

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

ANNEE: 2017

THESE N°: 388

NEPHROBLASTOME BILATERAL
EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE
ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUE DE RABAT

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Salma BENBEKHA

Née le 18 Février 1991 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Néphroblastome bilatéral – Chimiothérapie – Chirurgie –
Radiothérapie.

JURY

Mr. M. KHATTAB

Professeur d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique

PRESIDENT

Mme. M. KABABRI

Professeur d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique

RAPPORTEUR

Mme. A. KILI

Professeur d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique

Mr. M. KISRA

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

JUGES

Mme. N. LAMALMI

Professeur d'Anatomie Pathologique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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



ADMINISTRATION :

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

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

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAQUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**

Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOUI ALI*

Janvier 2000

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

Novembre 2000

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouada
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

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

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

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



(mise en disponibilité)

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

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

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

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

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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie



Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation



Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques



Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

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

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



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A mes deux parents

Je tiens en tout premier lieu à dédier cette thèse à mes chers parents, Naziha et Mustapha, uniques et irremplaçables, aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, le respect et l'amour que je vous porte.

Je tiens à vous remercier pour tout le soutien et le support que vous m'avez apporté durant toutes ces années fastidieuses, pour m'avoir permis de réaliser cet objectif et pour avoir toujours été un pilier pour moi durant toute la durée de mes études, malgré toutes les difficultés, et de continuer aujourd'hui encore à me soutenir pour mes projets à venir. Je veux vous remercier pour votre amour inconditionnel, vos attentions continues, pour toute l'aide que vous m'avez apportée, et surtout pour votre patience. C'est bien grâce à vous que je suis là aujourd'hui et que je sais et suis convaincue que la famille est la chose la plus importante dans la vie, et la santé bien sûr! J'espère pouvoir être à la hauteur de vos espérances et votre amour.

A ma très chère Kokota,

A celle qui a toujours tout partagé avec moi dans les meilleurs et pires moments, à ma moitié, ma confidente, ma magnifique sœur, je dédie particulièrement ce travail. Malgré la distance depuis des années, tu es la personne que j'ai toujours sentie près de moi. Je tiens à te remercier pour tout le soutien que tu m'as apporté durant toutes ces années, et pour ta confiance aveugle en moi. Je te dédie cette thèse en espérant un jour assister à la tienne. Sache que je serais toujours là pour toi et que c'est une immense fierté que de t'avoir. Ma vie n'existerait pas sans toi.

A mon très cher mari Karim

Je tiens également et tout particulièrement à remercier mon très cher mari, Karim, pour m'avoir soutenue toutes ces années et d'avoir fait preuve de patience également, malgré l'éloignement et la distance, dans ce parcours difficile. Tu as su m'apporter ton amour et tes encouragements en toutes circonstances et n'as jamais douté de moi ni de ma réussite. Dans les moments les plus difficiles tu m'as aidé à me relever et à persévérer, et c'est un cadeau bien trop cher à mes yeux que de pouvoir partager ma vie, et particulièrement ce moment avec toi. Je t'aime mon amour.

A mes grands parents

Je voudrais également faire une dédicace toute spéciale à mes deux grands-mères, qui tout au long de ces années n'ont pas cessé une seconde de croire en moi et de m'encourager par tous leurs moyens et de me porter leurs prières. J'ai aussi une pensée toute particulière pour mes deux défunts grands-pères, que je porte tous les jours dans mon cœur et qui resteront à jamais pour moi les principaux piliers dans la famille.

A ma chère tante Fatima

J'aimerais aussi dédier cette thèse à ma très chère tante Fatima, qui est également médecin et qui de par son succès est un exemple pour moi. La vie a fait que j'ai choisi une orientation similaire et j'espère être à la hauteur dans cette continuité.

A tous mes oncles, tantes et cousines

Je remercie aussi toute ma famille, tantes, oncles, cousins et cousines, particulièrement Rita, Narjis, Rania et Fatimzahara qui sont mes sœurs avec qui j'ai grandi et tout partagé, pour leur soutien, leurs encouragements et leur confiance.

A mes chers amis,

Fatimzahra Bennis et Sofia Benhammou, qui ont toujours été là pour moi, je tiens à leur porter une attention particulière et à les remercier.

A ma fidèle Dania, nous avons partagé beaucoup de choses en très peu de temps. J'ai fait la connaissance d'une sœur durant ces deux années d'internat, et pour cela je tiens à te remercier et à t'exprimer ma profonde estime.

Enfin, à mes chers confrères d'internat, et particulièrement mes plus proches amis que j'ai eu l'honneur et le bonheur de connaître à travers cette expérience, nous avons partagé bien des choses que nul ne pourrait imaginer. Je les remercie tous, non seulement pour leur soutien, mais aussi pour tout le travail que nous avons pu faire ensemble, et que l'on continue à faire. Ce fut toujours un grand plaisir de travailler avec eux même dans les pires circonstances. Certains sont devenus des frères et sœurs et je les remercie profondément pour tout.



Remerciements



A Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Khattab Mohamed

Professeur d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique

*L'honneur que vous nous accordez en présidant ce travail, n'a d'égal que
notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Veillez trouver ici, Monsieur, l'expression de notre haute estime et
notre grand respect.*

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame KABABRI Maria

Professeur d'Hématologie et d'Oncologie pédiatrique

En acceptant d'encadrer ce travail, vous nous avez fait un grand honneur, Vous nous avez toujours accueilli avec bienveillance et aidé à mener à bien cette thèse.

Veillez, Madame, accepter l'expression de notre dévouement, notre profond respect et notre reconnaissance.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame KILI Amina

Professeur d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail, nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable et votre aide précieuse.

Veillez croire en nos sentiments les plus respectueux,

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur KISRA Mounir

Professeur de Chirurgie Pédiatrique

*Nous avons l'honneur de vous compter parmi les membres du jury de
notre thèse.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profond respect et
nos vifs remerciements*

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame LAMALMI Najat

Professeur en Anatomie Pathologique

*Nous avons la chance de vous avoir parmi les membres
de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu
en toute simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Qu'il nous soit permis, chère maître, de vous exprimer
notre grande estime et notre profonde reconnaissance.*

LISTE DES ABREVIATIONS

SIOP	: Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
GFAOP	: Group Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique
NWTSG	: National Wilm's Tumor Study Group
COG	: Children Oncology Group
UKWTS	: United Kingdom Wilm's Tumor Study Group
HER	: Hôpital d'Enfants de Rabat
SHOP	: Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique.
SBW	: Syndrome de Beckwith- Wiedemann
SDD	: Syndrome de Denys- Drash
WAGR	: Tumeur de Wilms, Aniridie, anomalies Génito-urinaires et Retard mental
NBDPL	: Néphroblastomatose Diffuse Péri-Lobaire.
RNIL	: Restes Néphrogéniques Intra-Lobaires.
RNPL	: Restes Néphrogéniques Péri-Lobaires.
ATCD	: Antécédents.
ASP	: Abdomen Sans Préparation.
TDM	: Tomodensitométrie
TAP	: Thoraco-Abdomino-Pelvien.
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
PET Scann	: Tomographie par Emission de Protons

ACT D : Actinomycine D.

VCR : Vincristine.

ADR : Adriamycine

CARBO : Carboplatine.

VP16 : Etoposide.

DOX : Doxorubicine.

VAD : Vincristine-Actinomycine D-Doxorubicine

CCE : Cyclophosphamide, Carboplatine et Etoposide.

CDCV : Cyclophosphamide, Doxorubicine, Carboplatine, Etoposide.

NT : Néphrectomie Totale

NP : Néphrectomie Partielle

CC : Chirurgie Conservatrice

NSS : Nephron Sparing Surgery

Gy : Grays.

VBIH : Voies Biliaires Intra Hépatiques.

VBP : Voie Biliaire Principale.

VCI : Veine Cave Inférieure.

EMC : Elsevier Masson Consult.



Sommaire



Introduction	1
Rappels	4
A. Rappel anatomique	5
1. Morphologie externe	5
2. Morphologie interne.....	6
3. Rappports.....	6
3.1. Rappports antérieurs.....	6
3.2. Rappports postérieurs	7
3.3. Rappports internes.....	8
3.4. Rappports supérieurs	8
3.5. Rappports inférieurs	8
3.6. Rappports externes	8
4. Vaisseaux et Nerfs.....	9
4.1. Artère rénale.....	9
4.2. Veines rénale.....	9
4.3. Drainage lymphatique	10
4.4. Innervation	10
B. Rappel génétique	14
1. Formes familiales:	14
2. Formes sporadiques:	14
3. Anomalies associées :.....	14
3.1. Les anomalies associées	14
3.2. Les syndromes prédisposants.....	15
3.3. Les restes néphrogéniques	22
Matériel et méthodes	24
A. Matériel	25
1. Type d'étude	25
2. Critères d'inclusion	25
3. Critère d'exclusion	25
B. Méthode.....	27

1. Méthodologie du recueil des données	27
2. Fiche d'exploitation.....	29
Résultats	34
A. Données épidémiologiques	35
1. Incidence	35
2. Age	36
3. Sexe	37
4. Niveau social.....	38
B. Etude clinique	38
1. Antécédents.....	38
2. Délai de consultation	39
3. Symptomatologie révélatrice	39
4. Syndromes associés.....	40
5. Examen clinique.....	42
C. Etude paraclinique	43
1. Echographie abdominale	43
2. TDM Abdominale	45
3. Imagerie par résonance magnétique	50
4. Radiographie pulmonaire.....	50
5. TDM thoracique	51
6. Bilan biologique.....	53
D. Prise en charge thérapeutique.....	53
1. Chimiothérapie préopératoire	53
a. Protocoles de chimiothérapie.....	53
b. Toxicité de la chimiothérapie préopératoire	55
c. Evolution tumorale après la chimiothérapie néoadjuvante.....	57
2. Chirurgie	58
3. Etude anatomo-pathologique	60
4. Chimiothérapie postopératoire.....	63
4.1. Protocoles de chimiothérapie.....	63

4.2.	Toxicité de la chimiothérapie postopératoire.....	66
4.3.	Evolution tumorale radiologique après chimiothérapie postopératoire	67
5.	Radiothérapie	68
A.	Evolution	69
Discussion	72
A.	Etiopathogenie	73
B.	Epidémiologie.....	73
1.	Néphroblastome et néphroblastome bilatéral.....	73
2.	Néphroblastomatose	75
C.	Clinique	79
1.	Délai de consultation	79
2.	Motifs de consultation	79
2.1.	Masse abdominale :	79
2.2.	Hématurie:	80
2.3.	Signes digestifs :	80
2.4.	Syndrome abdominal aigu:	80
2.5.	Hypertension artérielle :	81
2.6.	Autres motifs de consultation:	81
3.	Examen clinique:	83
1.1.	Abdomen:	83
1.2.	Examen général:	84
D.	Bilan radiologique	85
1.	Diagnostic positif	85
1.1.	L'échographie abdominale:	85
1.2.	La radiographie de l'abdomen sans préparation : ASP	88
1.3.	La TDM abdominale	88
1.4.	L'imagerie par résonance magnétique : IRM abdominale	90
2.	Bilan d'extension.....	92
2.1.	Bilan locorégional :	93
a.	Echographie abdominale:	93

b.	TDM abdominale :	94
c.	IRM abdominale :	94
2.2.	Bilan général :	95
a.	Radiographie pulmonaire :	95
b.	TDM thoracique :	96
c.	scintigraphie osseuse :	98
d.	TDM / IRM cérébrale :	98
e.	Angiographie :	98
2.3.	Nouvelles techniques d'imagerie	98
a.	Tomographie par émissions de positrons, couplée à la tomodensitométrie (Pet Scanner) :	98
b.	IRM de diffusion :	99
E.	Bilan biologique	100
F.	Anatomie pathologique	101
1.	Néphroblastome	101
1.1.	Macroscopie	101
a.	Description de la tumeur	101
b.	Macroscopie après chimiothérapie :	102
c.	Classification par stades: Critères selon SIOP 2001 et NWTS :	104
1.2.	Microscopie	106
a.	Composante histologique	106
b.	degré de malignité et classification histologique du néphroblastome SIOP 2001.	107
c.	Remaniements post-chimiothérapeutiques	111
d.	Anaplasie:	112
1.3.	Extension	113
a.	Extension locorégionale :	113
b.	Extension à distance :	114
2.	Restes néphrogéniques	115
2.1.	Les restes néphrogéniques périlobaires	116

2.2.	Néphroblastomatose diffuse péri-lobaire.....	117
2.3.	Développement d'une tumeur de Wilms dans un reste néphrogénique périblobaire.....	117
2.4.	Les restes néphrogéniques intralobaires.....	118
G.	Prise en charge thérapeutique	120
1.	Moyens thérapeutiques	120
1.1.	Chimiothérapie.....	120
a.	Généralités et principes généraux	120
b.	Médicaments actifs.....	122
c.	Modification des doses et effets secondaires.....	123
1.2.	Chirurgie	127
a.	Néphrectomie totale élargie	127
b.	Chirurgie conservatrice : néphrectomie partielle bilatérale	133
c.	Néphrectomie totale bilatérale et transplantation rénale	143
d.	Après la néphrectomie.....	144
e.	Recommandations chirurgicales dans les néphroblastomes bilatéraux	144
f.	Extension de la tumeur dans la veine rénale ou la veine cave	149
g.	Traitement chirurgical des métastases	150
h.	Traitement chirurgical des récurrences	151
i.	Complications chirurgicales	152
1.3.	Radiothérapie	153
a.	Indications de la radiothérapie.....	154
b.	Champs d'irradiation (Volumes cibles), doses et fractionnement	156
c.	Organes à risque.....	163
d.	Effets secondaires.....	165
2.	Essais thérapeutiques nationaux et internationaux sur la Tumeur de Wilm.....	167
2.1.	Expérience de la société internationale de l'oncologie pédiatrique SIOP	168
2.2.	Expérience du National Wilms Study Group NWTSG	169
2.3.	Expérience du United Kingdom Wilms Tumor Studies UKWTS	170
2.4.	Expérience du Children Oncology Group	172

2.5.	Expérience du Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique GFAOP	173
3.	Stratégie thérapeutique des néphroblastomes bilatéraux.....	174
3.1.	Chimiothérapie préopératoire	175
a.	Protocole SIOP 2001	175
b.	Protocole GFA 2005.....	179
c.	Surveillance sous chimiothérapie.....	179
3.2.	Chirurgie	181
3.3.	Chimiothérapie postopératoire	184
a.	Protocole SIOP 2001	184
b.	Protocole GFA 2005.....	188
4.	Surveillance.....	191
5.	Rechutes.....	192
H.	Pronostic	195
1.	Néphroblastomes bilatéraux au diagnostic	195
2.	Néphroblastomes bilatéraux d'apparition successive.....	197
	Conclusion	199
	Résumés	202
	Références	206



Introduction



Appelé également tumeur de Wilms, le néphroblastome est la tumeur du rein la plus fréquente de l'enfant (90%) et représente environ 5 % de l'ensemble des cancers de l'enfant. Il s'agit d'une tumeur maligne quasi spécifique de l'enfant développée aux dépens du tissu rénal embryonnaire.

Elle survient dans une tranche d'âge entre 1 et 5ans sans prédominance entre les deux sexes. En Europe, elle représente 8 % des tumeurs malignes pédiatriques et son incidence est de 1/10.000 naissances.

Au Maroc, nous ne disposons pas de statistiques précises mais il est noté une nette augmentation de son incidence due très probablement au progrès des techniques d'imagerie et une meilleure formation des médecins en matière de cancérologie pédiatrique.

