome peu différencié.
- Les patients atteints d'un syndrome de Pepper sont au nombre de 4, dont deux opérés avec surrénalectomie et un patient ayant bénéficié d'une biopsie d'un nodule sous-cutané. Le quatrième cas est un syndrome de Pepper bilatéral ayant eu une surrénalectomie après chimiothérapie. Le type histologique était un neuroblastome peu différencié pour deux cas diagnostiqués sur surrénalectomie. Le neuroblastome est de type en voie de différenciation pour les deux autres cas. Tous les patients avaient bénéficié d'une chimiothérapie première.
- Les neuroblastomes en voie de différenciation sont au nombre de 10, dont six pièces opératoires, deux biopsies : abdominale dans un cas et sous-cutanée dans l'autre et deux cytologies pelvienne dans un cas et sous-cutanée dans un cas. Les patients ayant bénéficié des biopsies et des cytologies n'ont pas eu de traitement chirurgical.
- 13 cas de neuroblastomes peu différenciés sont relevés dont 8 pièces opératoires (2 chirurgies premières), 3 biopsies et 2 cytologies. Les biopsies sont chirurgicales pour deux cas et radioguidée dans un cas. Les cytologies sont médiastinale dans un cas et sous-cutanée dans un cas.

**Tableau II : Patients âgés de 18 mois à 5 ans**

<b>FACTEURS</b>	<b>NOMBRE DE PATIENTS</b>
<b>1°/Traitement initial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Observation</li> <li>• Chirurgie</li> <li>• Chimiothérapie</li> <li>• Non précisé</li> </ul>	<b>0 (0%)</b> <b>2 (3,8%)</b> <b>39 (75%)</b> <b>11 (21,2%)</b>
<b>2°/Stade EVANS (clinique)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I, II, III</li> <li>• IV</li> <li>• Non précisé</li> </ul>	<b>13 (25%)</b> <b>32 (61,5%)</b> <b>7 (13,5%)</b>
<b>3°/Catégorie histologique selon Shimada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroblastome stroma pauvre</li> <li>• Ganglioneuroblastome mélangé</li> <li>• Ganglioneuroblastome nodulaire</li> <li>• Ganglioneurome</li> <li>*mature</li> <li>*maturant</li> </ul>	<b>47 (90,4%)</b> <b>2 (3,8%)</b> <b>0 (0%)</b> <b>3 (5,8%)</b> <b>3 (5,8%)</b> <b>0</b>
<b>4°/Grade de différenciation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Neuroblastome en voie de différenciation</li> <li>-Neuroblastome peu différencié</li> <li>-Neuroblastome indifférencié</li> <li>-Non précisé</li> </ul>	<b>Total 47 Neuroblastomes stroma pauvre</b> <b>22 (46,8%)</b> <b>17 (36,2%)</b> <b>3 (6,4%)</b> <b>5 (10,6%)</b>
<b>5°/ Évolution</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vivants</li> <li>-Perdus de vue</li> <li>-Décédés</li> </ul>	<b>10 (19,2%)</b> <b>24 (46,2%)</b> <b>18 (34,6%)</b>

Au total, 39 malades sur 52 avaient bénéficié d'une chimiothérapie première.

La chirurgie première a été indiquée chez deux patients âgés respectivement de 48 mois et 30 mois. Le type histologique était un ganglioneurome mature pour le premier cas et un neuroblastome stroma pauvre sous-type peu différencié pour le second.

Les neuroblastomes en voie de différenciation sont au nombre de 22, dont 13 pièces opératoires, toutes chimiothérapées, 3 biopsies radioguidées dont 2 avec cytologies (la biopsie est surrénalienne et les deux biopsies avec cytologies sont respectivement thoracique et surrénalienne), 4 cytologies (2 cytologies sous-cutanées, une cytologie gingivale et une cytologie de localisation non précisée), une métastase ganglionnaire d'un neuroblastome primitif médiastinal et une biopsie ostéo-médullaire pour une tumeur primitive surrénalienne.

Au total, il y a 17 cas de neuroblastome stroma pauvre sous-type peu différencié dans cette tranche d'âge, dont 4 pièces trois d'entre elles sont chimiothérapées et la quatrième a fait l'objet d'une chirurgie première, 5 biopsies (3 surrénaliennes radioguidées dans deux cas et chirurgicale dans un cas, une sous-cutanée et une pelvienne radioguidée), 5 cytologies (3 surrénaliennes, une médiastinale et une cervicale) et 3 biopsies avec cytologies (deux surrénaliennes radioguidées et une ganglionnaire).

3 cas de neuroblastomes stroma pauvre sous-type indifférencié sont relevés, dont une pièce opératoire surrénalienne, une biopsie surrénalienne radioguidée et une biopsie gingivale.

**Tableau III : PATIENTS ÂGÉS DE PLUS DE 5 ANS 16 PATIENTS : 6 garçons et 10 filles**

FACTEURS	NOMBRE DE PATIENTS
1°/Traitement initial <ul style="list-style-type: none"> <li>• Observation</li> <li>• Chirurgie</li> <li>• Chimiothérapie</li> <li>• Non précisé</li> </ul>	<b>0</b> <b>3 (18,75%)</b> <b>11 (68,75%)</b> <b>2 (12,5%)</b>
2°/Stade EVANS (clinique) <ul style="list-style-type: none"> <li>• I, II, III</li> <li>• IV</li> <li>• Non précisé</li> </ul>	<b>7 (43,75%)</b> <b>7 (43,75%)</b> <b>2 (12,5%)</b>
3°/Catégorie histologique selon Shimada <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroblastome stroma pauvre</li> <li>• Ganglioneuroblastome mélangé</li> <li>• Ganglioneuroblastome nodulaire</li> <li>• Ganglioneurome</li> </ul> *mature *maturant	<b>13 (81,25%)</b> <b>1 (6,25%)</b> <b>0</b> <b>2 (12,5%)</b> <b>1 (6,25%)</b> <b>1 (6,25%)</b>
4°/Grade de différenciation <ul style="list-style-type: none"> <li>-Neuroblastome en voie de différenciation</li> <li>-Neuroblastome peu différencié</li> <li>-Neuroblastome indifférencié</li> <li>-Non précisé</li> </ul>	<b>Total : 13 Neuroblastomes stroma pauvre</b> <b>4 (30,7%)</b> <b>6 (46,2%)</b> <b>1 (7,7%)</b> <b>2 (15,4%)</b>
5°/ Évolution <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vivants</li> <li>-Perdus de vue</li> <li>-Décédés</li> </ul>	<b>3 (18,75%)</b> <b>9 (56,25%)</b> <b>4 (25%)</b>

Au total, 11 malades sur 16 avaient bénéficié d'une chimiothérapie première.

La chirurgie première a été indiquée chez 3 patients âgés de 9 ans, 10 ans et 12 ans. Les types histologiques sont, respectivement : un ganglioneuroblastome mélangé et deux neuroblastomes stroma pauvre sous-type en voie de différenciation.

Les neuroblastomes stroma pauvre en voie de différenciation sont au nombre de 4, dont une biopsie médiastinale avec cytologie et 3 pièces opératoires dont deux ayant fait l'objet d'une chirurgie première et pour la troisième le traitement initial est non précisé.

6 cas de neuroblastome stroma pauvre sous-type peu différencié sont retrouvés, dont 3 pièces opératoires chimiothérapées, une cytologie pleurale, une biopsie pelvienne et une biopsie surrénalienne avec cytologie.

Un cas de neuroblastome stroma pauvre sous-type indifférencié est noté, il s'agit d'une pièce chimiothérapée.

**Tableau IV:** Répartition des patients âgés de <18 mois selon la catégorie histologique corrélée aux stades cliniques :

	Stades			Stade IV	Stade non précisé	Stade IVS	Surrénalies bilatérales
	I	II	III				
NB stroma pauvre <b>23</b>	<b>1</b> 5,5%	<b>4</b> 22,2 %	<b>4</b> 22,2%	<b>7</b> (39%)	<b>2</b> (11,1%)	<b>4</b>	<b>1</b>
GNB mélangé <b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b> 100%	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
GNB nodulaire	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Ganglioneurome Mature maturant	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Test exact de Fisher : 0,696

**Tableau V:** Répartition des patients âgés de <18 mois selon le grade de différenciation corrélé au stade clinique :

	Stade clinique			Stade IV	Stade non précisé	Stade IVS	Surrénalies bilatérales
	I	II	III				
NB en voie de différenciation <b>10</b>	<b>0</b>	<b>3</b> 37,5%	<b>2</b> 25%	<b>2</b> 25%	<b>1</b> 12,5%	<b>2</b>	<b>0</b>
NB peu différencié <b>13</b>	<b>1</b> 10%	<b>1</b> 10%	<b>2</b> 20%	<b>5</b> 50%	<b>1</b> 10%	<b>2</b>	<b>1</b>
NB indifférencié	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Test exact de Fisher : 0,92.

**Tableau VI :** Répartition des patients âgés de 18 mois à 5 ans selon la catégorie histologique corrélée aux stades cliniques (Test exact de Fisher : 0,023) :

	Stades			Stade IV	Stade non précisé
	I	II	III		
NB stroma pauvre <b>47</b>	<b>3</b> 6,4%	<b>1</b> 2,1%	<b>8</b> 17%	<b>31</b> 66%	<b>4</b> 8,5%
GNB mélangé <b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b> 100%
GNB nodulaire <b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Ganglioneurome <b>3</b> Mature	<b>1</b> 33,3%	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b> 33,3%	<b>1</b> 33,3%
Murant	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

**Tableau VII:** Répartition des patients âgés de 18 mois à 5 ans selon le grade de différenciation corrélé au stade clinique : (Test exact de Fisher : 0,463)

	Stade clinique			Stade IV	Stade non précisé
	I	II	III		
NB en voie de différenciation <b>22</b>	<b>3</b> 13,7%	<b>0</b>	<b>5</b> 22,7%	<b>12</b> 54,6%	<b>2</b> 9%
NB peu différencié <b>17</b>	<b>0</b> 6%	<b>1</b> 17,5%	<b>3</b>	<b>12</b> 70,5%	<b>1</b> 6%
NB indifférencié <b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b> 66,7%	<b>1</b> 33,3%
Différenciation non précisée <b>5</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>5</b> 100%	<b>0</b>

**Tableau VIII:** Répartition des patients âgés de > 5ans selon la catégorie histologique corrélée aux stades cliniques : (Test exact de Fisher : 0,150)

	Stades			Stade IV	Stade non précisé
	I	II	III		
NB stroma pauvre <b>13</b>	<b>2</b> 15,3%	<b>1</b> 7,7%	<b>2</b> 15,3%	<b>7</b> 54%	<b>1</b> 7,7%
GNB mélangé <b>1</b>	<b>1</b> 100%	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
GNB nodulaire	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Ganglioneurome					
Mature <b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Maturant <b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b> 100%	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>100%</b> <b>0</b>

**Tableau IX:** Répartition des patients âgés de >5ans selon le grade de différenciation corrélé au stade clinique : (Test exact de Fisher : 0,286).