Les deux reins peuvent être atteints, le gauche plus souvent que le droit, et dans 5 % des cas, la tumeur est bilatérale.

Dans 90% des cas, le néphroblastome est sporadique, c'est-à-dire ni familial, ni survenant dans un contexte de malformation ou de syndrome de prédisposition. Les patients atteints présentent néanmoins des anomalies génétiques du tissu tumoral (et non constitutionnelles). Par ailleurs, le néphroblastome peut être associé à des syndromes poly-malformatifs dans 10% des cas : malformations génito-urinaires, aniridie, héli hypertrophie corporelle et autres.

Certains syndromes y sont également fréquemment associés : syndrome de WAGR, syndrome de DENYS-Drash ou encore le syndrome de Wiedemann-Beckwith.

Le néphroblastome est une tumeur rapidement progressive, mais grâce à d'importants progrès thérapeutiques, à une prise en charge spécialisée et multidisciplinaire, le taux de guérison est en moyenne de 90%.

Le traitement associe chimiothérapie préopératoire, chirurgie, chimiothérapie postopératoire, et si nécessaire une radiothérapie.

Cependant, dans les formes bilatérales, l'approche thérapeutique est beaucoup plus contraignante. Il est nécessaire, d'une part, de préserver un maximum le parenchyme rénal afin de prévenir l'évolution vers l'insuffisance rénale ; néanmoins une résection complète est requise pour optimiser les chances d'éradication de la tumeur.

Notre travail consiste ainsi en une étude rétrospective concernant 10 enfants, suivis au service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) et au service de chirurgie viscérale pédiatrique A à l'Hôpital d'Enfants de Rabat.

Le but de cette étude est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des enfants suivis pour néphroblastome bilatéral au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Rabat sur une durée de dix ans.

Ainsi, dans la première partie de ce travail nous proposons un rappel embryologique et anatomique du rein, dans la deuxième partie, l'étude de notre série, notamment la méthodologie suivie de l'exploitation des dossiers et la présentation des résultats obtenus, enfin, la troisième partie sera consacrée à la discussion de nos résultats par rapport aux données de la littérature.



Rappels



A. Rappel anatomique

1. Morphologie externe

Les deux reins sont situés dans la partie haute et latérale de l'espace rétro-péritonéal. Leur forme est comparable à celle d'un haricot à deux faces lisses, antérieure et postérieure et à deux bords l'un externe convexe et l'autre interne concave. Ils ont deux extrémités, l'une supérieure et l'autre inférieure. Les deux reins sont appliqués sur la paroi abdominale postérieure.

Chaque rein est orienté obliquement en bas et latéralement, des deux côtés le rein est situé dans la loge rénale qui est une loge cellulo-adipeuse limitée par le fascia péri-rénal qui comprend deux feuilletts pré-rénal et rétro-rénal et elle renferme la graisse péri-rénale qui sépare le rein de parois de la loge. La loge est entourée par la graisse para-rénale (fascia de Gérota).

Normalement, le rein a un aspect polylobé chez l'enfant, dit foetal et qui tend à disparaître avec l'âge pour devenir lisse chez l'adulte. Le poids du rein varie avec l'âge de l'enfant : il pèse de 5 à 10 g à la naissance, 60 g à 5 ans, 70 g à 10 ans, pour peser à l'âge adulte 110 à 160g.

De même, ses dimensions, surtout la hauteur, varie aussi avec l'âge et la taille de l'enfant.

Tableau 1 : longueur normale des reins en fonction de la taille de l'enfant d'après Konus et al. [5]

Taille de l'enfant (cm)	Rein droit (mm)	Rein gauche (mm)
60	50	50
80	60	65
100	70	75
120	78	80
140	85	90

2. Morphologie interne

Les reins sont constitués d'un parenchyme qui entoure le sinus rénal. Le parenchyme rénal est recouvert d'une capsule fibreuse, solide, peu extensible, qui lui adhère faiblement.

Le parenchyme rénal est constitué d'une médulla rénale centrale et d'un cortex rénal périphérique.

La médulla rénale est centrale, représentée par l'ensemble des pyramides de Malpighi au nombre de 8 à 10, qui s'ouvrent dans le sinus par des papilles. Ces pyramides sont distinctes les unes des autres par des colonnes de Bertin.

Le cortex rénal est périphérique, il entoure les pyramides de Malpighi et constitué d'une portion contournée et d'une portion radiée. La portion contournée, superficielle, est au contact de la capsule contenant les corpuscules rénaux (ou corpuscules de Malpighi). La portion radiée, au contact de la base des pyramides rénales, est constituée des pyramides corticales (ou pyramides de Ferrein).

Chaque pyramide rénale, avec la zone de cortex rénal qui l'entoure et la prolonge jusqu'à la capsule du rein, forme un lobule rénal ; raison pour laquelle, il existe une lobulation des reins chez l'enfant, qui disparaît chez l'adulte.

3. Rapports

3.1. Rapports antérieurs

***Le rein droit** est en rapport :

- A sa partie supérieure avec la face inférieure du foie par l'intermédiaire du péritoine pariétal postérieur.

- Plus bas avec le 2ème segment du duodénum et avec la racine du méso cœlon transverse.

- Avec l'angle colique droit à sa partie inférieure.

***Le rein gauche** est en rapport :

- En haut avec la queue du pancréas qui croise la partie supérieure du rein gauche dont elle est séparée par l'accolement du mésogastre postérieur.

- Plus en dehors, la face interne de la rate est séparée de la face antérieure du rein par le péritoine pariétal postérieur (PPP).

- Plus en avant, l'extrémité gauche de l'arrière cavité des épiploons sépare la face antérieure du rein, de la grande courbure gastrique, de l'épiploon gastro-splénique, et de la partie gauche du ligament gastro-colique.

- La partie inférieure du rein répond en avant à l'angle colique gauche au méso cœlon gauche.

3.2. Rapports postérieurs

La face postérieure des deux reins est en rapport avec la fosse lombaire par l'intermédiaire du fascia transversalis.

Les seuls éléments anatomiques sont les nerfs et les éléments vasculaires et sympathiques dépendant du rachis.

Le rein gauche est un peu plus haut que le rein droit. Ses rapports avec la portion thoracique de la fosse lombaire sont plus importants.

- Cette portion thoracique est essentiellement représentée par la 11ème et la 12^{ème} côtes, le ligament lombo-costal de Henlé et le diaphragme.
- La portion abdominale de la fosse lombaire est constituée de dedans en

dehors par le psoas et par le carré des lombes, le muscle transverse, les muscles petit oblique et petit dentelé postérieur et inférieur. Enfin, les muscles grand oblique et grand dorsal qui limitent avec la crête iliaque au-dessous du rein, le triangle lombaire inférieur de Jean-Louis Petit.

Cette face postérieure correspond à la voie classique d'abord chirurgicale du rein chez l'adulte.

3.3. Rapports internes

Ils sont représentés essentiellement par les gros vaisseaux et le psoas, la veine cave inférieure à droite et l'aorte à gauche. Le pédicule est en rapport direct avec le hile rénal. A la partie inférieure, il existe un rapport direct avec l'origine de l'uretère lombaire.

3.4. Rapports supérieurs

A droite comme à gauche, la glande surrénale coiffe le rein dont elle reste distante, séparée du rein par le ligament inter-surrénalo-rénal.

3.5. Rapports inférieurs

La loge rénale étant ouverte en bas, les reins sont en rapport lointains avec la crête iliaque.

3.6. Rapports externes

Le diaphragme et la ligne de réflexion du PPP constituent les seuls rapports externes.

4. Vaisseaux et Nerfs

C'est une vascularisation de type terminal (aucune anastomose entre les branches de division), assurée par les artères rénales à droite et à gauche, qui vascularisent aussi la partie initiale de l'uretère et une partie de la surrénale. Au sein du pédicule, l'artère rénale est l'élément le plus postérieur et la veine rénale est antérieure

4.1. Artère rénale

**Origine* : Bord latéral de l'aorte au niveau de L1-L2.

**Trajet* : Oblique latéralement en bas et en arrière vers le pédicule rénal. L'artère rénale droite plus longue que la gauche contourne en arrière la VCI.

**Terminaison* : Elle se divise en deux branches (avant d'atteindre le hile), une antérieure (pré-pyélique) et une postérieure (rétro-pyélique). Ces branches pénètrent entre les pyramides de Malpighi (branches pyramidales ou interlobaires) pour se terminer à leurs bases en constituant une corbeille vasculaire «les artères arquées» d'où partent perpendiculairement les artères radiées.

**Collatérales* :

Artère surrénalienne inférieure.

Artères pyélo-urétériques.

Artère capsulo-adipeuse (vascularise la graisse péri-rénale).

4.2. Veines rénale

Les veines lobaires, satellites des artères homonymes, se réunissent dans le sinus pour former les deux branches antérieure et postérieure, qui se réunissent à leur tour, pour former la veine rénale et ramener ainsi le sang à la VCI.

Contrairement aux artères, les veines sont largement anastomosées, aussi bien entre elles qu'avec le système Azygos.

4.3. Drainage lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques forment trois plexus : le premier au sein même du rein, le deuxième sous la capsule fibreuse et le troisième dans la graisse péri-rénale. Ils suivent, dans le parenchyme rénal, les vaisseaux sanguins.

* Le rein droit : Chaîne ganglionnaire inter-aorto-cave.

* Le rein gauche : Chaîne ganglionnaire latéro-aortique gauche.

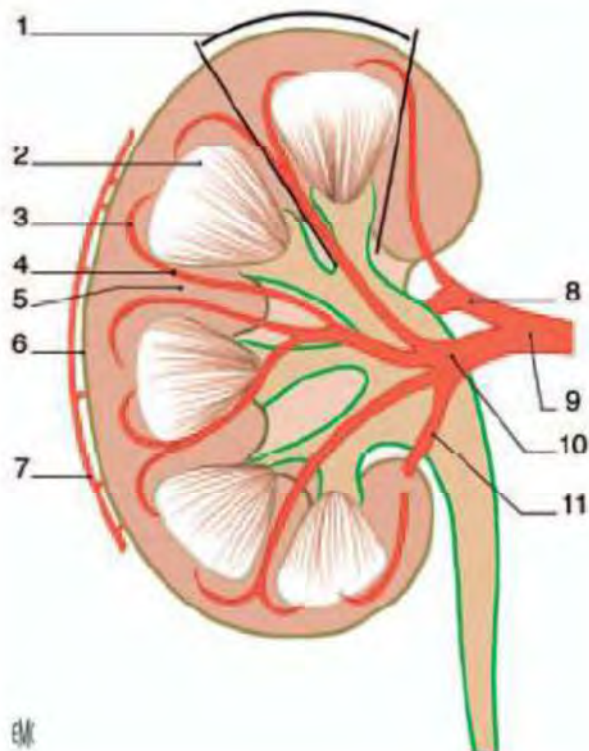
4.4. Innervation

Les rameaux nerveux proviennent du plexus solaire et se répartissent en deux plans : antérieur et postérieur.

Les ganglions cœliaques, mésentériques supérieurs, aortico-rénaux (destinés au plan antérieur) et les nerfs petit et grand splanchniques (destinés au plan postérieur). Tous ces nerfs forment un plexus rénal péri-artériel qui peut présenter de petits ganglions rénaux, l'un d'eux étant à peu près constant, le ganglion aortico-rénal.

Le réseau nerveux autonome pénètre dans le parenchyme rénal en longeant les axes vasculaires et la voie excrétrice supérieure, et se distribue également dans la capsule rénale.

Dans le parenchyme, il est essentiellement péri-vasculaire, et forme de riches plexus autour de l'artère inter-lobulaire et des artères afférentes, dont il va contrôler la vasoconstriction.



1. Lobule rénal
2. Pyramide rénale
3. Artère arquée
4. Artère inter lobaire
5. Colonne rénale
6. Capsule rénale
7. Cercle artériel exo rénal
8. Artère rétropyélique;
9. Artère rénale
10. Artère pré-pyélique
11. Artère segmentaire inférieure.

Schéma 3 : Morphologie interne du rein droit.

Référence : N. Henry, P. Sèbe. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC

Néphrologie, 18-001-C-10, 2008.

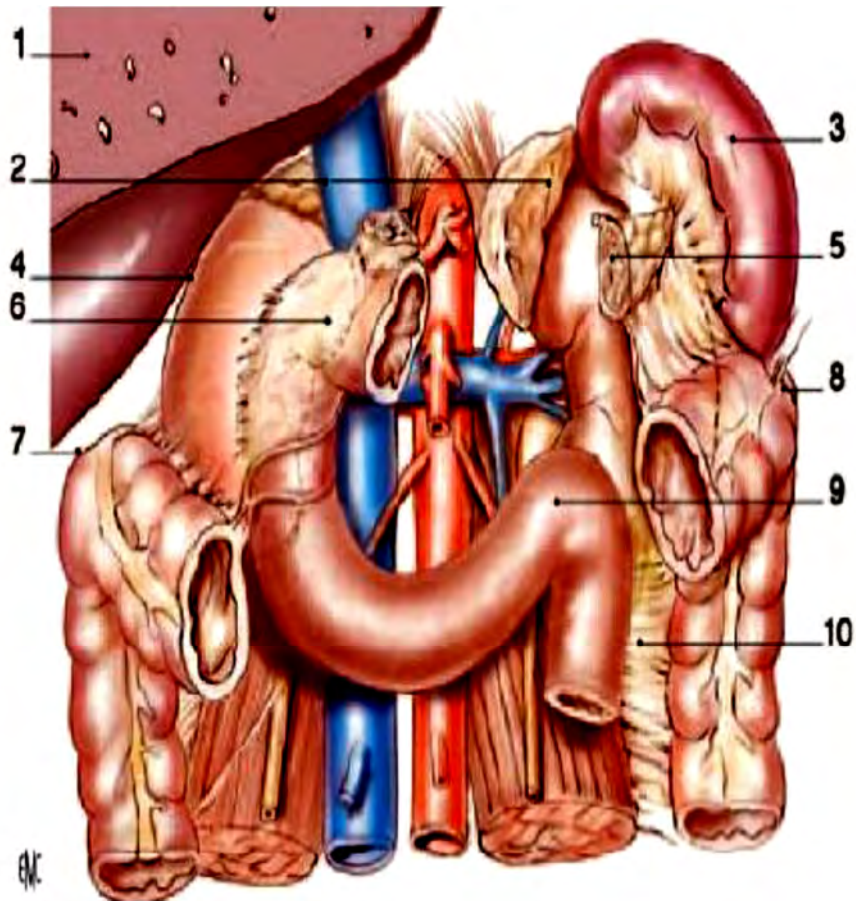


Schéma 4 : Rapports avec les viscères rétro et intra-péritonéaux (vue de face).

- 1. Foie (sectionné) ; 2. Glande surrénale ;
- 3. Rate ; 4. Récessus hépatorénal ;
- 5. Queue du pancréas sectionnée ; 6. 2ème duodénum ;
- 7. Angle colique droit; 8. Angle colique gauche ;
- 9. Angle duodéno-jéjunal ; 10. Méso côlon descendant

Référence: N. Henry, P. Sèbe. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC

Néphrologie, 18-001-C-10, 2008.

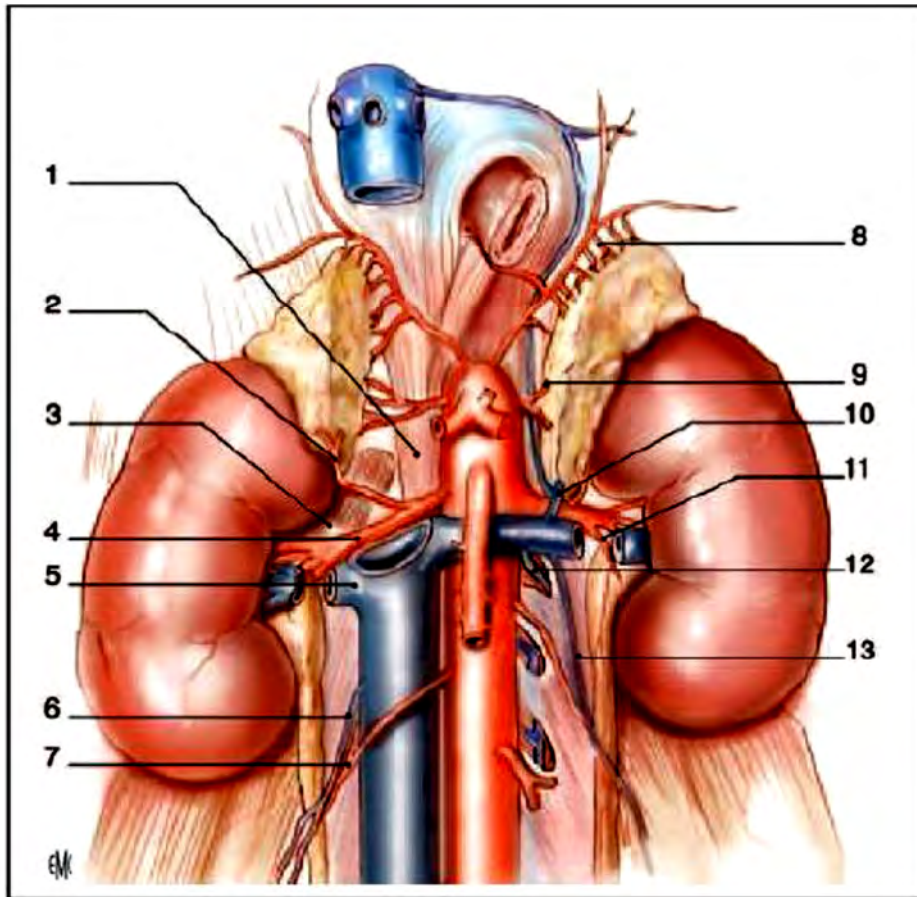


Schéma 5 : Vascularisation rénale (vue de face).

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 1. Pilier droit du diaphragme ; | 2. Artère surrénale inférieure droite ; |
| 3. Muscle grand psoas ; | 4. Artère rénale droite ; |
| 5. Veine rénale droite ; | 6. Veine gonadique droite ; |
| 7. Artère gonadique droite ; | 8. Artère surrénale supérieure gauche |
| 9. Artère surrénale moyenne gauche; | 10. Veine surrénale inférieure gauche; |
| 11. Rameau urétéral ; | 12. Arc réno-azygo-lombaire ; |
| 13. Veine gonadique gauche. | |

Référence : N. Henry, P. Sèbe. Anatomie des reins et de la voie excrétrice supérieure. EMC

Néphrologie, 18-001-C-10, 2008.

B. Rappel génétique

1. Formes familiales: [22,23]

Les néphroblastomes familiaux sont très rares (moins de 1% des cas). Des gènes de prédisposition familiale au néphroblastome, FWT1 (17q12-q21) et FWT2 (19q13.4), ont été mis en évidence.

2. Formes sporadiques: [24]

Le néphroblastome est, dans plus de 90% des cas, sporadique. Les études cytogénétiques ont permis d'identifier plusieurs régions impliquées dans sa genèse (par perte d'allèles), dont essentiellement : 11p13 (gène WT1, gène jouant un rôle important dans le développement des reins et des gonades), 11p15.5 (WT2), 16q22-q23, 1p, 1q, 17p13.

Des études génétiques récentes ont également permis d'élucider le rôle de la bêta-caténine dans le néphroblastome, protéine appartenant à la voie de signalisation. Des mutations de gain de fonction ont été démontrées dans 10% des néphroblastomes sporadiques. De même, les mutations et les délétions du gène WT1 sont moins fréquentes dans les cas de néphroblastomes sporadiques [1,26].

3. Anomalies associées : [1,25,26]

Elles peuvent être isolées ou s'intégrer dans un syndrome prédisposant la survenue du néphroblastome.

3.1. Les anomalies associées

Les anomalies isolées sont essentiellement génito-urinaires donnant lieu à une duplication des voies urinaires, un rein en fer à cheval, un hypospadias ou une cryptorchidie. L'hémi-hypertrophie corporelle et l'anidrie sont moins fréquemment associées, avec un risque de survenue de néphroblastome de 6%.

3.2. Les syndromes prédisposants

Les principaux syndromes prédisposants au néphroblastome sont associés à des anomalies génétiques intéressant les régions 11p13 ou 11p15. Environ 2% des néphroblastomes s'inscrivent dans ce cadre. [25]

Des études antérieures ont démontré que le risque de survenue de néphroblastome est augmenté dans au moins trois groupes de malformations congénitales associées à des loci chromosomiques distincts. Bien que le pourcentage de survenue de néphroblastome associé à ces malformations ne représente pas plus de 10%, ces tumeurs syndromiques ont fourni un aperçu important de la biologie dans ce néoplasme. [1,26]

Parmi les différents syndromes malformatifs associés, on distingue :

➤ Le syndrome de WAGR

Il est caractérisé par un néphroblastome, anidrie, anomalies génitales et un retard mental.



Le risque de survenue de néphroblastome chez ces patients est d'environ 33%. Les patients atteints d'un syndrome WAGR portent une délétion de la région du chromosome 11p13, région impliquant le premier gène WT associé, WT1. La suppression de WT1 dans le syndrome de WAGR représente un premier facteur de développement de la tumeur ; mais ce dernier est souvent en corrélation avec l'apparition de la mutation dans le second allèle WT1 [1,26].

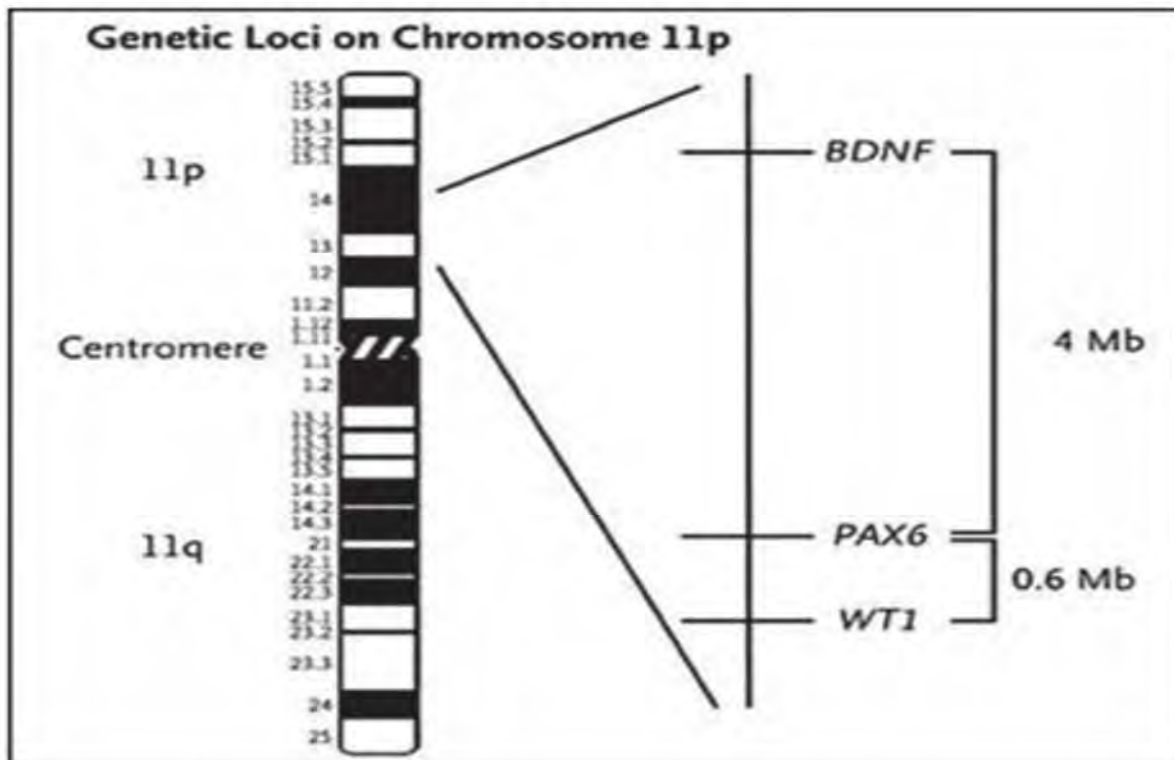


Figure 1 : Les gènes contenus dans les loci du chromosome 11p chez les patients atteints de syndrome de WAGR dont les délétions résultent d'une haplo-insuffisance des gènes WT1 et PAX6. Le BDNF est situé à environ 4 Mb de la région télomérique du PAX6.

- **Délétion constitutionnelle de la bande 13 du bras court d'un des chromosomes 11 :11p13**

La délétion 11p13 emportant les gènes ; PAX6 : gène du développement oculaire (Ton et al., 1991) et WT1 : gène suppresseur de la tumeur (Call et al, 1990; Gessler et al, 1990). Par conséquent, WAGR est défini comme un syndrome des gènes contigus, le phénotype est attribué à la perte de différents gènes physiquement contigus sur la région chromosomique délétère : la distance entre WT1 et PAX6 est de 600Kb.

Le gène PAX6 code pour un régulateur de transcription impliqué dans le processus de formation du globe oculaire. Ainsi, une haplo-insuffisance (perte de fonction d'un seul allèle) de gènes contigus incluant le PAX6 par délétion (dans le syndrome de WAGR) ou par mutation dans les formes isolées est responsable de l'aniridie.

Le gène WT1, en plus d'être un gène suppresseur de la tumeur, il a un profil d'expression spécifique dans la différenciation métanéphrique des cellules souches et fonctionne comme un facteur de transcription essentiel au développement rénal et gonadique normal.

Une délétion hétérozygote est responsable du néphroblastome (ou tumeur de wilms) et des anomalies génito-urinaires. Une haplo-insuffisance peut être la cause dans de très rares cas.

- **Délétion de la bande 14 du bras court du chromosome 11 :11p14.1 (28,29,30)**

Comportant le gène BDNF (brain derived neutrophic factor) qui est une protéine homodimérique de 27 kDa situé à 4 Mo du gène PAX6. Une haplo-insuffisance

est associée à l'élaboration de l'obésité infantile et réduit la sensibilité à la douleur chez plus de 50% des sujets atteints de syndrome de WAGR, d'où son rôle dans l'homéostasie de l'énergie humaine et de la nociception (Han et al. 2008). De plus, le BDNF est défini comme un important régulateur du développement du système nerveux central et de la plasticité synaptique et un facteur de modulation pour les déficiences les plus graves dans le comportement adaptative et le fonctionnement cognitif, par conséquent sera responsable des troubles cognitifs plus sévères chez les sujet atteints de syndrome de WAGR.

Le pic de survenue de la tumeur est de 22 mois dans le syndrome de WAGR. Les formes bilatérales et les restes néphrogéniques intralobaires sont fréquents exposant ainsi à un risque de transformation maligne plus élevée (15 et 80 % des cas). [27,28]

➤ Le syndrome de Denys-Drash (DDS)

Il se caractérise par une dysgénésie gonadique et une néphropathie à la naissance à type de glomérulosclérose conduisant à une insuffisance rénale. Il a été démontré chez ces patients des mutations ponctuelles du gène WT1. Cependant, l'inactivation bi-allélique du WT1 est nécessaire pour le développement d'un néphroblastome, dont le risque de survenue dans ce syndrome est d'environ 90% [1,26].

Ce gène possède dix exons, les exons 1 à 6 codent pour une région riche en proline et en glutamine impliquées dans la régulation de la transcription de certains gènes ; les quatre derniers exons codent pour quatre domaines en doigt de zinc, caractéristiques de motifs d'une classe de facteurs de transcription fixant l'ADN.

La plupart des mutations sont des mutations faux sens au niveau de l'exon 9 qui code pour le doigt de zinc 3 et au niveau de l'exon 8 qui code pour le doigt de zinc 2. Ainsi, elles affectent des acides aminés impliqués dans la chélation du zinc et dans l'interaction de la protéine WT1 avec l'ADN.

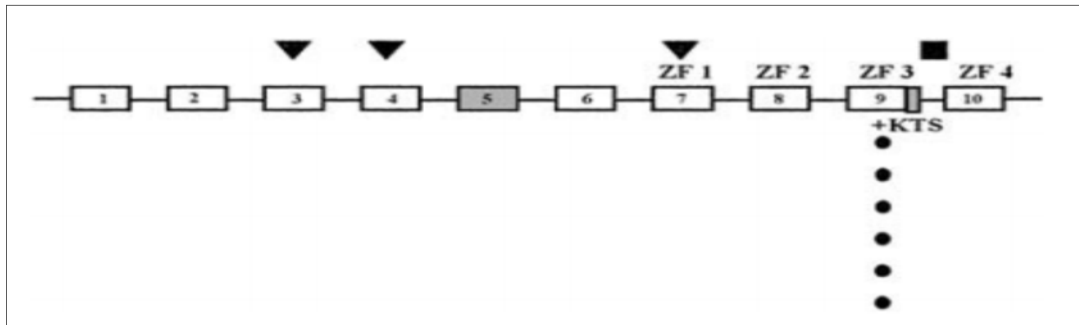


Figure 2 : Le gène WT1 de 10 exons contenant alternativement 2 régions épissées: l'exon 5 et la fin de 9. Les acides aminés codés par les exons 7 à 10 sont des régions à doigts de zinc (ZF) impliqués dans la liaison à l'ADN.

- Patients avec une insuffisance rénale terminale, une tumeur de Wilms, ou une néphrectomie bilatérale et pseudohermaphrodisme XY.
- ▼ Patients XX atteints de tumeur de Wilms isolée ou XY avec un pseudohermaphrodisme sans insuffisance rénale terminale.
- Syndrome de Frasier: insuffisance rénale terminale et pseudohermaphrodisme XY.

L'âge moyen au diagnostic du néphroblastome dans le SDD est de 18 mois. La tumeur est souvent bilatérale et les restes néphrogéniques intralobaires sont quasi constants.

➤ Le syndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)

Il est caractérisé, lui, par une organomégalie, macroglossie, hémihypertrophie et omphalocèle.

Beckwith-Wiedemann syndrome



Microcephaly



Macroglossia



Umbilical hernia

La plupart des cas sont sporadiques mais des formes familiales sont observées dans environ 15% des cas, en dominance autosomique, préférentiellement d'origine maternelle.

Les anomalies en cause peuvent être **chromosomiques**, impliquant le chromosome 11p (duplication, délétion, translocation, inversion), **géniques** (altération de structure d'un gène) ou **épigénétiques** (modification fonctionnelle d'un gène sans altération de sa structure). Parmi ces dernières, ce sont surtout les anomalies de la méthylation différentielle de l'ADN qui interviennent. Elles sont mises en jeu lors des phénomènes d'empreinte parentale, la méthylation d'un gène le rendant inactif et la déméthylation le rendant actif.