	Stade clinique			Stade IV	Stade non précisé
	I	II	III		
NB en voie de différenciation <b>4</b>	<b>1</b> 25%	<b>1</b> 25%	<b>0</b>	<b>1</b> 25%	<b>1</b> 25%
NB indifférencié <b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b> 100%	<b>0</b>	<b>0</b>
NB peu différencié <b>6</b>	<b>1</b> 16,7%	<b>0</b>	<b>1</b> 16,7%	<b>4</b> 66,6%	<b>0</b>
Différenciation non précisée <b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b> 100%	<b>0</b>

**Tableau X:** Répartition des patients traités par chimiothérapie première puis opérés (pièce) selon la catégorie histologique corrélée aux stades cliniques :

	Stades			Stade IV
	I	II	III	
NB stroma pauvre <b>26</b> <b>(28 -2 Pepper)</b>	5	3	7	11
GNB mélangé <b>0</b>	0	0	0	0
GNB nodulaire <b>0</b>	0	0	0	0
Ganglioneurome <b>2</b>				
Mature	0	0	0	1
maturant	0	1	0	0

**Tableau XI:** Répartition des patients traités par chimiothérapie première puis opérés (pièce) selon le grade de différenciation corrélé au stade clinique :

	Stade clinique			Stade IV
	I	II	III	
NB en voie de différenciation <b>16(17-1Pepper)</b>	3	1	6	6
NB peu différencié <b>8 (9- 1Pepper)</b>	2	2	0	4
NB indifférencié <b>2</b>	0	0	1	1
Différenciation non précisée <b>0</b>	0	0	0	0

**Tableau XII:** Répartition des patients dont le diagnostic a été posé par biopsie et/ou cytoponction selon la catégorie histologique corrélée aux stades cliniques :

	Stades			Stade IV	Stade non précisé	Stade IVS	Surrénalien bilatéral
	I	II	III				
NB stroma pauvre 44	0	2	6	30	4	1	1
GNB mélangé 1	0	0	1	0	0	0	0

**Tableau XIII:** Répartition des patients dont le diagnostic a été posé par biopsie et/ou cytoponction selon le grade de différenciation corrélé au stade clinique :

	Stade clinique			Stade IV	Stade non précisé	Stade IVS	Surrénalien bilatéral
	I	II	III				
NB en voie de différenciation 14	0	2	1	8	2	1	0
NB peu différencié 22	0	0	5	15	1	0	1
NB indifférencié 2	0	0	0	1	1	0	0
Différenciation non précisée 6	0	0	0	6	0	0	0

Répartition des patients dont le diagnostic était posé par biopsie et/ ou cytologie :

Au total 45 cas

1) Diagnostic posé sur Biopsie et cytologie : 11 cas

- 8 avant chimiothérapie
- 1 après chimiothérapie
- 2 non précisé

2) Diagnostic posé sur cytologie seule : 17 cas

- 9 avant chimiothérapie
- 3 après chimiothérapie
- 5 non précisé

3) Diagnostic posé sur biopsie : 15 cas

- Biopsie chirurgicale 5 cas
  - \* 2 avant chimiothérapie
  - \* 3 après chimiothérapie
- Biopsie radioguidée 6 cas
  - \* 3 avant chimiothérapie
  - \* 3 après chimiothérapie
- Biopsie sous-cutanée 3 cas
  - \* 2 avant chimiothérapie
  - \* 1 non précisé
- Biopsie non précisée 1 cas (chirurgicale ou radioguidée ?)

4) Diagnostic sur LPA (lame pour avis) : 2 cas.

**Tableau XIV : Malades Traités Par Chirurgie Initiale**

CAS	ÂGE	SEXE	LOCALISATION	STADE CLINIQUE	TYPE DE PRÉLÈVEMENT	CATÉGORIE HISTOLOGIQUE	DIFFÉRENCIATION	EVOLUTION
Cas n1	8 MOIS	M	SURRÉNALIENNE	STADE 4	PIÈCE	NEUROBLASTOME	PEU DIFFÉRENCIÉ	DÉCÉDÉ
Cas n2	1,5 MOIS	M	PELVIENNE	STADE 3	PIÈCE	NEUROBLASTOME	PEU DIFFÉRENCIÉ	VIVANT après 73,6 mois de recul
Cas n 3	48 MOIS	F	MÉDIASTINALE	STADE 1	PIÈCE	GANGLIONEUROME MATURE	–	VIVANTE après 91 mois de recul
Cas n4	12 ANS	F	PELVIENNE	STADE 2	PIÈCE	NEUROBLASTOME	EN VOIE DE DIFFÉRENCIATION	VIVANTE après 95,73 mois de recul
Cas n 5	10 ANS	F	SURRÉNALIENNE	STADE 1	PIÈCE	NEUROBLASTOME	EN VOIE DE DIFFÉRENCIATION	PERDUE DE VUE
Cas n6	9 ANS	M	MÉDIASTINALE	STADE 1	PIÈCE	GANGLIONEUROBLASTOME	–	VIVANT après 61,16 mois de recul
Cas n7	30 MOIS	M	SURRÉNALIENNE	STADE 4	PIÈCE	NEUROBLASTOME	PEU DIFFÉRENCIÉ	DÉCÉDÉ

**Tableau XV** : Répartition des patients selon l'âge, le stade clinique et la catégorie histologique selon la classification INPC (Shimada system)

Classification INPC	Stade clinique							Âge au diagnostic		
	I	II	III	IV	IVS	(NP) <sup>1</sup>	(Bilat.) <sup>2</sup>	< 1,5an	1,5-5ans	>5an
<u>Neuroblastome stroma pauvre</u>										
• sous-type indifférencié	0	0	1	2	0	1	0	0	3	1
• sous-type peu différencié	2	2	6	21	2	2	1	13	17	6
• sous-type différenciant	4	4	7	15	2	4	0	10	22	4
• (NP) <sup>1</sup>	0	0	0	7	0	0	0	0	5	2
<u>Ganglioneuroblastome mélangé</u>	1	0	1	0	0	2	0	1	2	1
<u>Ganglioneurome</u>										
•Murant	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
•Mature	1	0	0	1	0	2	0	0	3	1
<b>Total</b>	8	7	15	46	4	11	1	24	52	16

(1) P : Stade non précisé (2) Neuroblastome surrénalien bilatéral

# *Discussion*

---

### **III. DISCUSSION**

Le neuroblastome est la troisième cause de cancer chez l'enfant après les leucémies et les tumeurs du système nerveux (1,24). Il représente 6% à 10% des tumeurs malignes de l'enfant de moins de 15 ans (7).

Au CHOP de Rabat, le neuroblastome a occupé la quatrième place après les leucémies aiguës lymphoblastiques, le lymphome malin non hodgkinien et la maladie de Hodgkin en 2008, 2009 et 2010. Il représente 9% de tous les cancers de l'enfant (Données du registre du CHOP 2011).

Notre étude montre un âge moyen de 3 ans avec des extrêmes de 1 mois et de 12 ans. Les enfants sont âgés de moins de 18 mois dans 26% des cas. Les données de la littérature rapportent un âge moyen de 2 ans et dans 51% des cas les patients sont âgés de moins de 18 mois (1, 3, 5, 24,25, 59).

Le sexe ratio est de 1 (1,5). Dans notre série, on note une légère prédominance féminine avec un sexe ratio F/G de 1,2.

La présentation clinique la plus fréquente dans notre série est la masse abdominale dans 64% des cas dont 48% sont surrenaliens. Les autres localisations sont : thoracique dans 12% des cas, pelvienne 10%, cervicale 2%, pluri-étagée 8% et 3% sont révélés par des métastases avec localisation primitive inconnue. D'après les données de la littérature, La localisation abdominale est de loin la plus fréquente (60% à 80%), suivie par la localisation thoracique (12% à 20%), cervicale (2% à 5%) et pelvienne (5%) (1, 2, 5, 6,7).

Le neuroblastome est métastatique au diagnostic dans 50% des cas (1, 2,6), comme le montrent aussi les données de notre série. Les autres stades sont répartis comme suit : stade I (8,7%), stade II (7,6%), stade III (16,3%), stade IVS (4,4%), surrenalien bilatéral (1%). Le stade est non précisé dans 12% des cas.

La catégorie histologique selon la classification de l'INPC la plus fréquente est le neuroblastome stroma pauvre. Le tableau n°XVI récapitule les données de notre étude comparée à 4 séries de la littérature.

**Tableau XVI** : Répartition des catégories histologiques : comparaison de notre étude avec 4 séries de la littérature.

Catégorie histologique selon Shimada System	Notre série (92 cas)	Shimada et al. 1999 (227 cas)	George et al. 2001 (231 cas)	Navarro et al. 2006 (120 cas)	Shimada et al. 2001 (746 cas)
Neuroblastome stroma pauvre	83 90,2%	190 83,7%	217 94%	83 69%	630 84,45%
Ganglioneuroblastome mélangé	4 4,4%	5 2,2%	1 0,4%	16 13%	30 4,02%
Ganglioneuroblastome nodulaire	0	19 8,4%	5 2,2%	14 12%	76 10,18%
Ganglioneurome	5 5,4%	1 0,4%	1 0,4%	-	10 1,34%
Inclassable	-	9 4%	7 3%	5 4%	-
Non vérifié	-	3 1,3%	-	2 2%	-

25% des patients sont vivants avec un recul allant de 6 mois à 96 mois et un recul moyen de 56,5 mois, 31% décédés alors que 44% restent perdus de vue (injoignables par téléphone).

L'évolution non précisée d'un grand nombre de patients ne permet pas de faire une corrélation avec les données histologiques et le stade.