Le locus du gène responsable de ce syndrome ou WT2 est sur la région chromosomique 11p15.5. Contrairement au syndrome de WAGR ou de Denys-Drash, la base génétique de BWS est considérablement plus hétérogène, les anomalies étant parfois réparties de façon inégale, et aucune région génétique n'est impliquée dans tous les cas, ce qui conditionne en partie l'expression phénotypique du syndrome [26].

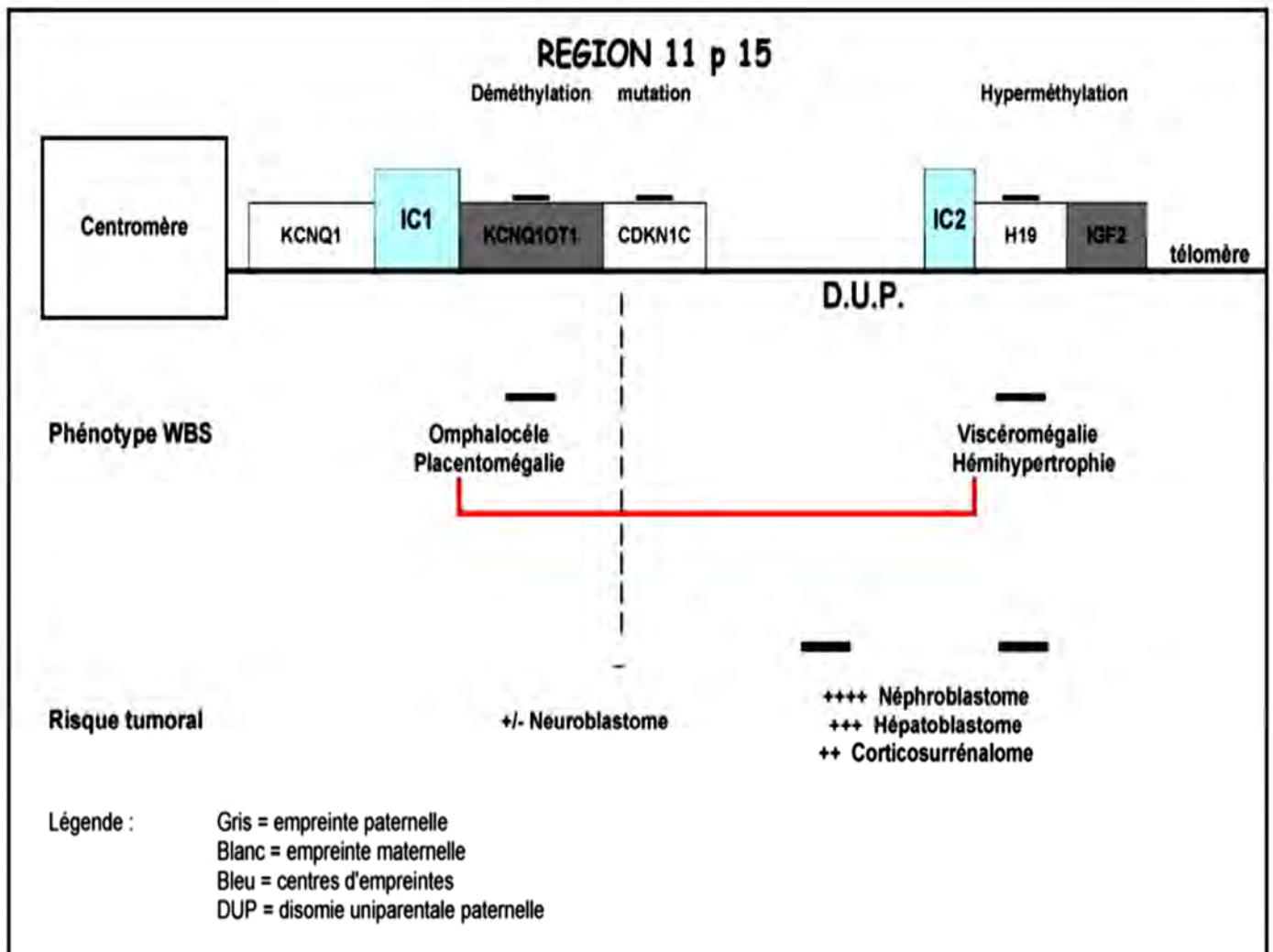


Figure 3 [26] : SBW, corrélations phénotype-génotype et le risque tumoral

L'omphalocèle associée à une macrosomie correspondent le plus souvent à une anomalie de la région centromérique intéressant le gène KCNQ1OT1.

La disomie uniparentale paternelle et/ou l'hyperméthylation de H19 sont fréquemment associées à une hémihypertrophie, des hypoglycémies et une viscéromégalie, la néphromégalie étant constante dans l'hyperméthylation isolée du gène H19.

Ce sont ces deux derniers génotypes qui sont plus particulièrement exposés au risque de développement tumoral.

L'incidence est d'environ 1/14 000 naissances. Le risque de survenue d'une tumeur embryonnaire est de 7,5 % dont le néphroblastome dans 60 % de ces cas ; des restes néphrogéniques périlobaires sont associés dans la majorité des cas, mais on observe également des formes diffuses [29,30,31].

➤ Autres

Très rarement, des néphroblastomes ont été décrits dans le cadre d'un syndrome «tumeur de la mâchoire-hyperparathyroïdie» familial, d'une neurofibromatose de type 1 (NF1), d'un syndrome de Bloom, d'un syndrome de Li- Fraumeni, ou d'un syndrome de Simpson-Golabi-Behmel.

3.3. Les restes néphrogéniques

Deux grandes études ont été menées, analysant restes néphrogéniques et tumeur de Wilms associée. Park et al ont étudié 19 cas de tumeur de Wilms qui contenaient des foyers de restes néphrogéniques et ont trouvé une mutation de WT1 dans deux cas [32]. Une mutation a été trouvée à la fois dans le reste néphrogénique intralobaire et la tumeur de Wilms adjacente, mais pas dans le rein normal chez un enfant de 11 mois. Le second cas de mutation de WT1 a été identifié dans la tumeur de Wilms et les restes néphrogéniques périlobaires adjacents, chez un patient porteur d'un syndrome de Wiedemann-Beckwith.

Les auteurs de la deuxième étude [33] ont recherché une perte d'hétérozygotie dans les tumeurs de Wilms et les restes adjacents. Parmi les 12 patients ayant une tumeur de Wilms avec RNPL seulement une tumeur présentait une perte d'hétérozygotie mais aucun RNPL. Parmi les 14 patients

ayant des RNIL, 2 ont une perte d'hétérozygotie 11p13, et 3 une perte d'hétérozygotie 11p15, à la fois dans la tumeur et dans les reste néphrogéniques.

Ces études suggèrent qu'au moins quelques RNIL dérivent de clones issus d'une cellule souche rénale précoce. L'inactivation de WT1 serait un événement génétique précoce qui pourrait conduire à la formation de RNIL. Des événements additionnels conduiraient à la formation d'une tumeur de Wilms.

Les RNPL seraient, eux, différents et ne semblent pas influencer autant la survenue d'une tumeur de Wilms que les RNIL. L'absence de cas avec perte d'hétérozygotie observé dans les RNPL (0/12) contrairement à ceux observés dans les RNIL (5/14) le confirme. Il a été proposé que les RNPL puissent survenir après la perte d'une empreinte parentale plutôt qu'une perte d'hétérozygotie de la région 11p [34].



Matériel et méthodes



A. Matériel

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur des enfants suivis au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de Rabat pendant une durée de 10 ans, de Janvier 2006 à Décembre 2015.

2. Critères d'inclusion

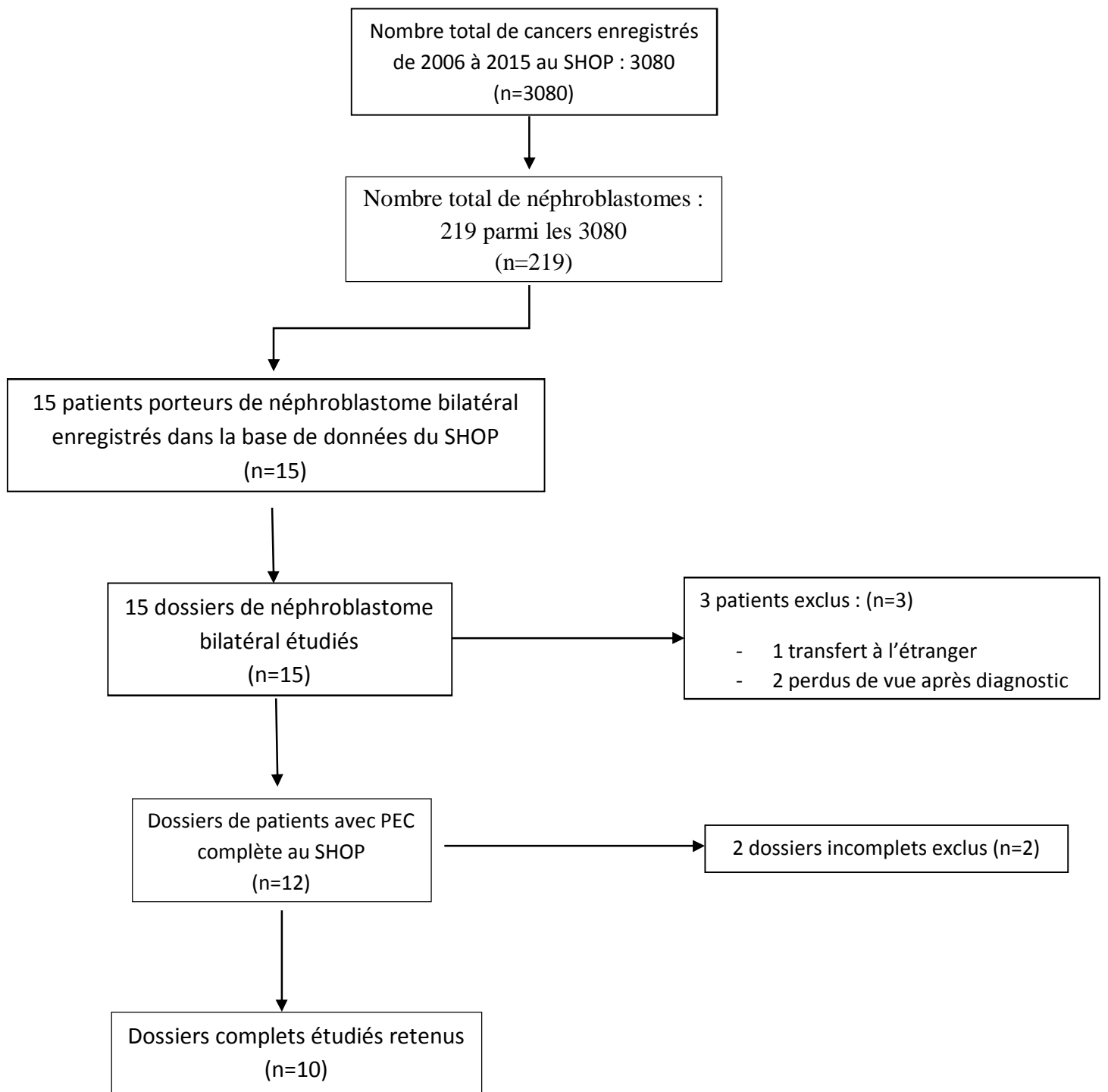
Tous les patients suivis au service d'hématologie et oncologie pédiatrique à l'HER ainsi qu'au service de chirurgie pédiatrique A pour néphroblastome bilatéral, soit 15 patients au total sur une durée de 10 ans.

Sur les 15 dossiers récoltés, seuls 10 ont été retenus pour l'étude.

3. Critère d'exclusion

- Patients ayant une tumeur rénale autres qu'un néphroblastome
- Patients ayant un néphroblastome unilatéral
- Patients dont les dossiers sont incomplets
- Patients n'ayant pas poursuivi une prise en charge complète au service d'hémo-oncologie pédiatrique de l'HER.

Ainsi sur les 15 patients diagnostiqués pour néphroblastome bilatéral, 2 avaient des dossiers incomplets, 1 patient a été transféré à l'étranger pour poursuite de sa PEC après la première cure de chimiothérapie, et deux patients ont été perdus de vue après le diagnostic. (cf. diagramme ci-dessous)



B. Méthode

1. Méthodologie du recueil des données

Afin de déterminer la liste des malades dont le diagnostic était celui de néphroblastome bilatéral, nous avons eu recours aux sources suivantes:

- La liste des néphroblastomes enregistrés dans la base de données du Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique.
- Tableur Excel 2007

Les données recueillies sont :

❖ Epidémiologiques

- Age
- Sexe
- Milieu social

❖ Cliniques

- Interrogatoire approfondi
- Consanguinité parentale
- Malformations associés
- Manifestations cliniques
- Examen clinique complet.

❖ Paracliniques

- Echographie abdominale
- TDM abdominale
- Radiographie thoracique et/ou TDM thoracique
- Bilan biologique

❖ **Thérapeutiques**

- Chimiothérapie préopératoire
- Type de chirurgie
- Chimiothérapie post-opératoire
- Radiothérapie

❖ **Evolutives**

- Réponse thérapeutique (contrôle radiologique)
- Rémission/rechute/décès

L'ensemble de ces données a été recueilli sur une fiche d'exploitation préétablie (ci-jointe).

2. Fiche d'exploitation

1- IDENTITE

Numéro de l'étude:

Nom: Prénom: Date de prise en charge au SHOP :
Sexe: F M Date de naissance: Age:
Lieu de résidence :
Adresse complète : Tél. :

2- ANTECEDANTS

- Personnels : non / oui :
- Familiaux : non / oui :

3- SIGNES CLINIQUES

- Date des premiers signes :
- Date de la première consultation :
- Signes révélateurs :
 - Masse abdominale : oui non NP
 - Périmètre ombilical : Le plus grand diamètre :
 - HTA : oui , chiffre : non NP
 - Hématurie : oui non NP
 - Signes digestifs : oui non NP
 - Syndrome abdominal aigu : oui non NP
- Autres symptômes oui non
- Si oui, lesquels.....

3- IMAGERIE

- Echographie abdominale : Oui Non
 - Localisation initiale : Rein Droit :
Rein Gauche :
 - Mensurations: Rein Droit :
Rein Gauche :
 - Extension vasculaire :
 - Atteinte ganglionnaire :
Autre :
 - Néphroblastomatose : Oui siège : Non
- TDM abdominale : Oui Non

- Localisation initiale : Rein Droit :
Rein Gauche :
- Mensurations: Rein Droit :
Rein Gauche :
- Extension vasculaire :
- Atteinte ganglionnaire :
Autre atteinte :
- IRM : Oui Non
Résultat :
- Radio du thorax : Normale Anormale :.....
- TDM thoracique : Normale Anormale :.....

4- BILAN BIOLOGIQUE

- NFS GB : Hb : Plaquettes:
- Ionogramme sanguin : Urée : Créatinine : ASAT :
- ALAT : Calcémie :
- Catécholamines urinaires : HVA : VMA : Dopamine :
- ECBU : GB : GR : Bactéries :

5- DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Diagnostic histologique :

- A droite :
- A gauche :

Fait sur : Pièce opératoire Biopsie

Découvertes de la tumeur bilatérale : synchrones métachrones

Risque : Bas Intermédiaire Haut

Classification SIOP : stade :

Restes néphrogéniques : Oui siège : Non

6- TRAITEMENT

A- CHIMIOThERAPIE PRE-OPERATOIRE

Protocole :

- GFA nephro 2005 (poids:....., SC :.....)

Semaine	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14
Dose														
ACT D														
VCR														

ADRIA														
Toxicité														

Evaluation :

Date				
Echographie abdominale				
TDM abdominale				

➤ Autres chimiothérapies : haut risque

B – CHIRURGIE

Date de la chirurgie :

Type de chirurgie :

- A droite :

- A gauche :

Chirurgie des métastases : Non Oui , siège :

Extension tumorale macroscopique: Non Oui

Stade Chirurgical :

- A droite :

- A gauche :

C- RADIOTHERAPIE

Non Oui

- Siège :

➔ abdominale : Non Oui

- Dose :

- Fractionnement :

- Etalement :

- Siège :

➔ pulmonaire : Non Oui

- Dose :
- Fractionnement :

- Date de début :

- Indication :

D- CHIMIOThERAPIE POST OPERATOIRE

➤ Protocole : GFA nephro 2005

GFA n°									
VCR									
ACT									
ADRIA									

GFA n°						
VCR						
ACT						
ADRIA						

➤ Autres chimiothérapie : haut risque

E-AUTRES MOYENS THERAPEUTIQUES

- Dialyse : Non Oui
- Transplantation rénale : Non Oui

F- EVALUATION EN FIN DE TRAITEMENT

Statut à la fin du traitement :

Echographie abdominale :

TDM abdominale :

Radiographie pulmonaire :

Fonction rénale : -urée : -créatinine :

7 – SUIVI

- Date des dernières nouvelles : / /

- **Rémission complète** : Oui Non

- **Rechute** : Non Oui date :/...../.....

- Locale :
- Régionale :
- Ganglionnaire :
- A distance :

- Traitement de la rechute : Non Oui :

- Chirurgie :
- Chimiothérapie :
- Radiothérapie :

- **Décédé** : Non Oui date :/...../.....

- Cause :

- **PDV** : Non Oui :



Résultats



A. Données épidémiologiques

1. Incidence

Sur une période de 10 ans allant de Janvier 2006 à Décembre 2015, 3080 enfants ont été diagnostiqués porteurs d'un cancer et ont été enregistrés dans la base de données du service d'hématologie et oncologie pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Rabat. Parmi ces 3080 cancers, 219 étaient des néphroblastomes, soit un pourcentage de 7,2%. Et parmi ces derniers, 15 étaient des néphroblastomes bilatéraux soit 6,8 % du total des néphroblastomes.

Au total les néphroblastomes bilatéraux représentent 0,48% de l'ensemble des cancers diagnostiqués durant cette période.

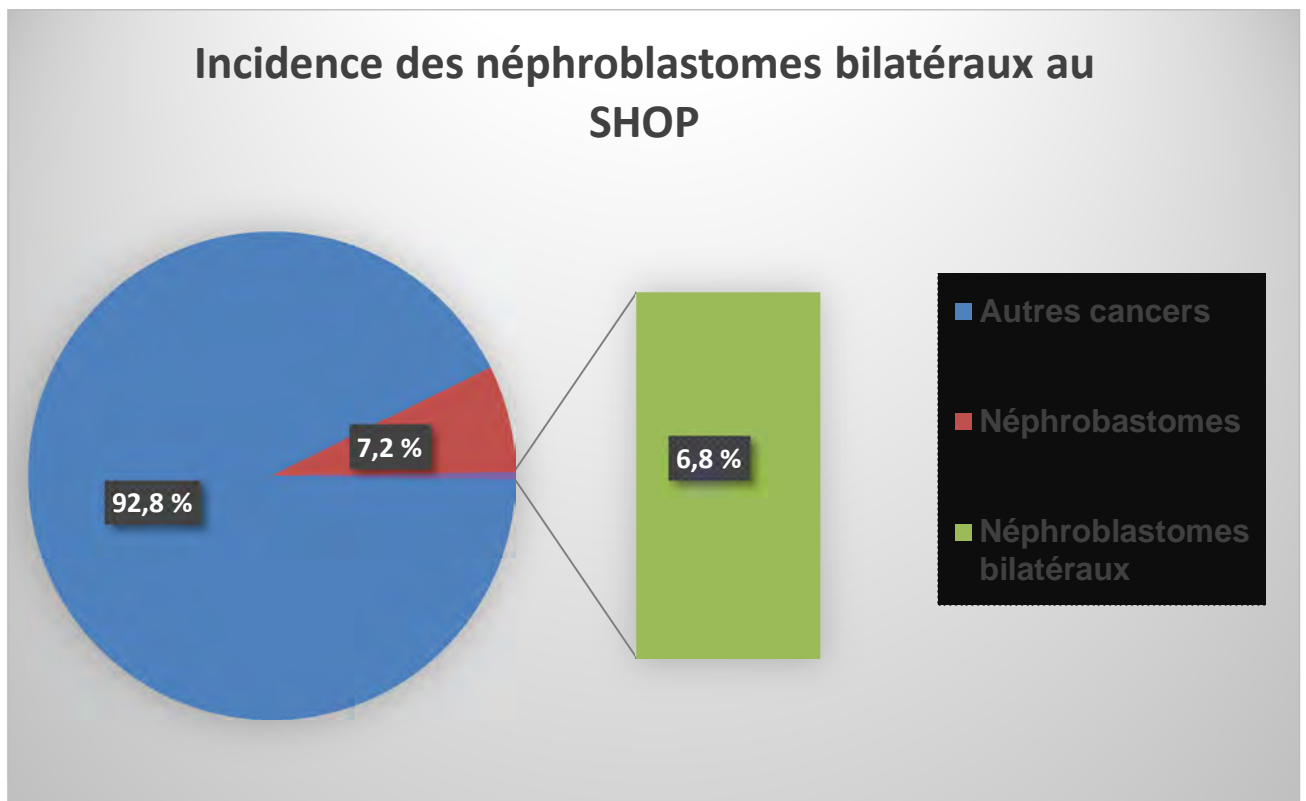


Figure 4 : Incidence des néphroblastomes au Service d'Hématologie et Oncologie pédiatrique de RABAT

2. Age

L'âge des patients varie entre 1 et 36 mois, avec une moyenne de 1 an et 8 mois, et un âge médian de 14 mois. Deux patients avaient moins d'un an, 4 avaient entre 1 et 2 ans constituant une majorité à 40%, deux avaient entre 2 et 3 ans et enfin deux avaient plus de 3 ans.

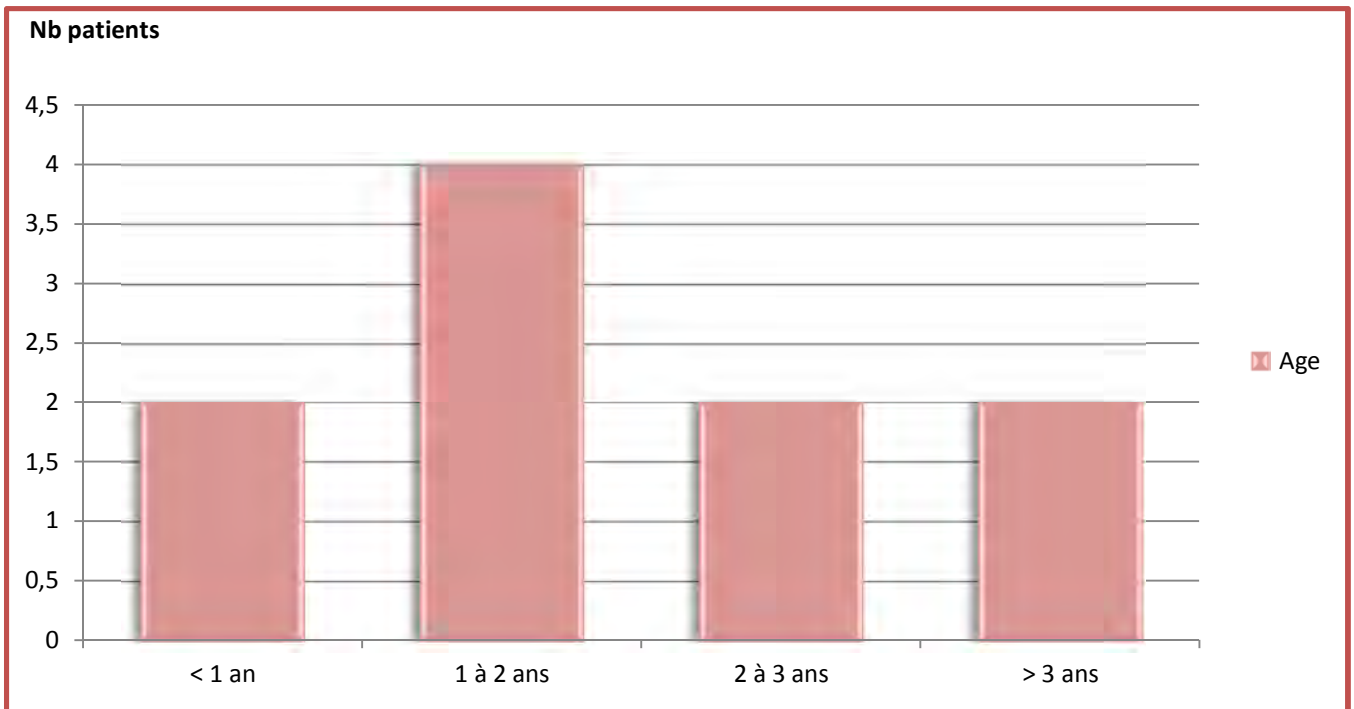


Figure 5 : Répartition des patients selon l'âge

3. Sexe

Notre étude comprend 6 garçons et 4 filles. Il n'est pas noté de nette prédominance entre les deux sexes. Le ratio est de 1,5.

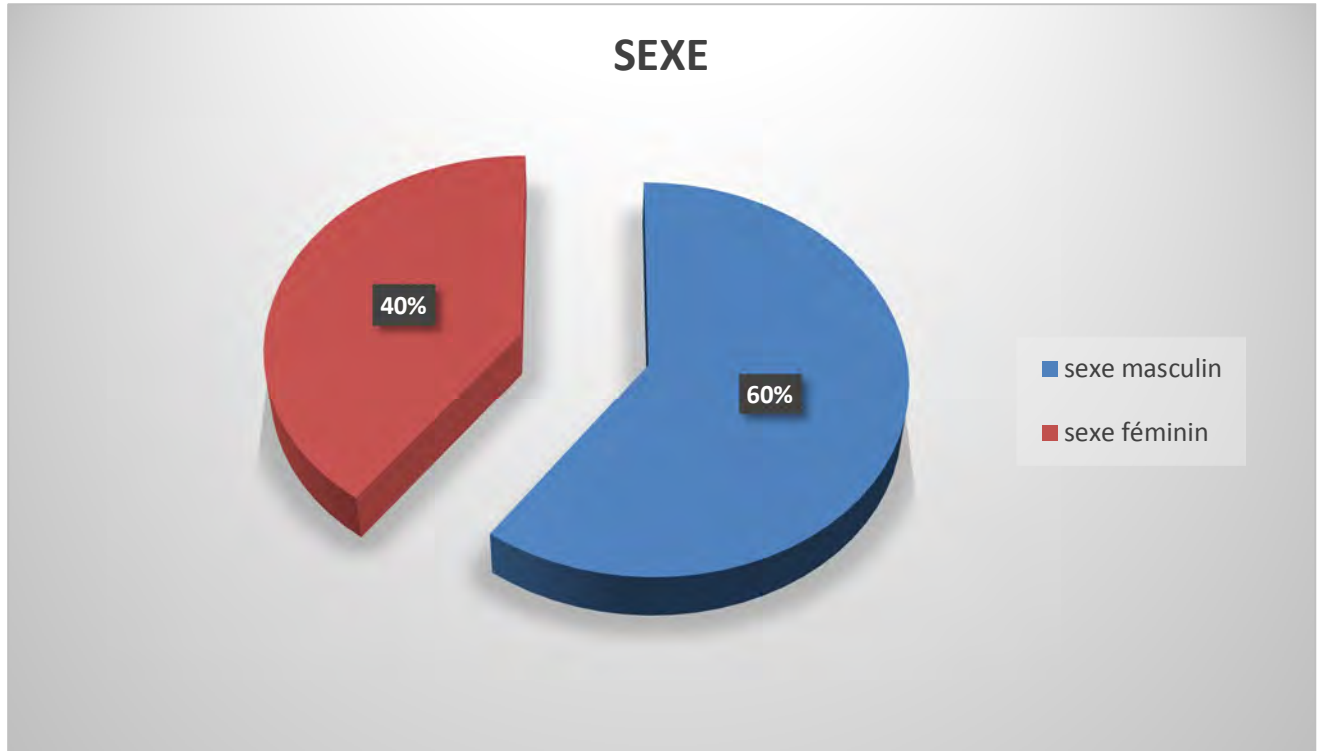


Figure 6 : Répartition des patients selon le sexe

4. Niveau social

1 seule patient provenait d'un milieu rural (de la région de Khemissat), les 9 autres patients vivaient dans un milieu urbain ce qui souligne une nette prédominance chez les patients d'origine urbaine.

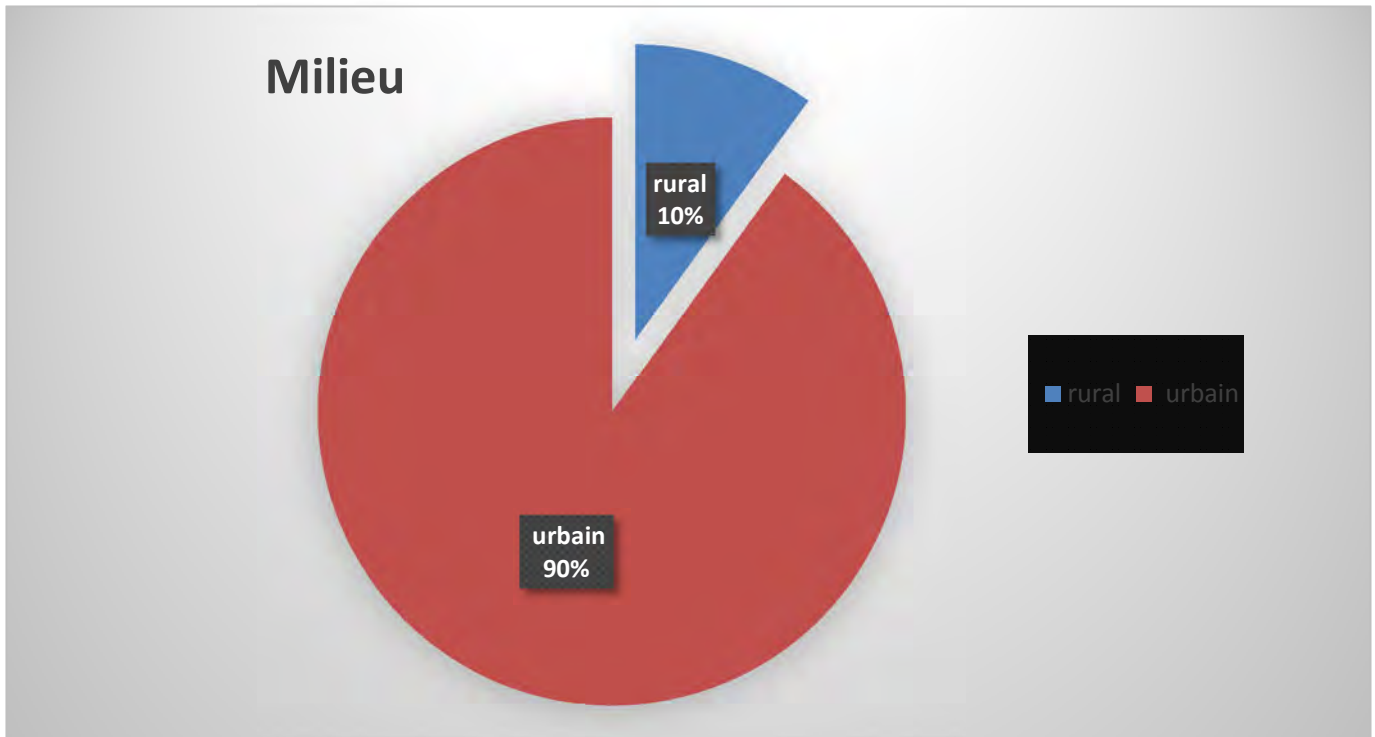


Figure 7 : Répartition des patients selon le milieu social

B. Etude clinique

1. Antécédents

Nous avons noté chez deux patients un antécédent familial de consanguinité parentale de 1^{er} degré.