L'histopronostic dépend de trois critères : l'âge, la différenciation et l'index mitotique et caryorrhexique. Les critères de l'INPC s'appliquent aux neuroblastomes à stroma pauvre, et à la composante nodulaire des ganglioneuroblastomes à stroma composite riche et pauvre nodulaire (29). Ils ne s'appliquent ni aux ganglioneuroblastomes à stroma riche et pauvre mélangé ni aux ganglioneuromes qui sont toujours, quelque soit l'âge, d'histologie favorable.

L'âge est un facteur pronostique indépendant, plus les enfants sont jeunes meilleur est le pronostic (2). Le neuroblastome est le seul exemple en pathologie humaine où un critère clinique (l'âge) est directement inclus dans une classification morphologique pour la catégorisation histo-pronostique. Ce point particulier est lié au fait que les tumeurs neuroblastiques périphériques sont des tumeurs embryonnaires qui, pour un même aspect morphologique, ont une signification évolutive tout à fait différente en fonction de l'âge.

La différenciation des cellules tumorales neurales et/ou la présence de neuropiles permet de définir le sous-type histologique (29).

Le neuroblastome stroma pauvre sous-type indifférencié est constitué de cellules tumorales neurales indifférenciées, de petite taille ou de taille moyenne, à cytoplasme peu abondant. Le prolongement neuro-fibrillaire (neuropile) est absent (29, 30,31). Dans ce cas, cette tumeur se présente comme une tumeur à cellules rondes de l'enfant nécessitant un immuno-marquage. Ces tumeurs représentent 5% de l'ensemble des tumeurs neuroblastiques périphériques (29)

Le neuroblastome stroma pauvre est dit peu différencié lorsqu'il existe des neuropiles. Ces neuropiles peuvent être présents en quantité variable et un seul territoire est suffisant pour parler de tumeur peu différenciée (29, 30,31). Il s'agit de la forme la plus fréquente représentant environ 60% des cas dans différentes séries (29).

Dans le neuroblastome stroma pauvre, sous-type en voie de différenciation, les cellules tumorales présentent une différenciation synchrone de leur noyau et de leur cytoplasme éosinophile très large, dont la surface est au moins deux fois supérieure à celle de l'aire nucléaire. Il suffit qu'au moins 5% des cellules tumorales soient de type ganglionnaire pour parler de tumeur "en voie de différenciation"(29, 30,31). Ce sous-type représente 2% (Navarro et al.) à 10 % (George et al.) des cas de tumeurs neuroblastiques périphériques, dans la série de Burgues et al. On retrouve une fréquence de 6,6%.

Les trois grades de différenciation : indifférencié, peu différencié et en voie de différenciation ont un impact pronostique significativement différent en fonction de l'âge (20,29, 30, 55, 56, 60). Le taux de décès parmi les neuroblastomes sous-type indifférencié est supérieur à celui des deux autres sous-types (31,33). D'après une étude faite par Burgues et al. plus la tumeur est différenciée meilleur est le pronostic, et ce, indépendamment de l'âge au diagnostic (33).

L'index mitotique et caryorrhexique (MKI) est une appréciation semi-quantitative du nombre de mitoses et de cellules en caryorrhexis. L'appréciation de l'index mitotique et caryorrhexique est réalisée au hasard dans plusieurs territoires d'un prélèvement non chimiothérapé, comptabilisant au total au moins 5 000 cellules. Un MKI est bas lorsque moins de 100 mitoses et caryorrhexis sont observés pour 5000 cellules tumorales (soit < 2%), intermédiaire entre 100 et 200 (soit 2% à 4%) et haut supérieur à 200 (soit > 4%) (29).

Il existe une corrélation entre un MKI élevé et des caractéristiques cliniques et biologiques défavorables, notamment une amplification du gène NMYC (31).

Les tumeurs neuroblastiques sont ainsi subdivisées selon l'INPC en deux catégories histopronostiques : histologie favorable et histologie défavorable. Cette catégorisation ne peut être appliquée pour les patients de notre série car la majorité avait bénéficié d'une chimiothérapie préopératoire. En effet, celle-ci induit un changement de l'aspect morphologique (31). Par ailleurs, les biopsies/cytologies sont parfois radioguidées donnant

un prélèvement insuffisant pour calculer le MKI. Les biopsies chirurgicales, au nombre de 5, n'ont pas été toutes relues (lames non disponibles). Notre travail a consisté à corrélérer les catégories histologiques selon l'INPC (Shimada System) avec d'une part le stade clinique et d'autre part l'âge des patients.

En considérant les deux âges-charnières de 18 mois et 5 ans selon le Shimada System, les 92 malades de notre étude ont été répartis selon trois tranches d'âge (31,59).

Pour chaque tranche d'âge, dans un premier temps, le traitement initial a été relevé, le stade clinique selon EVANS, la catégorie histologique selon Shimada (neuroblastome stroma pauvre, ganglioneuroblastome mélangé, ganglioneuroblastome nodulaire et ganglioneurome mature et mûrant), le grade de différenciation pour la catégorie neuroblastome (trois sous-types : en voie de différenciation, peu différencié et indifférencié) et enfin l'évolution des patients a été notée (vivant, décédé ou perdu de vue).

Dans un deuxième temps, les patients ont été répartis selon le stade clinique, facteur pronostique indépendant, corrélé respectivement à la catégorie histologique et au grade de différenciation.

Les patients âgés de moins de 18 mois sont au nombre de 24 soit 26% de la totalité des malades. La plupart soit 70,8% ont bénéficié d'une chimiothérapie initiale, alors que ceux ayant bénéficié d'une chirurgie première ne représentent que 8,3%. Sur les quatre syndromes de Pepper observés, un seul a bénéficié d'une observation initiale. Un patient n'a pas été traité (sorti contre avis médical). Enfin, pour trois patients, la prise en charge n'a pu être précisée.

Pour cette tranche d'âge, 41,6% des patients ont été diagnostiqués à des stades précoces de la maladie (I, II et III), alors que 29,2% étaient diagnostiqués à un stade avancé (stade IV), 16,7% correspondaient au stade IVS.

Un cas de neuroblastome surrénalien bilatéral est retrouvé. Le stade n'a pu être précisé pour 2 cas soit 8,3% des cas.

Concernant la catégorie histologique selon Shimada, le neuroblastome stroma pauvre est le plus fréquent (95,8%), un seul cas de ganglioneuroblastome mélangé est noté (4,2%). Aucun ganglioneurome n'est retrouvé.

Concernant le grade de différenciation, 56,5% des neuroblastomes stroma pauvre appartiennent au sous-type peu différencié et 43,5% au sous-type en voie de différenciation. Aucune tumeur n'appartient au sous-type indifférencié.

Quant à l'évolution de ces patients, 41,6 % sont vivants après un suivi de 14 mois à 91 mois et un recul moyen de 56 mois, 29,2% sont décédés et 29,2% étaient perdus de vue.

La majorité des patients ayant un neuroblastome stroma pauvre sont classés stade IV (39%) suivis par les stades III (22,2%) et II (22,2%) puis le stade I (5,5%).

Le seul ganglioneuroblastome de cette tranche d'âge est classé stade III.

Le test exact de Fisher concernant la répartition des patients de moins de 18 mois selon la catégorie histologique et le stade clinique n'est pas significatif (0,696). Les raisons pourraient être dûes soit à cause de l'échantillon petit soit du fait que le stade clinique constitue un facteur pronostique indépendant.

Le grade de différenciation corrélé aux stades cliniques montre que le neuroblastome sous-type en voie de différenciation est associé aux stades II et III dans 31,25% des cas et au stade IV dans 25% des cas.

Pour le neuroblastome peu différencié, la moitié des patients sont au stade IV suivis par les stades III (20%) puis II (10%) et I (10%).

Le test exact de Fisher concernant la répartition de ces patients selon le grade de différenciation et le stade clinique n'est pas significatif (0,92).

Pour les patients âgés de 18 mois à 5ans, ils sont majoritaires représentant 56,5% de l'ensemble des malades de la série.

Comme pour la tranche d'âge précédente, la chimiothérapie est le traitement initial le plus souvent entrepris (75%). Dans 3,8% des cas, une chirurgie première a été réalisée. La nature du traitement est inconnue dans 21,2% des cas.

Contrairement au premier groupe, c'est le stade IV qui prédomine (61,5%). Les stades précoces (I, II, III) représentent 25% des cas.

Comme pour les patients de moins de 18 mois, la catégorie histologique Shimada neuroblastome stroma pauvre est la plus fréquente (90,4%) avec seulement 5,8% de ganglioneuromes et 3,8% de ganglioneuroblastomes.

Près de la moitié des neuroblastomes stroma pauvre appartenait au sous-type en voie de différenciation (46,8%), suivi par le sous-type peu différencié (36,2%) et le sous-type indifférencié (6,4%).

Le neuroblastome stroma pauvre selon Shimada est associé au stade IV dans 66% des cas.

Le test exact de Fisher concernant la répartition des patients âgés de 18 mois à 5 ans selon la catégorie histologique et le stade clinique est significatif (0,023); cela est dû vraisemblablement au nombre de patients qui est suffisant et/ou l'existence d'une association entre la catégorie neuroblastome stroma pauvre et un stade avancé de la maladie (stade IV).

La corrélation du grade de différenciation au stade clinique montre que le stade IV est le plus représenté pour les 3 sous-types (en voie de différenciation 54,6%, peu différencié 70,5% et indifférencié 66,7%).

Pour cette tranche d'âge, 46,2% des patients sont perdus de vue ce qui rend difficile l'appréciation de l'évolution.

Le test exact de Fisher concernant la répartition de ces malades selon le grade de différenciation et le stade clinique n'est pas significatif (0,463).

Les patients âgés de plus de 5ans sont les moins nombreux de cette série (17,4%). Le traitement initial est la chimiothérapie dans 68,75% des cas et la chirurgie dans 18,75%. Il y a autant de patients vus à un stade avancé (IV) qu'à des stades précoces (I, II, III).

La catégorie histologique neuroblastome stroma pauvre est toujours la plus fréquente (81,25%) suivie par le ganglioneurome (12,5%) et le ganglioneuroblastome mélangé (6,25%).

Pour la catégorie neuroblastome stroma pauvre, le sous type peu différencié est le plus fréquent (46,2%) suivi par le sous-type en voie de différenciation (30,7%) et le sous-type indifférencié (7,7%).

Concernant l'évolution, 56,25% des patients sont perdus de vue.

La répartition des patients de plus de 5 ans selon la catégorie histologique corrélée aux stades cliniques, montre que le neuroblastome stroma pauvre classé stade IV est le plus fréquemment retrouvé (54%), suivi par les autres stades : III et I avec 15,3% et le stade II avec 7,7%.