Par ailleurs un patient avait une notion de fièvre à répétition.

2. Délai de consultation

Le délai moyen de consultation était de 3 mois et demi avec un délai minimum de 1 semaine et maximum de 1 an.

Tableau 2 : Répartition des patients selon le délai de consultation

Délai de consultation	Effectif	Pourcentage
< 1 mois	4	40%
Entre 1 et 6 mois	4	40%
>6 mois	2	20%
Total	10	100%

3. Symptomatologie révélatrice

Les manifestations cliniques des patients sont résumées dans le tableau suivant.

Les symptômes révélateurs les plus fréquents sont la présence d'une masse abdominale que l'on retrouve chez tous les patients (Cf. photos ci-dessous), les signes digestifs (à type de douleurs abdominales, vomissements, diarrhées ou constipation) sont présents chez 40% des patients, la fièvre et l'hématurie sont, elles, reportées dans 30% des cas.



Tableau 3 : Répartition des patients selon les symptômes révélateurs

Symptômes	Effectif	Pourcentage
Masse abdominale	10	100%
HTA	0	0%
Hématurie	3	30%
Signes digestifs	4	40%
Syndrome abdominal aigu	1	10%
Fièvre	3	30%
Infection urinaire	1	10%
Amaigrissement	2	20%

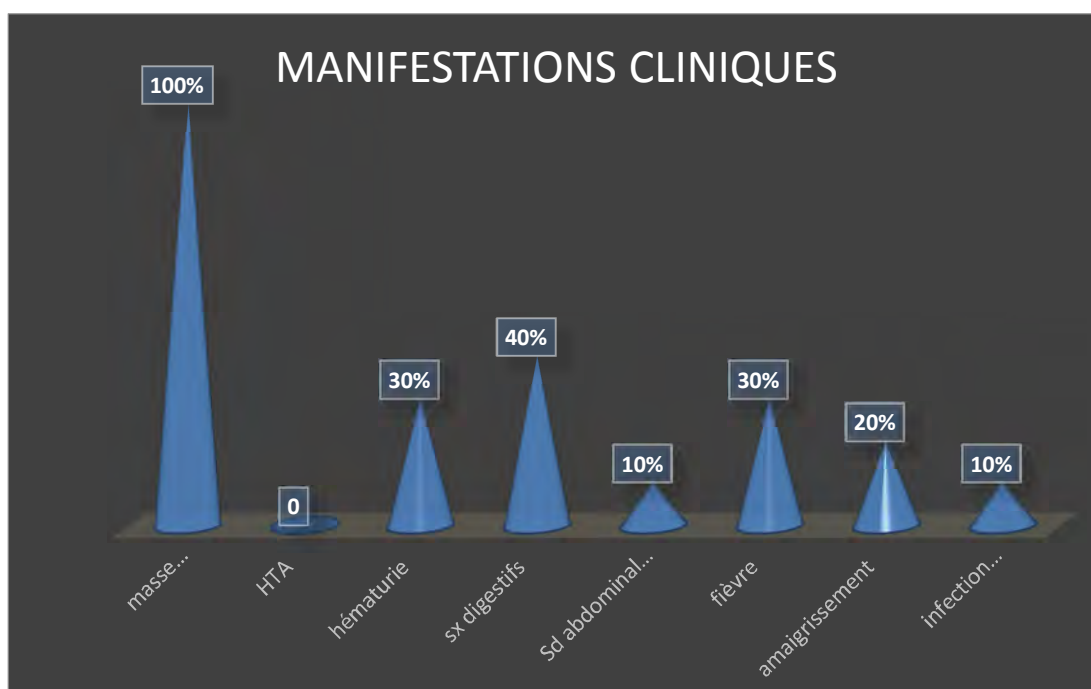


Figure 8 : Les différentes manifestations cliniques

4. Syndromes associés

Une seule patiente, âgée de 2 ans et 6 mois présentait le syndrome de Beckwith Weedman, avec macroglossie et acromégalie. (photos ci-jointes)



5. Examen clinique

L'examen abdominal chez nos patients a montré une masse abdominale dans 10 cas (100%). Cette masse est souvent lisse, indolore, immobile et donne dans la majorité des cas un contact lombaire, avec un périmètre ombilicale de 45cm en moyenne avec des extrêmes de 36 à 55 cm, et un plus grand diamètre allant de 40 à 60 cm avec une moyenne de 51,5 cm.

Dans deux cas l'examen clinique a montré une circulation veineuse collatérale abdominale.

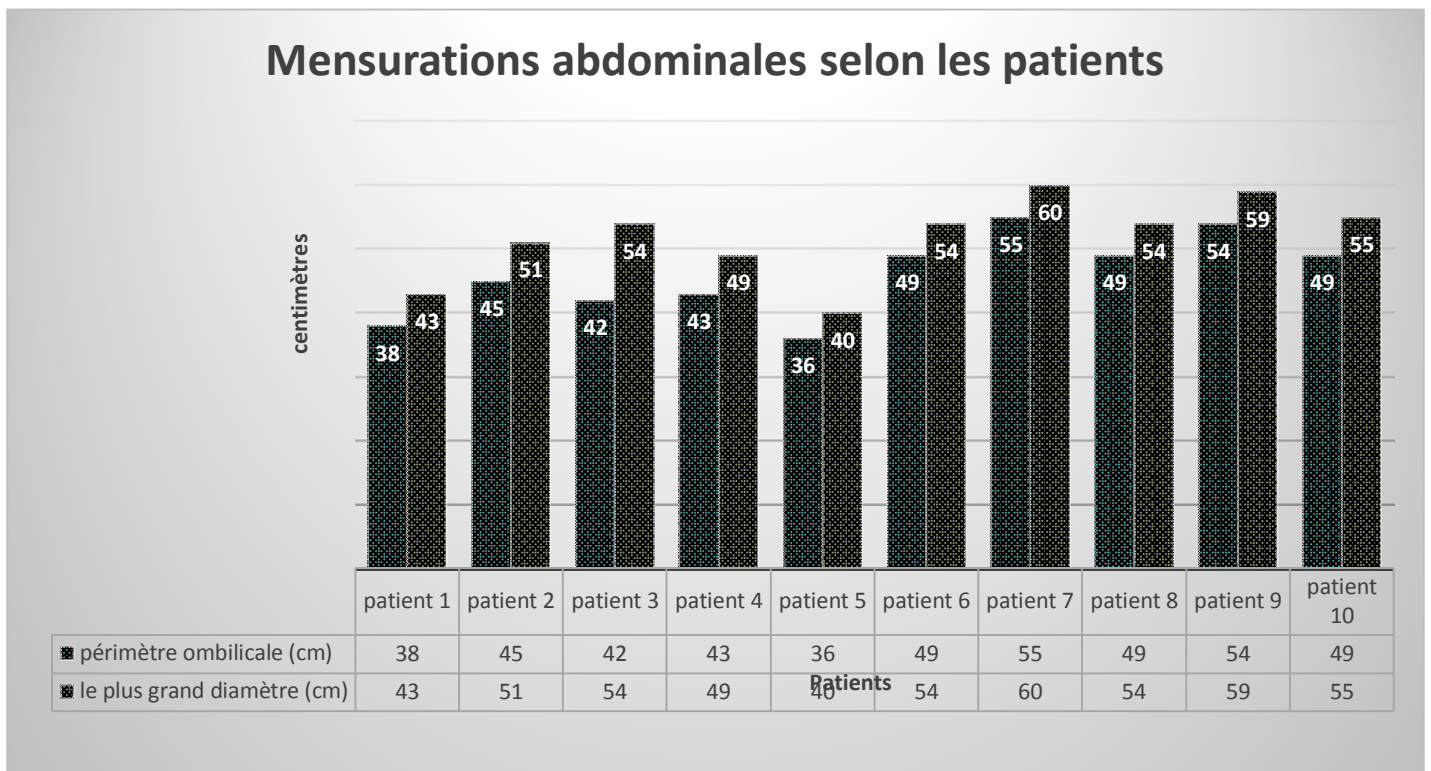


Figure 9 : Graphique démonstratif du périmètre ombilical (PO) et du plus grand diamètre (PGD) abdominal chez les patients

C. Etude paraclinique

1. Echographie abdominale

L'échographie abdominale est l'examen de première intention en matière de démarche diagnostique d'une masse abdominale.

Elle a été réalisée chez tous nos patients. Ainsi cet examen a pu mettre en évidence l'existence d'un néphroblastome bilatéral dans 9 cas et d'une néphromégalie dans un cas.

A cette phase du diagnostic, l'échographie a permis une bonne analyse morphologique de la tumeur et ce en précisant:

- Le diamètre tumoral.
- Les limites de la masse.
- L'échogénicité de la masse.
- L'existence ou non de foyers de nécrose, de kystes et de calcifications.
- L'existence de néphroblastomatose associée.
- Le développement exo rénal de la tumeur.
- L'extension ganglionnaire et vasculaire.
- La présence de thrombose de la VCI et de la veine rénale.
- La présence de métastase hépatique.



Figure 10 : Echographie abdominale du cas N°9, patiente de 2 ans et 6 mois

- Rein droit: Une formation kystique mesurant 24 mm et une formation tissulaire homogène mesurant 29mm.
- Rein gauche augmenté de taille avec 3 formations tissulaires homogènes mesurant 70mm; 36mm et 50 mm de grand diamètre

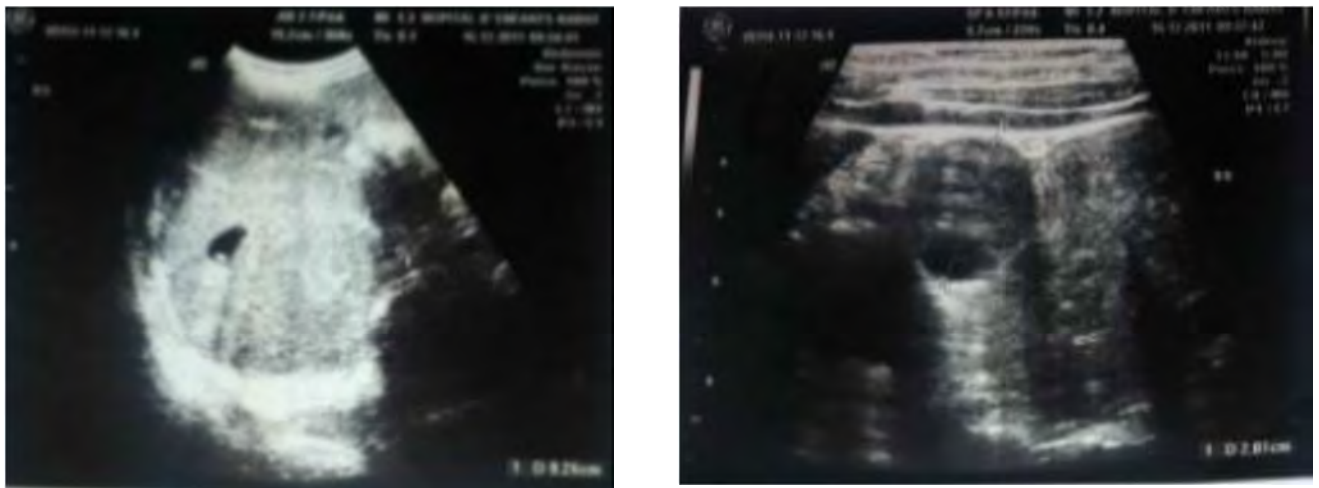


Figure 11 : Echographie abdominale du cas N°8, patiente de 13 mois

- rein droit: processus lésionnel prenant la quasi-totalité du rein mesurant 165x119x85mm de contours polylobés réguliers, tissulaire hypoéchogène finement hétérogène avec quelques dilatations des cavités calicielles.
 - rein gauche mesure 134x96x68 mm mal différencié, corticale d'échogénéicité punctiforme avec présence d'un nodule cortical polaire supérieur à développement exorénal de 2cm de diamètre.
 - Présence d'adénopathies du hile rénal droit. Absence d'épanchement intra péritonéal.
- Conclusion : néphroblastomatose bilatérale**

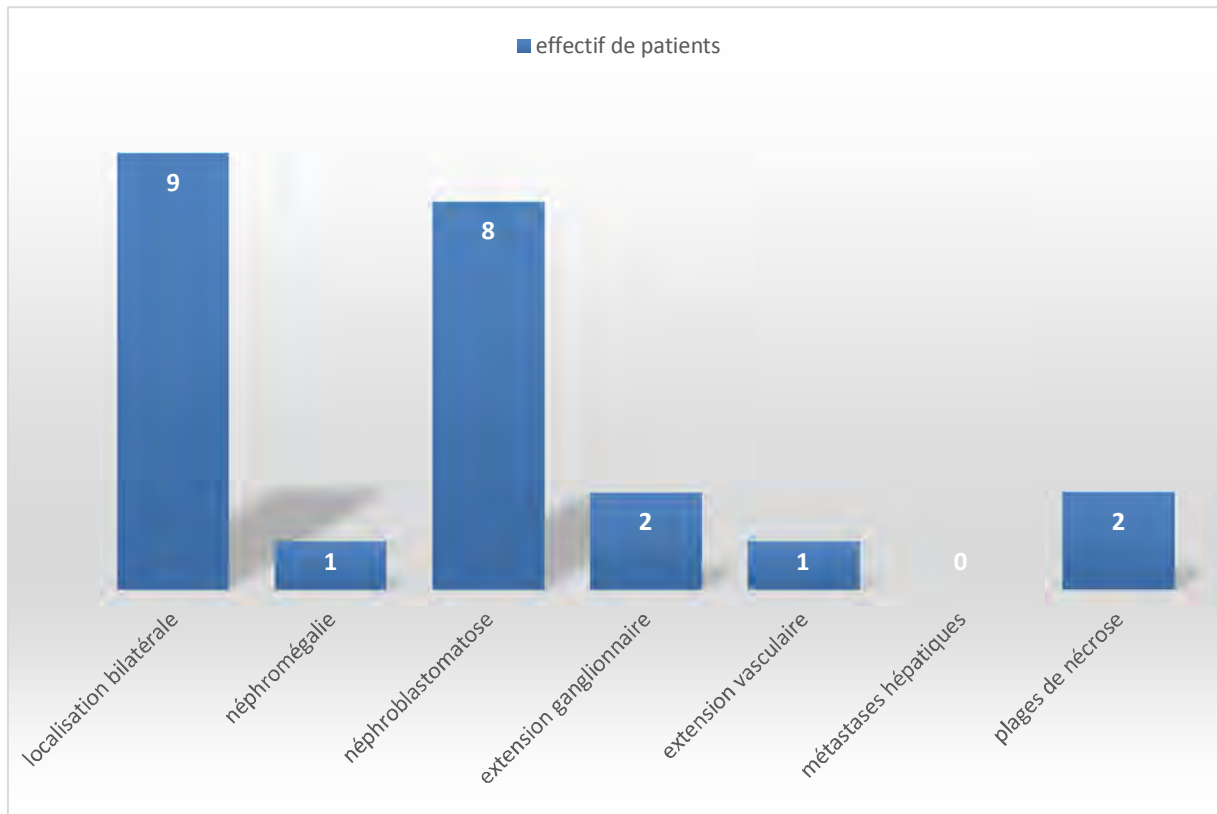


Figure 10 : Répartition des patients selon les différentes données échographiques

2. TDM Abdominale

La TDM abdominale est l'examen de deuxième intention en matière de néphroblastome. Elle permet de confirmer le diagnostic et de compléter les données échographiques en précisant les liens entre la tumeur, les ganglions, les organes de voisinage et les vaisseaux.

Elle a été faite chez tous nos patients permettant ainsi de préciser le siège de la tumeur, sa taille, ses rapports et détecter les localisations secondaires.

Elle a mis en évidence un néphroblastome bilatéral chez 9 malades soit 90% des cas, et une néphromégalie bilatérale importante chez un malade.

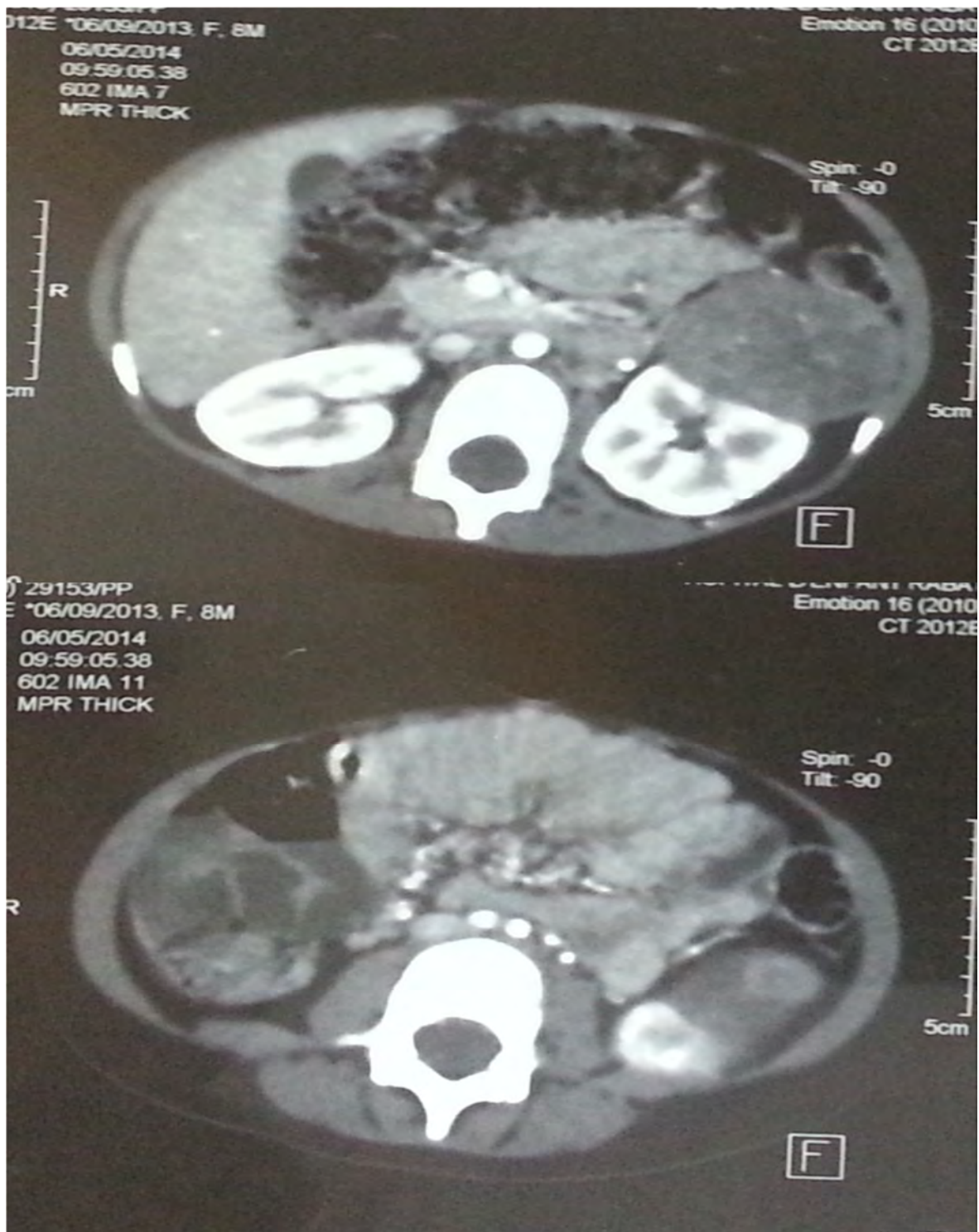


Figure 11 : TDM abdominale du cas N°7, patiente de 3 ans, en faveur d'un néphroblastome bilatéral

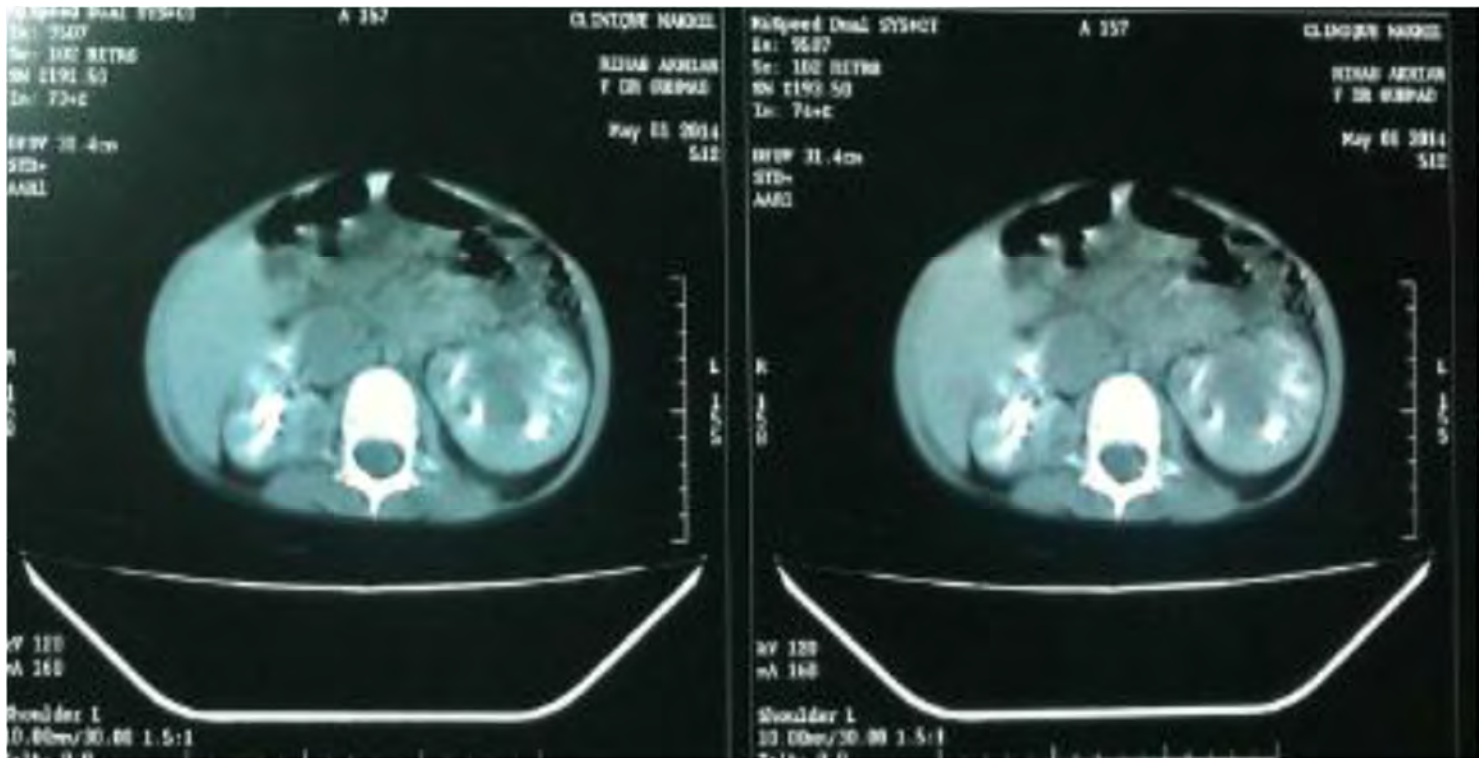


Figure 12 : TDM abdominale du cas N°9, patiente de 2 ans et 6 mois

- Rein droit présente un kyste simple de 2 cm et une formation isodense parenchymateuse prenant le produit de contraste, homogène, bien limitée de 2 cm.
- Gros rein gauche présentant de multiples formations, denses, parenchymateuses, déformant ses contours, bien limitées, homogènes dont la plus grande mesure 7 cm.
- Cavités rénales refoulées et non envahies, libres.
- Uretères libres, vessie normale.
- Pas de lithiase rénale ou de l'arbre urinaire.

Conclusion : Aspect de multiples formations d'allure bénignes des reins.

**Tableau 4 : tableau récapitulatif des données cliniques et radiologiques des patients
à l'admission**

Patients	Examen clinique	Echographie à l'admission	TDM abdominale à l'admission
Cas n°1	PO: 38 cm PGD: 43 cm	REIN DROIT : processus tumoral mesurant 16,5×11,9×8,9mm REIN GAUCHE : 2 nodules -polaire supérieur de 30,1 mm -medio rénal de 25,4 mm	REIN DROIT : processus tissulaire mesurant 17x8,5x6,8 cm de diamètre REIN GAUCHE : 2 nodules -polaire supérieure de 2,4 cm -polaire inférieure de 3 cm de grand axe
Cas n°2	PO: 45 cm PGD: 51 cm	REIN DROIT : processus tissulaire polaire inférieur de 11,8×8,3×8,4 cm REIN GAUCHE : 2 nodules mesurant -polaire supérieur : 29,3 mm -médio rénal : 23,9 mm	REIN DROIT : -volumineuse masse : 13x8,5x7,5 mm REIN GAUCHE : 2 nodules -polaire supérieur : 18 mm -polaire inférieur : 30 mm ADP rétro péritonéale péri-aortico-cave
Cas n°3	PO: 42 cm PGD: 54 cm circulation veineuse collatérale	REIN DROIT : 1 nodule -polaire supérieur : 11,7x8,35x9,2 mm REIN GAUCHE : 12,6x6,9x6,7, siège de 2 nodules -polaire inférieur -polaire postérieur	REIN GAUCHE : processus tissulaire mesurant 12×9 cm REIN DROIT : formation hyperdense de 2,7 cm de diamètre
Cas n°4	PO: 43 cm PGD: 49 cm	REIN DROIT : nodule mesurant 165×119×89 mm REIN GAUCHE : nodule mesurant 134×98×66 mm	Les 2 reins sont de taille normale avec effet de masse sur les structures avoisinantes REIN DROIT : 173x120x86mm REIN GAUCHE : 117x103x71mm
Cas n°5	PO: 36 cm PGD: 40 cm contact lombaire	REIN GAUCHE : processus polaire supérieur dépassant la ligne médiane 8,3x6,7x8 cm REIN DROIT : nodule polaire supérieur de 7,7mm	REIN GAUCHE : processus lésionnel mesurant 76x60x125mm REIN DROIT : 2 nodules -médio rénal : 6 mm de diamètre -polaire inférieur : 10x8mm

Cas n°6	PO: 49 cm PGD: 54 cm	Reins en néphromégalie multinodulaire bilatérale. Splénomégalie homogène Adénomégalies rétro péritonéales.	REIN GAUCHE : plusieurs lésions dont les plus grandes : -polaire supérieure 70x80 mm -médio rénale 50x48 mm -polaire inférieure 40x36 mm REIN DROIT : 3 lésions tissulaires -lèvre antérieure de 24x31 mm -lèvre postérieure de 17,5x12 mm -corticale médio rénale de 11x9 mm.
Cas n°7	PO: 55 cm PGD: 60cm	REIN DROIT : 1 nodule -polaire supérieur : 26x21 mm REIN GAUCHE : 3 nodules -polaire supérieur : 85,4x77,2 mm -supéro-interne : 16,3 mm -médiorénale : 18,3 mm	REIN DROIT : 1 nodule 20x19 mm REIN GAUCHE : 3 nodules -1 masse : 113x81x70 mm -2 autres : 14x11mm et 13x11mm
Cas n°8	PO: 49 cm PGD: 54 cm	REIN DROIT : 165x119x85 mm REIN GAUCHE : 134x96x68	REIN DROIT : 174x120x87 mm REIN GAUCHE : 116x100x68 mm ➔Néphromégalie bilatérale sur néphroblastomatose
Cas n°9	PO: 54 cm PGD: 59 cm	REIN DROIT : 2 nodules -polaire supérieur : 30x25x30 mm -médio rénale : 32x24x27 mm REIN GAUCHE : 3 nodules -polaire supérieur : 77x65x70 mm -polaire inférieur : 40x35x48 mm -médio rénal : 51x55x57 mm	REIN DROIT : 3 lésion -lèvre antérieure : 24x31 mm -lèvre postérieure : 17x12 mm -kyste polaire supérieur bilobé REIN GAUCHE : 3 lésions -polaire supérieure 80x70 mm -polaire inférieure : 40x36 mm -médio rénale : 50x48 mm
Cas n°10	PO : 49 cm PGD : 55 cm	REIN DROIT : 1 nodule -polaire supérieur : 67x44 mm REIN GAUCHE : 1 nodules -polaire supérieur : 79x64 mm	REIN DROIT : 2 nodules -polaire supérieur : 64x55x52 mm -polaire inférieur : 44x30x31 mm REIN GAUCHE : 3 nodules -polaire supérieur : 86x77x73 mm -polaire inférieur : 27x22x27 mm -médio rénal latéral : 44x23x46 mm

3. Imagerie par résonance magnétique

Elle n'a été réalisée que chez un seul patient, confirmant une néphromégalie importante sur néphroblastomatose.

4. Radiographie pulmonaire

Dans notre série, elle a été demandée pour tous les malades chez qui elle était normale dans 9 cas. Dans un cas, elle a objectivé un épanchement pleural gauche qui était en rapport avec un épisode infectieux à type de pleuro-pneumopathie concomitante au diagnostic.



Figure 13 : Radiographie pulmonaire sans particularités

5. TDM thoracique

Elle complète les données de la radiographie standard des poumons et a une sensibilité supérieure pour détecter les métastases thoraciques. Parfois elle permet de faire le diagnostic différentiel entre infection ou métastase lorsque le patient présente une symptomatologie respiratoire. Seulement 4 de nos patients ont bénéficié de la TDM thoracique. Chez 3 des patients elle était normale et dans un cas elle a mis en évidence un foyer alvéolaire basal droit d'origine infectieuse.