Le test exact de Fisher concernant la répartition des patients âgés de plus de 5 ans selon la catégorie histologique et le stade clinique n'est pas significatif (0,150).

Pour le grade de différenciation, le sous-type en voie de différenciation ne montre aucune prédominance particulière d'un stade par rapport à l'autre.

Le sous-type peu différencié, quant à lui, est le plus souvent associé au stade IV (66,6%), puis aux stades I et III de façon égale (16,7% chacun).

Le seul cas de neuroblastome indifférencié est classé stade III.

Les deux cas de neuroblastome dont la différenciation n'a pas pu être précisée étaient classés au stade IV.

Le test exact de Fisher concernant la répartition de ces malades selon le grade de différenciation et le stade clinique n'est pas significatif (0,286).

Ensuite, on a réparti les patients traités par chimiothérapie première puis opérés, ceux traités par chirurgie initiale et ceux dont le diagnostic a été porté par biopsie et/ou cytologie selon la catégorie histologique et le grade de différenciation corrélées aux stades cliniques.

### **1. Patients traités par chimiothérapie initiale puis opérés : au nombre de 30**

Dans la catégorie neuroblastome stroma pauvre, la plus représentée avec 28 cas, il ya plus de patients classés stade IV (11 cas) que de patients vus à des stades précoces (stade III : 7 patients, stade I : 5 patients et stade II : 3 patients).

On note la présence d'un ganglioneurome mature stade IV et d'un ganglioneurome maturant stade II.

Pour le sous-type en voie de différenciation, il ya autant de tumeurs classées stade IV que stade III (6 cas chacun), ensuite 3 cas sont notés pour le stade I et un cas pour le stade II.

La moitié des cas de neuroblastome sous-type peu différencié (4 cas) est au stade IV, tandis que 4 autres cas appartiennent aux stades I et II.

Deux cas de neuroblastomes sous-type indifférencié (stade III et stade IV) sont retrouvés.

### **2. Patients traités par chirurgie première (7 cas) :**

La corrélation de la catégorie histologique aux stades cliniques révèle que 5 patients traités par chirurgie première appartiennent à la catégorie neuroblastome stroma pauvre : deux d'entre eux sont classés stade IV et 3 autres sont aux stades I, II et III respectivement.

On retrouve un ganglioneuroblastome mélangé et un ganglioneurome mature classés au stade I.

La répartition des patients de la catégorie neuroblastome stroma pauvre de ce groupe montre que deux cas appartenant au sous-type en voie de différenciation sont associés à des stades précoces (I et II). Les cas du sous-type peu différencié sont classés au stade IV dans deux cas et au stade III dans un cas.

### **3. Patients dont le diagnostic a été porté par biopsie et/ou cytoponction : 45 cas**

La majorité (44 cas) des patients de ce groupe appartiennent à la catégorie neuroblastome stroma pauvre. La plupart sont classés au stade IV (30 cas). Les autres stades sont représentés comme suit : stade III : 6 cas, stade II : 2 cas, stade IVS : 1 cas, surrénalien bilatéral : 1 cas et stade non précisé : 4 cas.

Un seul cas de ganglioneuroblastome mélangé stade III est enregistré.

Quelque soit le grade de différenciation, le stade IV est le plus fréquent (sous-type en voie de différenciation : 8 cas sur 14, sous-type peu différencié : 15 cas sur 22 et tous les cas de différenciation non précisée).

Enfin, un seul cas de neuroblastome indifférencié stade IV est retrouvé.

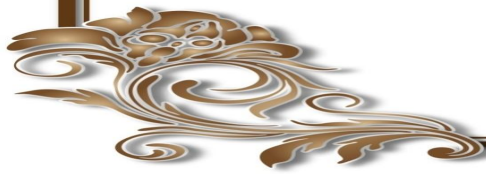
### Les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes

- Dans notre série les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes sont des tumeurs neuroblastiques rares : 4,4% et 5,4% respectivement. L'âge moyen de survenue se situe à 4,5 ans pour le ganglioneuroblastome et 5,3 ans pour le ganglioneurome. Dans la littérature, ces tumeurs sont aussi associées à un âge élevé des patients (55, 57,61). D'après Lonergan et al. le ganglioneurome survient à un âge avancé par rapport au neuroblastome et au ganglioneuroblastome avec un âge moyen de 7ans (58).

- Selon les données publiées, les ganglioneuroblastomes et les ganglioneuromes sont associées à des tumeurs localisées contrairement au neuroblastome (55, 57,61). Pour notre série, Ils surviennent tous à des stades précoces de la maladie, sauf pour un cas de ganglioneurome mature stade IV. Il s'agit vraisemblablement d'une maturation d'un neuroblastome induite par la chimiothérapie.

- Les ganglioneuroblastomes sont tous du sous-type mélangé, aucun ganglioneuroblastome nodulaire n'est retrouvé dans notre série. La littérature rapporte une fréquence variable de ce sous-type : George et al. 2001 (2,2%), Navarro et al 2006 (12%), Shimada et al. 1999 (8,4% et 10,18% en 2001).
- Pour les ganglioneuromes ils sont souvent du sous-type mature (4 cas), un seul cas est maturant. Dans la série de Shimada et al. 2001 et de celle de Okamatsu et al. 2009, tous les ganglioneuromes sont maturants, aucun ganglioneurome mature n'est retrouvé.
- Par définition, et quelque soit l'âge, les ganglioneuroblastomes mélangés et les ganglioneuromes sont tous d'histologie favorable selon la classification de Shimada (20,29, 30, 55,57).
- Aucun décès n'a été enregistré dans ces deux catégories, comme le montre aussi la littérature (55,57). Cependant, 66,6% des cas sont perdus de vue dans notre série.

# *Conclusion*



#### IV. CONCLUSION

\* Cette étude montre les points suivants :

- Les patients âgés de moins de 18 mois appartiennent surtout à des stades cliniques précoces (41,6%), contrairement aux patients de 18 mois à 60 mois qui sont pour la plupart classés stade IV (61,5%).
- La catégorie histologique de Shimada neuroblastome stroma pauvre est la plus fréquente quelque soit l'âge (81,25% à 95,8%).
- Le sous-type histologique peu différencié est prédominant pour les patients âgés de moins de 18 mois et ceux ayant plus de 60 mois (56,5% et 46,2% respectivement), tandis que le sous-type en voie de différenciation est fréquemment observé chez les patients de la tranche d'âge "18 mois -60 mois" (46,8%). Cependant, le grade de différenciation ne peut être apprécié avec certitude que sur pièce opératoire non chimiothérapée ou sur biopsie chirurgicale avec confrontation radio-pathologique. La majorité des malades ont reçu une chimiothérapie première.
- Dans la catégorie neuroblastome stroma pauvre, le stade IV est le plus fréquent, tous âges confondus. Ceci est bien démontré par le calcul biostatistique du test de Fisher concernant la tranche d'âge 18 mois-5ans qui comporte la majorité des patients.
- Le neuroblastome sous-type peu différencié est plutôt observé à des stades avancés, tous âges confondus.
- Le neuroblastome sous-type indifférencié est très rare, sa fréquence augmente avec l'âge. Aucun neuroblastome indifférencié n'a été observé dans la tranche d'âge <18 mois.

L'évolution corrélée à l'âge, au stade et à la différenciation montre :

### **1) L'âge :**

Il ya plus de vivants parmi les patients âgés de moins de 18 mois : 10 cas sur 24 soit 41,6% par rapport à ceux âgés de plus de 18 mois : 13 cas sur 68 soit 19,1%.

L'âge précoce est donc un facteur de bon pronostic, comme le montre la littérature (2, 10, 12, 20,59, 62).

### **2) Le stade**

Pour les patients âgés de moins de 18 mois : 6 sujets vivants sur 10 soit 60% ont été vus à des stades précoces au diagnostic (I, II, III), tandis que 4 parmi 7 enfants décédés sont classés stade IV soit 57,14%.

Pour les patients âgés de plus de 18 mois : 9 parmi les 13 patients vivants appartiennent à des stades localisés soit 62,23% et 16 sur les 22 cas de décès ont été observés chez des patients au stade IV soit 72,8%.

Plus le stade est localisé meilleur est le pronostic, ce qui est en parfaite concordance avec les données de la littérature (10, 12,33, 62).

### **3) La différenciation**

Pour les malades âgés de moins de 18 mois, il ya plus de décès survenant parmi les neuroblastomes du sous-type peu différencié : 4 sur 7 patients décédés soit 57% par rapport au sous-type en voie de différenciation 3 sur 7 patients soit 43%.

Pour ce qui est des patients âgés de plus de 18 mois, 7 sur les 13 sujets vivants sont du sous type en voie différenciation soit 53,8% alors que seulement 3 sont du sous-type peu différencié soit 23%. Parmi les enfants décédés qui sont au nombre de 22, il ya plus de neuroblastomes peu différenciés : 9 soit 41% par rapport au sous-type en voie de différenciation avec 7 cas soit 32%.

À noter que tous les cas de patients ayant des neuroblastomes sous-type indifférencié sont décédés.

Comme pour les différentes séries publiées, les tumeurs indifférenciées sont de très mauvais pronostic (20,29, 30,33, 55,60).

- Les limites de ce travail sont les suivantes :
  - L'échantillon est petit et beaucoup de patients sont perdus de vue ce qui rend difficile l'appréciation de l'évolution et la corrélation avec les données histologiques.
  - Peu de patients ont bénéficié d'une chirurgie première, ne permettant pas d'étudier les critères histo-pronostiques.
  - Le MKI n'est pas calculé sur les biopsies du fait de l'insuffisance de représentativité du prélèvement pour la majorité (les lames ne sont pas toutes disponibles pour la relecture).
  - Le NMYC, facteur pronostique majeur, n'est pas disponible.
- Les perspectives d'avenir seraient :
  - Une étude multicentrique pour avoir des résultats statistiquement significatifs.
  - Rechercher les anomalies génétiques notamment l'amplification du gène NMYC, la délétion du bras long du chromosome 11 et la ploïdie. Ces études de biologie moléculaire devraient permettre de compléter les facteurs pronostiques afin d'adapter le traitement selon les recommandations actuelles.

# *Annexes*



Annexe 1 : International Neuroblastoma Risk Groups

INRG Stage	Age (months)	Histologic category	Grade of Tumor Differentiation	MYCN	11q Aberration	Ploidy	Pretreatment Risk Group
<b>L1/L2</b>		<b>GN maturing; GNB intermixed</b>					<b>A Very low</b>
<b>L1</b>		Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA			B Very low
				Amp			K High
<b>L2</b>	< 18	Any, except GN maturing or GNB intermixed		NA	No		D Low
					Yes		G Intermediate
	≥ 18	GNB nodular, neuroblastoma	Differentiating	NA	No		E Low
			Poorly differentiated or undifferentiated	NA	Yes		H Intermediate
				Amp		N High	
<b>M</b>	< 18			NA		Hyperdiploid	F Low
	< 12			NA		Diploid	I Intermediate
	12 to < 18			NA		Diploid	J Intermediate
	< 18			Amp			O High
	≥ 18						P High
<b>MS</b>					No		C Very Low
					Yes		Q High
	<18 mois			NA			
				Amp			R High

Figure : Schéma de classification de l'INRG en 16 groupes de prétraitement (11).

**Annexe 2 : Les classifications EVANS et INSS :**

<p align="center"><b>Neuroblastoma Staging System</b> <b>(Children's Cancer Study Group-Evans 1971) (1,4)</b></p>	<p align="center"><b>International Neuroblastoma Staging System INSS (1,3,4)</b></p>
<p>STADE I. Tumeur limitée à l'organe ou à la structure d'origine.</p> <p>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 envahis.</p> <p>STADE III. Tumeur s'étendant par contiguïté au delà de l'organe ou de la structure d'origine, dépassant la ligne médiane, avec ou sans ganglions unilatéraux ou bilatéraux envahis.</p> <p>STADE IV. Extension métastatique atteignant le squelette, la moelle osseuse, les tissus mous ou les ganglions lymphatiques à distance de la tumeur.</p> <p>STADE IV-s. Tumeur de stade I ou II avec métastases limitées au foie, à la peau ou à la moelle hématopoïétique (sans atteinte de l'os)</p>	<p>STADE 1. Tumeur localisée, restreinte au site d'origine, exérèse macroscopiquement complète, avec ou sans résidu microscopique. Ganglions homolatéraux représentatifs histologiquement négatifs. (Les ganglions inclus dans la tumeur et enlevés avec elle peuvent être positifs).</p> <p>STADE 2A. Tumeur localisée avec exérèse macroscopiquement incomplète. Les ganglions représentatifs homos et controlatéraux non envahis.</p> <p>STADE 2B. Tumeur unilatérale avec exérèse complète ou macroscopiquement incomplète mais ganglions homolatéraux envahis. ganglions controlatéraux non envahis</p> <p>STADE 3. Tumeur unilatérale non résectuable dépassant la ligne médiane avec ou sans envahissement ganglionnaire régional. Tumeur unilatérale avec ganglions controlatéraux envahis. Tumeur avec envahissement ganglionnaire bilatéral.</p> <p>STADE 4. Extension métastatique tumorale à des ganglions à distance, l'os, la moelle osseuse, le foie et/ou d'autres organes (exception des stades IVs)</p> <p>STADE IV-s. Tumeur de stades 1 ou 2 avec métastases limitées au foie, à la peau ou à la moelle hématopoïétique.</p>

### Annexe 3 : Classification INRGSS

<p><b>International Neuroblastoma Risk Group Staging System – INRGSS (20,23)</b></p> <p>Stade L1 : Tumeur locorégionale n'envahissant pas les organes de voisinage avec absence de facteurs de risque en imagerie (cf infra). La tumeur primitive doit être limitée à un seul compartiment, cou, thorax, abdomen, ou pelvis.</p> <p>Stade L2 : tumeur locorégionale avec présence D'un ou plusieurs facteurs de risque en imagerie</p> <p>La tumeur peut être ipsilatérale continue d'un compartiment à l'autre, mais une tumeur abdominale gauche et thoracique droite doit être considérée comme métastatique.</p> <p>La découverte isolée d'une ascite et/ou d'un épanchement pleural (avec ou sans cytologie maligne) est compatible avec un stade L2. Une tumeur de la partie haute de l'abdominale avec des ganglions du médiastin, ou une tumeur pelvienne avec un envahissement ganglionnaire inguinale sont stadées L2.</p>	<p>Stade M : Envahissement métastatique à distance (sauf stade MS), i.e non contigu.</p> <p>L'envahissement ganglionnaire non régional (distant) et les envahissements ganglionnaires discontinus sont considérés comme stade M.</p> <p>La scintigraphie I123-MIBG est obligatoire. Une seule fixation positive distante est suffisante pour définir le stade métastatique. Une lésion unique douteuse nécessite vérification par imagerie ou biopsie. Une scintigraphie osseuse est nécessaire en cas de MIBG négative (tumeur primitive non MIBG-avide, ou réséquée chirurgicalement avant MIBG). Une fixation osseuse isolée doit être confirmée par une autre modalité.</p> <p>L'envahissement médullaire est déterminé par la morphologie, éventuellement aidé par l'immuno-histochimie ; l'envahissement médullaire n'est pas défini par les études immuno-cytochimiques ni moléculaires.</p> <p>Stade Ms : Tumeur primitive L1 ou L2, avec ou sans infiltration de la ligne médiane, chez un enfant &lt; 18 mois avec métastases limitées à la peau et/ou foie et/ou moelle osseuse. L'envahissement médullaire doit être limité, i.e inférieur à 10% du nombre total des cellules nucléées.</p> <p>La scintigraphie MIBG doit être négative sur le squelette et la moelle osseuse; les scintigraphies osseuses ne sont pas nécessaires.</p>
<p><b>Image Defined Risk Factors – INRGSS (23)</b></p> <p>Cou :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeur englobant l'artère carotide / vertébrale ou la veine jugulaire interne</li> <li>Tumeur étendue à la base du crâne</li> </ul> <p>Charnière cervico-thoracique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeur envahissant les racines du plexus brachial</li> <li>Tumeur englobant les vaisseaux sous-claviers / vertébraux ou l'artère carotide interne</li> <li>Tumeur comprimant la trachée</li> </ul> <p>Thorax :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeur englobant l'aorte ou ses branches principales</li> <li>Tumeur comprimant la trachée ou les bronches souches</li> <li>Tumeur du médiastin inférieur gauche, envahissant la jonction costo-vertébrale entre T9 et T12</li> <li>Épanchement pleural avec/sans cytologie positive</li> </ul>	<p>Charnière thoraco-abdominale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeur englobant l'aorte ou la veine cave inférieure</li> </ul> <p>Abdomen-pelvis :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tumeur infiltrant le pédicule portal</li> <li>Tumeur infiltrant les branches de l'artère mésentérique supérieure à la racine du mésentère</li> <li>Tumeur englobant l'origine du tronc coeliaque et/ou de l'artère mésentérique supérieure</li> <li>Tumeur envahissant un ou deux pédicules rénaux</li> <li>Tumeur englobant l'aorte et/ou la veine cave inférieure</li> <li>Tumeur englobant les vaisseaux iliaques</li> <li>Tumeur pelvienne dépassant l'échancrure sciatique</li> <li>Ascite avec/sans cytologie positive</li> </ul> <p>Tumeurs en sablier avec symptômes de compression médullaire</p> <p>Infiltration / envahissement des structures / organes adjacents :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>péricarde, diaphragme, rein, foie, bloc duodéno-pancréatique, mésentère ou autres</li> </ul>

Facteurs pronostiques dans les tumeurs neuroblastiques : résultats de la répartition  
des données histopathologiques selon l'âge et le stade clinique à propos de 92 cas

**SURGICAL PATHOLOGY CANCER CASE SUMMARY (CHECKLIST)**

**Neuroblastoma: Resection**

Patient Name: \_\_\_\_\_

Surgical Pathology Number: \_\_\_\_\_

**MACROSCOPIC (check 1 response unless otherwise indicated)**

**Specimen Type**

Subtotal adrenalectomy

Total adrenalectomy

Other (specify):

Not specified

**Tumor Site**

Specify:

Not specified

**Laterality (check all that apply)**

Right

Left

Midline

Not specified

**\*Specimen Size**

\*Greatest dimension: cm

\*Additional dimensions: 3 cm

**\*Specimen Weight**

\*Specify: g

**Tumor Size**

Greatest dimension: cm

\*Additional dimensions: 3 cm

Cannot be determined (see "Comment")

**Tumor Weight (if separate from total specimen)**

Specify: g

**MICROSCOPIC (check 1 response unless otherwise indicated)**

**Extent of Invasion**

Primary Tumor

Cannot be assessed

Encapsulated

Capsular extension without other organ involvement

Extension into other organs

Regional Lymph Nodes (check all that apply)

Cannot be assessed

No regional lymph node metastasis

Right regional lymph node metastasis

Specify: Number examined:

Number involved:

Left regional lymph node metastasis

Specify: Number examined:

Number involved:

Distant Metastasis

Cannot be assessed

Distant metastasis

\*Specify site(s):

**Margins**

Cannot be assessed

Margins uninvolved by tumor

Margin(s) involved by tumor

**Venous/Lymphatic (Large/Small Vessel) Invasion**

\* Absent

\* Present

\* Indeterminate

**INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA PATHOLOGY CLASSIFICATION**

Cannot be determined

Favorable Histopathology

Any age; ganglioneuroma (Schwannian stroma-dominant);

maturing or mature

Any age; ganglioneuroblastoma, intermixed (Schwannian

stroma-rich)

Any age; ganglioneuroblastoma, nodular (composite,

Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stromapoor),

favorable subset

Less than 1.5 years old; neuroblastoma (Schwannian

stroma-poor); poorly differentiated and low or intermediate

mitosis-karyorrhexis index (MKI)

1.5 years to less than 5 years old; neuroblastoma

(Schwannian stroma-poor); differentiating and low MKI

Unfavorable Histopathology

Any age; ganglioneuroblastoma, nodular (composite,

Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stromapoor),

unfavorable subset

Any age; neuroblastoma (Schwannian stroma-poor); undifferentiated

and any MKI

Less than 1.5 years old; neuroblastoma (Schwannian

stroma-poor); poorly differentiated and high MKI, or

differentiating and high MKI

1.5 years to less than 5 years old; neuroblastoma

(Schwannian stroma-poor); poorly differentiated and

any MKI, or differentiating and intermediate or high

MKI

Equal to or greater than 5 years old; neuroblastoma

(Schwannian stroma-poor); any subtype and any MKI

**INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA STAGING SYSTEM†**

**(check all that apply under the appropriate stage)**

**Stage 1**

Localized tumor with complete gross excision, with or

without microscopic residual disease

Representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor

microscopically (nodes attached to and removed

with the primary tumor may be positive)

† Multifocal primary tumors (eg, bilateral adrenal primary tumors)

should be staged according to the greatest extent of disease, as

defined above, and followed by a subscript M (eg, 3M).

**Stage 2A**

Localized tumor with incomplete gross excision; representative

ipsilateral nonadherent lymph nodes negative

for tumor microscopically

**Stage 2B**

Localized tumor with or without complete gross excision

with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive

for tumor; enlarged contralateral lymph nodes must be

negative microscopically

Facteurs pronostiques dans les tumeurs neuroblastiques : résultats de la répartition des données histopathologiques selon l'âge et le stade clinique à propos de 92 cas

<p><b>Stage 3</b></p> <p>Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline,‡ with or without regional lymph node involvement</p> <p>Localized unilateral tumor with contralateral regional lymph node involvement</p> <p>Midline tumor with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement</p> <p>‡ The midline is defined as the vertebral column. Tumors originating on 1 side and crossing the midline must infiltrate to or beyond the opposite side of the vertebral column.</p> <p><b>Stage 4</b></p> <p>Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, and/or other organs (except as defined for stage 4S§)</p> <p><b>*Comment(s)</b></p>	<p><b>Stage 4S</b></p> <p>Localized primary tumor (as defined for stage 1, 2A, or 2B), with dissemination limited to skin, liver, and/or bone marrow§ (limited to infants less than 1 year of age)</p> <p>§ Marrow involvement in stage 4S should be minimal (ie, less than 10% of total nucleated cells identified as malignant on bone marrow biopsy or marrow aspirate). More extensive marrow involvement would be considered stage 4. The MIBG scan (if performed) should be negative in the marrow.</p> <p><b>*Additional Pathologic Findings (check all that apply)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* None identified</li> <li>* Tumor necrosis</li> <li>* Tumor calcification</li> <li>* Other (specify):</li> </ul> <p><b>*Comment(</b></p>
<p>Data elements with asterisks are not required for accreditation purposes for the Commission on Cancer. These elements may be clinically important, but are not yet validated or regularly used in patient management. Alternatively, the necessary data may not be available to the pathologist at the time of pathologic assessment of this specimen.</p>	



## *Résumés*

:

## Résumé

**Titre : Facteurs pronostiques dans les tumeurs neuroblastiques : résultats de la répartition des données histopathologiques selon l'âge et le stade clinique : à propos de 92 cas.**

**Auteur : Jdioui wafaa**

**Mots-clés : Tumeurs neuroblastiques- Histopathologie- Âge- Stade clinique- Facteurs pronostiques.**

Les facteurs pronostiques essentiels dans le neuroblastome sont : l'âge, le stade clinique, l'histologie et les facteurs biologiques moléculaires notamment l'amplification du gène NMYC. Nous rapportons, dans ce travail, une série de 92 patients traités pour neuroblastome au Centre d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (CHOP) de l'Hôpital d'Enfants de Rabat (HER) entre 2001 et 2005, et ayant une preuve diagnostique histologique. Le but était de corréliser les données histo-pathologiques avec l'âge, le stade clinique et l'évolution de la maladie chez ces patients. Dans un deuxième temps, une mise au point est faite sur les données actuelles en biologie moléculaire du neuroblastome, à savoir les facteurs pronostiques validés comme l'amplification du gène NMYC, la ploïdie et certaines aberrations chromosomiques, ainsi que les nouveaux facteurs pronostiques en particulier les anomalies du gène ALK. L'âge moyen des patients était de 3 ans. Les patients étaient classés stade IV au diagnostic dans 50% des cas. La présentation clinique la plus fréquente était la masse abdominale, soit 64% des cas. La catégorie histologique selon la classification de l'International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) la plus fréquente était le neuroblastome stroma pauvre soit 90,2%. En considérant les deux âges-charnières de 18 mois et 5 ans selon le Shimada System, les 92 malades de notre étude ont été subdivisés en trois tranches d'âge.

### **Summary:**

**Title:** Prognostic factors in neuroblastic tumors: results of the distribution of histopathological data according to age and clinical stage: about 92 cases.

**Author :** Jdioui wafaa

**Keywords :** Neuroblastic tumors - Histopathology-Age-Clinical stage- Pronostic factors.

The main prognostic factors in neuroblastoma are: age, clinical stage, histology and molecular biological factors including NMYC gene amplification. We report in this work, a serie of 92 patients treated for neuroblastoma at the Center for Pediatric Hematology and Oncology (CHOP) Children's Hospital of Rabat (HER), between 2001 and 2005 and diagnosed with histological evidence. The goal was to correlate the histopathological data with age, clinical stage and disease progression. In a second step, a focus is made on the current data in molecular biology of neuroblastoma, namely validated prognostic factors such as gene amplification NMYC, ploidy and chromosomal aberrations, as well as new prognostic factors in particular abnormalities of the ALK gene. The average age of patients was 3 years. Patients were classified as stage IV at diagnosis in 50% of cases. The most common clinical presentation in our series was the abdominal mass, in 64% of cases. The most frequent histological category as classified by the International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) was stroma poor neuroblastoma, in 90.2% of cases. Considering the two age cutoff 18 months and 5 years according to the Shimada System, 92 patients in our study were divided into three age groups. Then, patients were divided according to clinical stage, which is an independent prognostic factor, respectively correlated to the category and histological grade of differentiation.

### ملخص:

**العنوان: العوامل الحدسية في أورام الخلايا البدائية العصبية: نتائج توزيع المعطيات النسيجية المرضية حسب العمر والمرحلة السريرية: حول 92 حالة.**

**من طرف: اجديوي وفاء**

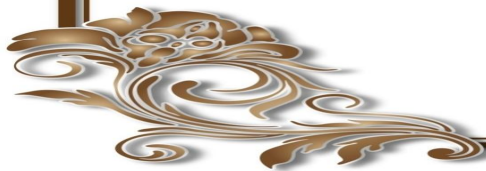
**الكلمات الأساسية: أورام الخلايا البدائية العصبية - المعطيات النسيجية المرضية - العمر - المرحلة السريرية - العوامل الحدسية.**

العوامل الحدسية الرئيسية في ورم الخلايا البدائية العصبية هي العمر، المرحلة السريرية، الدراسة النسيجية و العوامل البيولوجية الجزيئية خصوصا التضخيم الجيني NMYC.

نقدم في هذا العمل سلسلة مكونة من 92 مريضا عولجوا من ورم الخلايا البدائية العصبية في مركز أمراض الدم و الأورام لل أطفال (CHOP)، بمستشفى الأطفال بالرباط، بين سنتي 2001 و 2005، كل هؤلاء المرضى يتوفرون على تشخيص بالأدلة النسيجية. الهدف هو ربط المعطيات النسيجية المرضية بالعمر والمرحلة السريرية و تطور المرض لدى هؤلاء الأطفال. في المرحلة الثانية، يتم عرض البيانات في مجال البيولوجيا الجزيئية لورم الخلايا البدائية العصبية و نخص بالذكر العوامل الحدسية المعتمدة مثل تضخيم الجين NMYC، الصيغة الصبغية و بعض الانحرافات الصبغية، فضلا عن العوامل الحدسية الجديدة و على رأسها اختلالات الجين ALK

كان متوسط عمر المرضى عند التشخيص 3 سنوات. كما تم تصنيف المرضى عند التشخيص في المرحلة الرابعة في 50% من الحالات. العرض السريري الأكثر انتشارا في هذه السلسلة هي كثلة على مستوى البطن، فيما يخص 64% من الحالات. الفئة النسيجية حسب التصنيف الدولي النسيجي المرضي لورم الخلايا البدائية العصبية الأكثر شيوعا هي ورم الخلايا البدائية العصبية ذو السدى الفقير، حيث يمثل 90,2% باتخاذ الفاصلين العمريين 18 شهرا و 5 سنوات، حسب نظام شيمادا، تم تقسيم المرضى في هذه الدراسة إلى ثلاث فئات عمرية. بعد ذلك، تم توزيعهم حسب المرحلة السريرية التي تعتبر عاملا حدسيا مستقلا مع ربط هذه الأخيرة بالفئة النسيجية و درجة التمايز النسيجي على التوالي

# *Références bibliographiques*



- [1] **Rubie H. Neuroblastome.** Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2001, 12 p.
- [2] **Couanet D., Valteau-Couanet D.** Neuroblastome. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-100-E-80, 2006.
- [3] **Michon J.; Couturier J.; Brisse H. et coll.** Neuroblastomes: rôles respectifs de la clinique, de l'imagerie de la pathologie et de la biologie dans les décisions thérapeutiques. Médecine thérapeutique/Pédiatrie, 2003, 6,3 : 172-184.
- [4] **Plantaz D.; Pasquier D.; Dyon J.F. et coll.** Neuroblastomes: aspects cliniques, biologiques et thérapeutiques actuels. Médecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, 2001, 25, 4 :207-212.
- [5] **Wood L.; Lewis S.** An update on neuroblastoma. Paediatr and Child Health, 2008,18,3: 123-128.
- [6] **Hildebrandt T.; Traunecker H.** Neuroblastoma: A tumour with many faces. Curr paediatr, 2005, 15, 5 :412-420.
- [7] **Ishola T.A.; Chung D.H.** Neuroblastoma. Surg Oncol, 2007, 16, 8: 149-156.
- [8] **Maris J.M.; Hogarty M.D.; Bagatell R. et coll.** Neuroblastoma. Lancet, 2007, 369,9579 : 2106-2120.
- [9] **Park J.R., Eggert A.,Caron H.,Neuroblastoma :** Biology, Prognosis and Treatment. Pediatr Clin N Am, 2008, 55 : 97-120.
- [10] **Pérel Y.; Valteau-Couanet D.; Michon J. et coll.** Le pronostic du neuroblastome de l'enfant. Méthodes d'étude et utilisation en pratique clinique. Arch Pediatr, 2004, 11 : 834-842.
- [11] **Cohn S.L.; Pearson A.D.J.; London W.B. et coll.** The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System : An INRG Task Force Report. J Clin Oncol, 2009, 27,2:289-297.
- [12] **Brodeur G.M.** Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. Nat rev Cancer, 2003, 3:203-216.

- [13] **Deyell R.J.; Attiyeh E.F.** Advances in the understanding of constitutional and somatic genomic alterations in neuroblastoma. *Cancer Genet*, 2011, 204: 113-121.
- [14] **Capasso M., Diskin S.J.**, Genetics and genomics of Neuroblastoma. *Cancer treat res*, 2010, 155: 65-84.
- [15] **LAYFIELD L. J.; WILLMORE-PAYNE C.; SHIMADA H. et coll.** Assessment of NMYC Amplification A Comparison of FISH, Quantitative PCR Monoplexing and Traditional Blotting Methods Used with Formalin-Fixed ,Paraffin-Embedded Neuroblastomas . *Analyt Quant Cytol Histol*, 2005; 27, 1:5-14.
- [16] **De Preter K.; Vermeulen J.; Brors B. et coll.** Accurate Outcome Prediction in Neuroblastoma across Independent Data Sets Using a Multigene Signature. *Clin Cancer Res*, 2010;16,5:1532-1541.
- [17] **Gouzi J.Y., Moog-Lutz C., Vigny M., Brunet-de Carvalho N. et coll.** Role of the subcellular localization of ALK tyrosine kinase domain in neuronal differentiation of PC12 cells. *J Cell Sci*, 2005, 118 : 5811–23.
- [18] **Motegi A., Fujimoto J., Kotani M. et coll.** ALK receptor tyrosine kinase promotes cell growth and neurite outgrowth. *J Cell Sci* 2004; 117: 3319–29.
- [19] **Kadomatsu K., Muramatsu T.** Midkine and pleiotrophin in neural development and cancer. *Cancer Lett* 2004; 204:127–43.
- [20] **Mueller S., Matthay K.K.** Neuroblastoma biology and staging. *Curr Oncol Rep*, 2009, 11:431–438.
- [21] **De Preter K., Vandesompele J., Heimann P., et coll.** Human fetal neuroblast and neuroblastoma transcriptome analysis confirms neuroblast origin and highlights neuroblastoma candidate genes. *Genome Biol* 2006;7:R84.
- [22] **Stock C., Bozsaky E., Watzinger F., et coll.** Genes proximal and distal to MYCN are highly expressed in human neuroblastoma as visualized by comparative expressed sequence hybridization. *Am J Pathol* 2008;172:203-14.

- [23] **LE CLAIR M.D.** Place de la chirurgie dans les neuroblastomes de l'enfant. Thèse de Doctorat (École Doctorale CHIMIE-BIOLOGIE).Faculté de Médecine-Université de Nantes.Juin 2008.
- [24] **Vu R.H.; Rangayyan R.M.; Deglint H.J.;** Segmentation and analysis of Neuroblastoma. J Frank Inst, 2007, 344: 257-284.
- [25] **Miles S.A.; Sandler A.D.;** C PG oligonucleotides for immunothérapiic treatment of neuroblastoma . Adv Drug Deliv Rev, 2009, 61,3 : 275-282.
- [26] **Schor N.F.;** Neuroblastoma. Drug Discov Tod: Dis mod, 2006, 3, 4: 387-390.
- [27] **Smith S.J.; Diehl N.N.; Smith B.D.;** Incidence, ocular manifestations and Survival in children with Neuroblastoma: A population-based study. Am J Ophtalmol, 2010, 149, 4, 677-682.
- [28] **Carén H., Abel F., Kogner P., et coll.** High incidence of DNA mutations and gene amplifications of the ALK gene in advanced sporadic neuroblastoma tumours. Biochem J 2008; 416:153-9.
- [29] **Peuchmaur M.** Les tumeurs neuroblastiques périphériques, classification anatomo-pathologique. Ann Pathol, 2004, 24: 556-567.
- [30] **Qualman S.J.; Bowen j.; Fitzgibbons P.L.,** Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Neuroblastoma and Related Neuroblastic Tumors. Arch Pathol Lab Med, 2005, 129:874-883.
- [31] **Shimada H. Ambros I.M. Dehner L.P.;** Terminology and Morphologic Criteria of Neuroblastic Tumors : Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer, 1999,86,2 : 349-363.
- [32] **Ambros P.F., Ambros I.M.;** Pathology and Biology Guidelines for Resectable and Unresectable Neuroblastic Tumors and Bone Marrow Examination Guidelines. Med Pediatr Oncol 2001; 37:492-504.

- [33] **Burgues O., Navarro S., Noguera R.;** Prognostic value of the International Neuroblastoma Pathology Classification in Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor) and comparison with other prognostic factors: a study of 182 cases from the Spanish Neuroblastoma Registry. *Virchows Arch*, 2006, 449:410-420.
- [34] **Schleiermacher G., Janoueix-Lerosey I., Michels E. et coll.** Cancérologie, hématologie, immunologie – Classification génomique dans le neuroblastome: utilité pour la prise en charge thérapeutique. *Arch de Pediatr.* 2008, 15, 5: 943-944.
- [35] **De Pontual L., Brugieres L., Valteau- Couanet D. et coll.** Prédisposition génétique au neuroblastome. *Arch Pediatr.* 2010, 17, 6: 23-24.
- [36] **Plantaz D.** Le neuroblastome un siècle après Pepper : Quels sont les gènes ? *Arch Pediatr.* 2001, 8, 9: 917-921.
- [37] **Wolf M., Korja M., Karhu R., et coll.** Array -based gene expression, CGH and tissue data defines a 12q24 gain in neuroblastic tumors with prognostic implication. *BMC cancer.* 2010, 10: 181.
- [38] **Caréna H., Kryha H., Nethanderb M., et coll.** High-risk neuroblastoma tumors with 11q-deletion display a poor prognostic, chromosome instability phenotype with later onset. *PNAS.* 2010,107, 9: 4323–4328.
- [39] **Hishiki T., Saito T., Terui K., et coll.** Reevaluation of trkA expression as a biological marker of neuroblastoma by high-sensitivity expression analysis— a study of 106 primary neuroblastomas treated in a single institute. *J Pediatr Surg.* 2010, 45: 2293–2298.
- [40] **Dasgupta A., Peirce S.K., Findley W.** MycN is a transcriptional regulator of livin in neuroblastoma. *Oncol Rep.* 2009, 22: 831-835.
- [41] **Jacobs J.F.M., Van Bokhoven H., Van Leeuwen F.N., et coll.** Regulation of MYCN expression in human neuroblastoma cells. *BMC cancer.* 2009,9: 239.

- [42] **Schneiderman J., London W.B., Brodeur G.M. et coll.** Clinical Significance of MYCN Amplification and Ploidy in Favorable-Stage Neuroblastoma : A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008, 26, 6: 913-918.
- [43] **De Bernardi B., Gerrard M., Boni L. et coll.** Excellent Outcome with Reduced Treatment for Infants with Disseminated Neuroblastoma without MYCN Gene Amplification. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 7:1034-1040.
- [44] **Bagatell R., Beck-Popovic M., London W.B., et coll.** Significance of MYCN Amplification in International Neuroblastoma Staging System Stage 1 and 2 Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J Clin Oncol.* 2009, 27, 3: 365-370.
- [45] **Torres J., Regan P.L., Edo R., et coll.** Biological effects of induced MYCN hyper-expression in MYCN-amplified neuroblastomas. *Int J Oncol.* 2010, 37, 4:983-91.
- [46] **Jeison M., Ash S., Halevy-Berko G., et coll.** 2p24 Gain region harboring MYCN gene compared with MYCN amplified and nonamplified neuroblastoma : biological and clinical characteristics. *Am J Pathol.* 2010, 176, 6:2616-25.
- [47] **Ozer E., Altungoz O., Unlu M. et coll.** Association of MYCN Amplification and 1p Deletion in Neuroblastomas with High Tumor Vascularity. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007, 15, 2:181-6.
- [48] **Raguer Valadao de Souza D., Sanabani S.S., Mamana Fernandes de Souza A.C., et coll.** Prognostic impact of MYCN, DDX1, TrkA, and TrkC gene transcripts expression in neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2011, 56,5:749-56.
- [49] **Korja M., Finne J., Salmi T.T., et coll.** Chromogenic in situ hybridization-detected hotspot MYCN amplification associates with Ki-67 expression and inversely with nestin expression in neuroblastomas. *Mod Pathol.* 2005, 18, 12:1599-605.
- [50] **Bhargava R., Oppenheimer O., Gerald W., et coll.** Identification of MYCN gene amplification in neuroblastoma using chromogenic in situ hybridization (CISH): an alternative and practical method. *Diagn Mol Pathol.* 2005, 14,2: 72-6.

- [51] **Theissen J., Boensch M., Spitz R., et col.** Heterogeneity of the MYCN oncogene in neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2009, 15, 6:2085-2090.
- [52] **Modak S., Kushner B.H., LaQuaglia M.P., et coll.** Management and outcome of stage 3 neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 2009,45,1:90-98.
- [53] **Tang X.X., Zhao H., Kung B. et coll.** The MYCN enigma: significance of MYCN expression in neuroblastoma. *Cancer Res.* 2006,66,5:2826-33.
- [54] **Chevrier L., Meunier A.C., Cochaud S. et coll.** Vasoactive intestinal peptide decreases MYCN expression and synergizes with retinoic acid in a human MYCN-amplified Neuroblastoma cell line. *Int J Oncol.* 2008, 33,5: 1081-9.
- [55] **Shimada H., Umehara S., Monobe Y.,** International Neuroblastoma Pathology Classification for Prognostic Evaluation of Patients with Peripheral Neuroblastic Tumors. *Cancer,* 2001, 92, 9: 2451-2461.
- [56] **Navarro S.; Amann G.; Beiske K.;** Prognostic Value of International Neuroblastoma Pathology Classification in Localized Resectable Peripheral Neuroblastic Tumors: A Histopathologic Study of Localized Neuroblastoma European Study Group 94.01 Trial and Protocol. *J Clin Oncol,* 2006, 24, 4:695-699.
- [57] **Okamatsu C., London W.B, Naranjo A., et coll.** Clinicopathological Characteristics of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report from the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer.* 2009, 53, 4: 563–569.
- [58] **Lonergan G.L., Schwab C.M., Suarez E.S, et coll.** Neuroblastoma, Ganglioneuroblastoma, and Ganglioneuroma : Radiologic- Pathologic Correlation. *Radiographics.* 2002, 22, 4: 911-934.
- [59] **Moroz V., Machin D., Faldum A., et coll.** Changes over three decades in diagnosis in young patients -at-outcome and the prognostic influence of age A report from the International Neuroblastoma Risk :with neuroblastoma .571– 561 :47 ,2011 ,*Eur J Of Cancer* .Group Project

- [60] **Goto S., Umehara S., Gerbing R.B., et coll.** Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in Patients with Peripheral Neuroblastic Tumors. A Report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 2001, 92, 10: 2699-2708.
- [61] **George R.E, Variend S.,Cullinane C.,**Relationship Between Histopathological Features, MYCN Amplification, and Prognosis: A UKCCSG Study. *Med Pediatr Oncol*, 2001, 36:169–176.
- [62] **Vermeulen J., De Preter K., Mestdagh P.,** Predicting outcome for children with neuroblastoma. *Discov Med*,2010,10,50: 29-36.
- [63] **Ohira M., Nakagawara A.,** Global genomic and RNA profiles for novel risk stratification of neuroblastoma. *Cancer Sci*, 2010, 101,11 :2295–2301.
- [64] **Osajima-Hakomori Y., Miyake I., Ohira M., et coll.** Biological role of anaplastic lymphoma kinase in neuroblastoma. *Am J Pathol*, 2005, 167: 213-22.
- [65] **Duyster J., Bai R.Y., Morris S.W.** Translocations involving anaplastic lymphoma kinase (ALK). *Oncogene*, 2001, 20: 5623–37.
- [66] **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. Thèse de doctorat, Ecole doctorale : Ingénierie Chimique Biologique et Géologique. Faculté des sciences fondamentales et appliquées. Université de Poitiers. Mai 2008.
- [67] **Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale, M.J., et al.** Génétique médicale 2004. Ed. MASSON.
- [68] **Volchenboum S.L., Cohn S.L.** ,Are molecular neuroblastoma classifiers ready for prime time? *Lancet Oncol*, 2009, 10: 641–42.
- [69] **Botstein D., Risch N.,** Discovering genotypes underlying human phenotypes: past successes for mendelian disease, future approaches for complex disease. *Nat Genet*. 2003, 33: 228-237.

- [70] **Feero W. G., Guttmacher A.E., Collins F.S.** Genomic medicine-an updated primer. *N Engl J Med.*2010, 362: 2001-2011.
- [71] **Redon R., Ishikawa S., Fitch K.R., et coll.** Global variation in copy number in the human genome. *Nature.*2006, 444, 7118: 444-454.
- [72] **Rodriguez-Reventa L., Mila M., Rosenberg C. ,et coll .** Structural variation in the human genome: the impact of copy number variants on clinical diagnosis. *Genet Med.*2007, 9, 9: 600-606.
- [73] **Rauch A., Rüschemdorf F., Huang J., et coll.** Molecular karyotyping using an SNP array for genomewide genotyping. *J Med Genet.* 2004, 41,12: 916-922.
- [74] **Bignell G. R., Huang J., Greshock J., et coll.** High-Resolution Analysis of DNA Copy Number Using Oligonucleotide Microarrays. *Genome Res.* 2004, 14,2: 287-295.
- [75] **George R.E. , Attiyeh E.F., Li S. et coll.** Genome-Wide Analysis of Neuroblastomas using High-Density Single Nucleotide Polymorphism Arrays. *PLoS One.* 2007,2,2:e 255.
- [76] **Iwahara T., Fujimoto J., Wen D. et coll .** Molecular characterization of ALK, a receptor tyrosine kinase expressed specifically in the nervous system. *Oncogene.* 1997, 14: 439–49.
- [77] **Morris S.W., Naeve C., Mathew P. et coll.** ALK, the chromosome 2 gene locus altered by the t (2; 5) in non-Hodgkin's lymphoma, encodes a novel neural receptor tyrosine kinase that is highly related to leukocyte tyrosine kinase (LTK). *Oncogene* 1997; 14: 2175–88.
- [78] **Schmidt M.L., Lal A., Seeger R.C., et coll.** Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 non amplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol,* 2005, 23, 27: 6474-6480.
- [79] **Lamant L., Pulford K., Bischof D. et coll.** Expression of the ALK tyrosine kinase gene in neuroblastoma. *Am J Pathol.* 2000, 156: 1711–21.

- [80] **Knudson A.G., Strong L.C.** Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet.* 1972, 24: 514-532.
- [81] **London W.B., Castleberry R.P., Matthay K.K. et coll.** Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2005, 23, 27: 6459-6465.
- [82] **Mosse Y.P., Laudenslager M., Khazi D., et coll.** Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet.* 2004, 75:727-730.
- [83] **Breslow N.,McCann B.,**Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res.* 1971, 31, 12 : 2098-2103.
- [84] **Berthier A., Piqueras M. Villamón E., et coll.** Anaplastic lymphoma kinase expression in neuroblastomas and its relationship with genetic, prognostic, and predictive factors. *Hum Pathol.*2011,42 ,2 :301-302.
- [85] **Modak S., Cheung N.K.** Neuroblastoma: Therapeutic strategies for a clinical enigma. *Cancer Treat Rev*, 2010, 36, 4:307-17.
- [86] **Subramaniam M.M., Piqueras M., Navarro S., et col.** Aberrant copy numbers of ALK gene is a frequent genetic alteration in neuroblastoma. *Hum Pathol*, 2009, 40, 11: 1638–1642.
- [87] **Passoni L., Longo L., Collini P., et coll.** Mutation-Independent Anaplastic Lymphoma Kinase Overexpression in Poor Prognosis Neuroblastoma Patients. *Cancer Res*, 2009, 69, 18:7338-46.
- [88] **De Brouwer S., De Preter K., Kumps C., et coll.** Meta-analysis of Neuroblastoma Reveals a Skewed ALK Mutation Spectrum In Tumors with MYCN Amplification. *Clin Cancer Res.*2010, 16, 17: 4353-62.
- [89] **Ogawa S., Takita J., Sanada M.** Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci*, 2011, 102, 2: 302–308.
- [90] **Garcia I., Mayol G., Rodríguez E.,** Expression of the neuron-specific protein CHD5 is an independent marker of outcome in neuroblastoma. *Mol Cancer*, 2010, 9:277.

- [91] **Fardin P., Barla A., Mosci S.**, A biology-driven approach identifies the hypoxia gene signature as a predictor of the outcome of neuroblastoma patients. *Mol Cancer*, 2010, 9:185.
- [92] **Wang J., Oue T., Uehara S.**, The role of WT1 gene in neuroblastoma . *J Pediatr Surg*, 2011, 46, 2 : 326–331.
- [93] **Lagmay J.P., London W.B., Gross T.G.**, Prognostic significance of interleukin-6 single nucleotide polymorphism genotypes in neuroblastoma: rs1800795 (promoter) and rs8192284 (receptor). *Clin Cancer Res*. 2009, 15,16: 5234–5239.
- [94] **Korja M., Jokilammi A., Salmi T.T.**, Absence of polysialylated NCAM is an unfavorable prognostic phenotype for advanced stage neuroblastoma. *BMC Cancer* 2009, 9:57.
- [95] **Nowicki M., Konwerska A., Ostalska-Nowicka D.**, Vascular endothelial growth factor (VEGF)-C – a potent risk factor in children diagnosed with stadium 4 neuroblastoma. *Folia Histochem Cytobiol*, 2008, 46, 4 : 493-499.
- [96] **Izycka-Swieszewska E., Wozniak A., Kot J.**, Prognostic significance of HER2 expression in neuroblastic tumors. *Mod Pathol*. 2010, 23, 9 : 1261-8.
- [97] **Chang H.H., Lee H., Hu M.K. et coll.** Notch1 expression predicts an unfavorable prognosis and serves as a therapeutic target of patients with neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2010,16 ,17:4411-20.
- [98] **Hölzel M., Huang S., Koster J. et coll.** NF1 is a tumor suppressor in neuroblastoma that determines retinoic acid response and disease outcome. *Cell*. 2010, 142, 2: 218-29.
- [99] **Grau E., Martinez F., Orellana C. et coll.** Hypermethylation of apoptotic genes as independent prognostic factor in neuroblastoma disease. *Mol Carcinog*. 2011, 50, 3:153-62.

- [100] **Lin R.J., Lin Y.C., Chen J., et coll.** MicroRNA signature and expression of Dicer and Drosha can predict prognosis and delineate risk groups in neuroblastoma. *Cancer Res.* 2010, 70, 20:7841-50.
- [101] **Vermeulen J., De Preter K., Laureys G. et coll.** 59-gene prognostic signature substratifies high-risk neuroblastoma patients. *Lancet Oncol.* 2009, 10, 7: 541-2.
- [102] **Oberthuer A., Hero B., Berthold F.** Prognostic Impact of Gene Expression–Based Classification for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2010, 28, 21: 3506-3515.
- [103] **Vermeulen J., De Preter K., Naranjo A.,** Outcome Prediction of Children with Neuroblastoma using a Multigene Expression Signature, a Retrospective SIOOPEN/COG/GPOH Study. *Lancet Oncol,* 2009, 10, 7: 663–671.
- [104] **El-Sayed M., Ali A.M., Sayed H.A.** Treatment results and prognostic factors of pediatric neuroblastoma : a retrospective study. *Intern Arch of Med.* 2010,3:37.
- [105] **Mosse Y.P., Laudenslager M., Longo L, et coll.** Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature.* 2008, 455, 7215:930-935.
- [106] **Shojaei-Brosseau T., Chompret A., Abel A., et coll.** Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. *Pediatr Blood Cancer.* 2004, 42: 99-105.
- [107] **Trochet D., Bourdeaut F., Janoueix-Lerosey I., et coll.** Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet,* 2004, 74:761-764.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريض هدي 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 بشري في .

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 67

سنة: 2012

**العوامل الحسسية في أورام الخلايا البدائية العصبية:  
نتائج توزيع المعطيات النسيجية المرضية  
حسب العمر والمرحلة السريرية:  
بمعد 92 حالة**

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: وفاء اجديوي  
الزادة في: 31 يوليوز 1984

**لغفل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** أورام الخلايا البدائية العصبية - المعطيات النسيجية المرضية - العمر -  
المرحلة السريرية - العوامل الحسسية.

لجنة المشرفين واللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: زيتونة الحماني
مشرف	أستاذة في التشريح الدقيق السيدة: نادية الشراي
أعضاء	أستاذة في التشريح الدقيق السيدة: ليلى احميسن
	أستاذة في طب الأطفال السيدة: أمينة كيلي
	أستاذة في طب الأطفال السيد: محمد الأمين بوحفص
	أستاذ في جراحة الأطفال