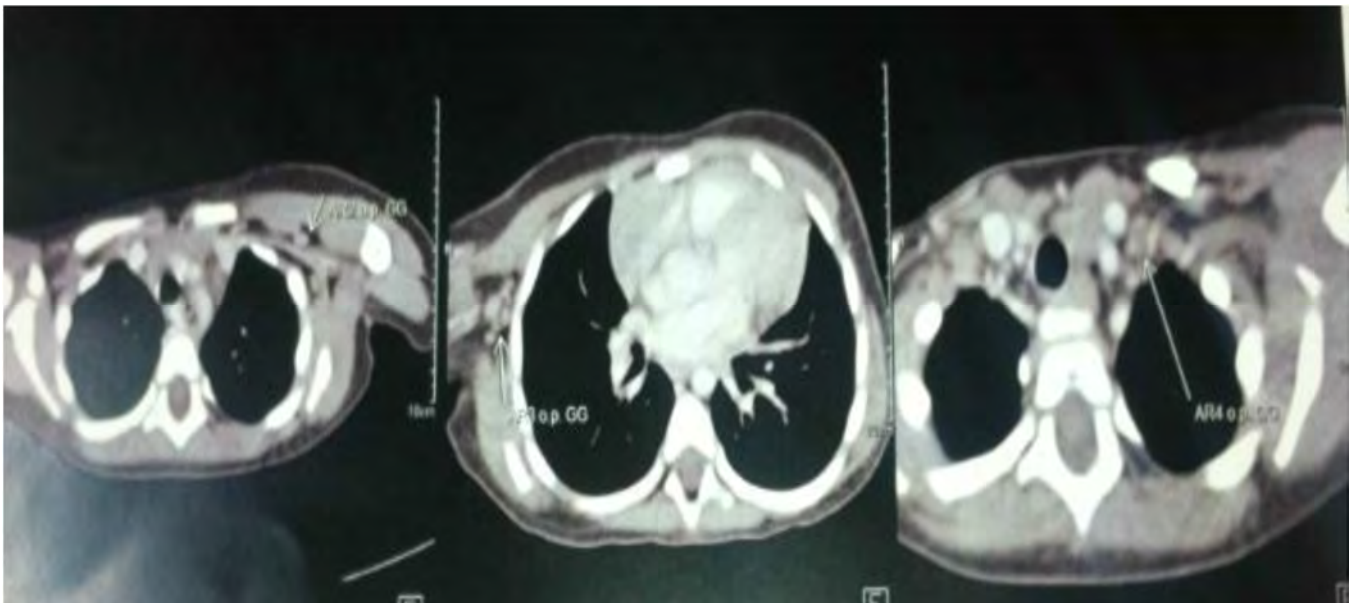


Figure 14 : TDM thoracique du cas N°1, patiente de 14 mois

- Absence de nodule parenchymateux suspect.
- Petits ganglions mesurant 6mm de petit axe de siège axillaire et sus claviculaire bilatéraux.
- Comblement tissulaire du médiastin antérieur, en rapport avec le thymus.
- Absence d'épanchement pleuro-péricardique.



Figure 15 : TDM TAP du cas N°9, patiente de 2 ans et 6 mois

A l'étage thoracique :

-Absence de lésion nodulaire intra parenchymateuse visible. Absence d'adénopathie médiastinale et d'épanchement pleuro-péricardique. Absence lésion pariétale visible.

-Foyer alvéolaire basale gauche.

A l'étage abdomino-pelvien :

-Rein droit siège de lésions tissulaires : au niveau de la lèvre antérieure (24x31mm), lèvre postérieure (17.5x12mm), corticale médio-rénale (11x9mm) et kyste polaire supérieur bilobé (24x22mm).

-Rein gauche siège de 3 lésions : hypo denses tissulaires rehaussées de façon hétérogène après contraste renfermant des zones hypo denses de nécrose. Les plus grandes : polaire supérieure (70x80mm), médio-rénale (50x48mm) et polaire inférieure (40x36mm) ; ils refoulent le bassinnet avec hydronéphrose modérée.

-Respect des vaisseaux rénaux des deux côtés. Absence d'adénopathies profondes ni d'épanchement péritonéal.

-Foie, VB, VBIH, VBP, TP, surrénales, rate, pancréas sans anomalies.

Conclusion : TDM TAP en faveur de processus tissulaires rénaux bilatéraux évoquant un néphroblastome bilatéral sur un fond de néphroblastomatose.

6. Bilan biologique

Sur le plan biologique, il n'y a pas de marqueur biologique spécifique du néphroblastome.

Tous les patients avaient une fonction rénale normale. On notait une anémie chez 6 patients avec une moyenne d'hémoglobine à 7g/dl ; et une infection urinaire chez un patient (tableau infectieux faisant révéler la tumeur).

Par ailleurs les catécholamines urinaires, non faites de façon systématique, ont été demandées chez 4 patients et étaient négatives.

D. Prise en charge thérapeutique

1. Chimiothérapie préopératoire

a. Protocoles de chimiothérapie

Tous nos patients ont été traités selon les recommandations et le protocole de la GFA 2005 ci-dessous.

La durée de chimiothérapie variait entre 9 et 54 semaines, avec une moyenne de 29 semaines de traitement néo-adjuvant. Deux patients, pour qui l'évolution était nettement favorable, ont reçu 53 et 54 semaines de chimiothérapie seule sans chirurgie. Un patient est décédé après 16 cures de chimiothérapie, le décès étant rapporté par la famille, les circonstances de ce dernier ne sont pas précisées dans le dossier.

PROTOCOLE GFA 2005 néphroblastomes bilatéraux

ACT D 45 μ /kg	↓			↓
VCR 1,5 mg/m ²	↓		↓	↓
Semaines				
	1	2	3	4

Evaluation échographique 5^{ème} semaine

Tumeur stable/ diminution tumorale

Progression tumorale

ACT D 45 μ /kg	↓			↓
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓
Semaines				
	5	6	7	8

ACT D 45 μ /kg	↓			↓
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓
DOXO 50 mg/m ²	↓		↓	
Semaines				
	5	6	7	8

VCR: vincristine 1,5 mg/m²
 ACT D: actinomycine D 45 μ g/kg
 ADR=DOXO=doxorubicine : 50mg/m²

***Chimiothérapie Haut Risque (HR)**

VP16 150 mg/m ²				↓ ↓ ↓						↓ ↓ ↓
CARBO 200 mg/m ²				↓ ↓ ↓						↓ ↓ ↓
CYCLO 450 mg/m ²	↓ ↓ ↓						↓ ↓ ↓			
DOXO 50 mg/m ²	↓						↓			
Semaines										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34

VP16 : étoposide 150 mg/m²
 CARBO : carboplatines 200 mg/m²
 CYCLO : cyclophosphamide 450 mg/m²
 DOXO : doxorubicine 50 mg/m²

Tableau 5 : Chimiothérapie préopératoire selon les cas

patient N°1	9 semaines: VCR/ACT D
patient N°2	4 semaines: VCR/ACT D => progression tumorale puis 7 semaines: VCR/ACT/DOXO
patient N°3	10 semaines: VCR/ACT D puis 16 semaines: VCR/ACT D/DOXO =>mauvaise réponse=> considéré comme HR puis 2 cures VP16/CARBO* à 21j intervalle
patient N°4	8 semaines: VCR/ACT D puis 4 semaines: VCR/ACT D/DOXO
patient N°5	12 semaines: VCR hebdomadaire (ACT D non disponible) puis 42 semaines: VCR/15j
patient N°6	8 semaines: VCR hebdomadaire (ACT D non disponible) 8 semaines: VCR/ACT D
patient N°7	46 semaines: VCR/ACT D
patient N°8	53 semaines: VCR/ACT D
patient N°9	25 semaines: VCR/ACT D => progression tumorale importante puis 4 cures VP16/CARBO + CYCLO/ADRIA* (10 semaines)
patient N°10	25 semaines: VCR/ACT D

b. Toxicité de la chimiothérapie préopératoire

Tous nos patients ont été surveillés de façon régulière grâce à un examen clinique minutieux ainsi qu'un bilan fait d'une Numération Formule Sanguine (NFS) et d'un ionogramme sanguin.

Ainsi nous avons noté que sur les 10 patients de notre étude, 8 ont présenté des complications liées à la toxicité de la chimiothérapie, soit 80% des cas.

Parmi ces complications, on note une nette prédominance de l'anémie qui représente 27% des complications et qui a nécessité une transfusion à chaque épisode ; et de la fièvre isolée, représentant 20% des complications. Celle-ci ne s'accompagnait ni de manifestations cliniques ni de perturbations biologiques, notamment la neutropénie.

Par ailleurs, nous avons noté chez deux patients une neuropathie périphérique liée à la toxicité de la vincristine. Dans le premier cas, il s'agissait

d'un patient âgé de 27 jours qui présentait un déficit musculaire des deux membres inférieurs avec diminution de la mobilité, hyper extension des deux membres et orteils en griffes. Le traitement antagoniste (Laroxyl*) n'a pas pu être administré du fait de l'âge du patient.

Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un patient de 22 mois qui a présenté un ptosis de l'œil droit.

Dans les deux cas, l'évolution était spontanément favorable, avec récupération totale du déficit après réduction des doses de vincristine de 50%.

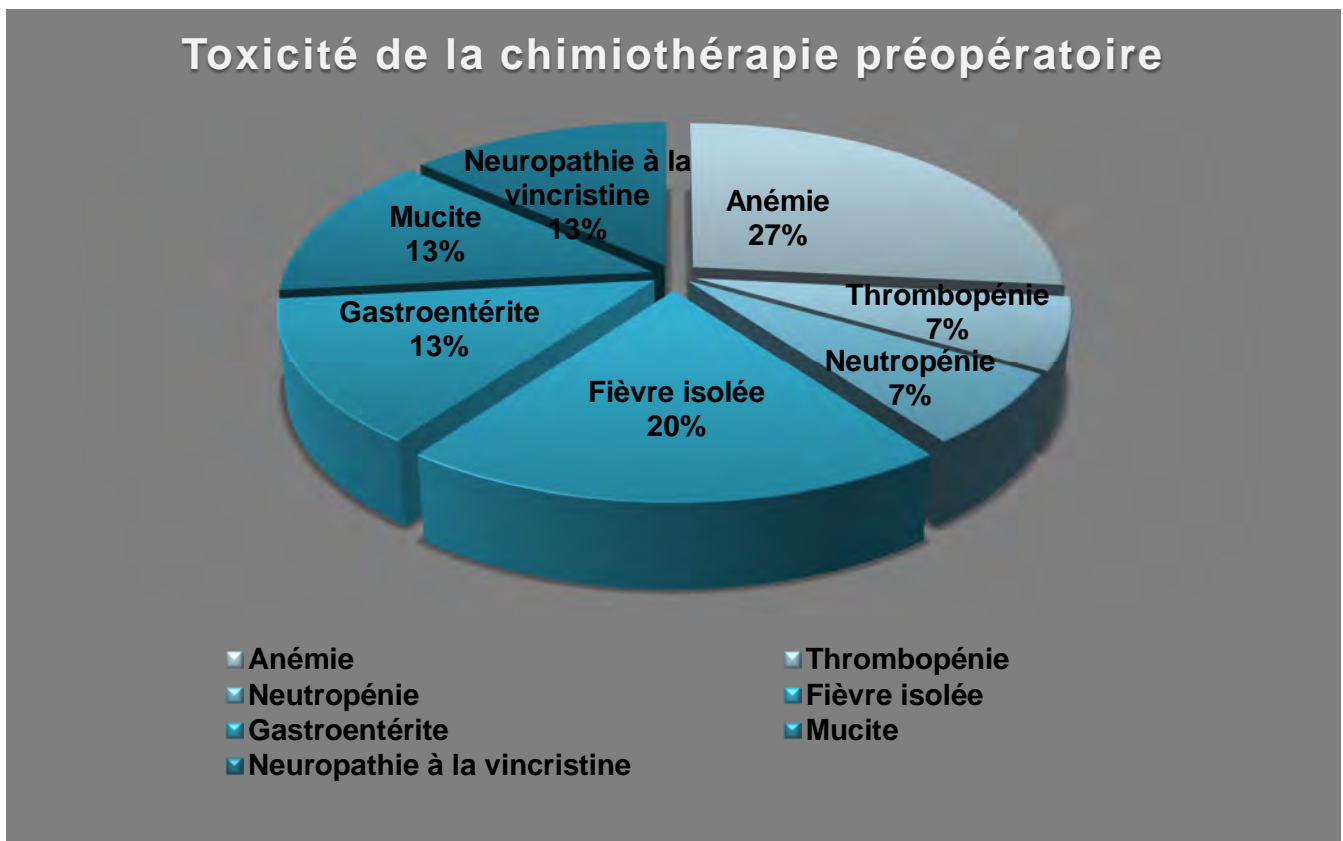


Figure 16 : Pourcentages des complications liées à la toxicité de la chimiothérapie préopératoire

c. Evolution tumorale après la chimiothérapie néoadjuvante

La chimiothérapie préopératoire a été préconisée et prolongée jusqu'à obtention d'une réduction tumorale maximale et optimale avant la résection chirurgicale. Ainsi une évaluation par échographie a régulièrement été réalisée au cours du traitement afin de dicter la suite de l'attitude thérapeutique.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif de l'évolution tumorale en fin de chimiothérapie préopératoire

Patients	Evolution radiologique en fin de chimiothérapie préopératoire (TDM ou échographie)
Patient N°1	-Augmentation du volume tumorale à droite -Aspect stationnaire du côté gauche
Patient N°2	Augmentation du processus tumoral de 25% à droite régression de 36% à gauche
Patient N°3	Pas de réduction tumorale à droite Réduction de 50% du volume tumoral à gauche <i>Contrôle scintigraphique :</i> -rein droit assure une fonction satisfaisante de captation et excrétion : 33% de la fonction rénale -rein gauche hypertrophié capte et élimine rarement et partiellement : 66% de la fonction rénale
Patient N°4	-Absence de réduction tumorale des deux côtés -Atteinte gauche énorme avec progression tumorale de 60%
Patient N°5	-Néphroblastomatose bilatérale confirmée par IRM sans lésions suspecte de néphroblastome. →Suspicion de polykystose rénale débutante après un recul de 6 ans
Patient N°6	-aggravation pathologique avec apparition de nouvelles lésions et progression tumorale de 70% →patiente décédée avant la chirurgie
Patient N°7	-régression totale de la lésion à droite -régression tumorale initiale de 90% à gauche puis réaugmentation de 40% du volume tumorale
Patient N°8	-Régression tumorale de 87% à droite -Régression tumorale de 78% à gauche →néphromégalie sur néphroblastomatose à surveiller, aspect stable avec un recul de 3 ans
Patient N°9	-régression tumorale de 40% après chimiothérapie HR -extension endocanalaire
Patient N°10	-aspect en faveur d'une progression des lésions tumorales

2. Chirurgie

Dans notre série, sur les 10 patients, 7 ont bénéficié d'une chirurgie, un étant décédé avant le geste avec progression tumorale au cours de la chimiothérapie néo-adjuvante, et deux autres ayant reçu une chimiothérapie seule.

6 patients ont bénéficié d'une chirurgie en un seul temps : 4 ont eu une urétéro-néphrectomie totale élargie et deux une néphrectomie simple.

Un patient a bénéficié d'une chirurgie en deux temps : dans un premier temps une néphrectomie partielle droite des 2/3 et tumorectomie gauche ont été réalisées, puis une totalisation de la néphrectomie gauche a été faite dans un deuxième temps 3 mois plus tard.

Tableau 7 : Chirurgie selon les cas

patient N°1	Urétéro-néphrectomie droite avec résection de la graisse péri-rénale Envahissement VCI, hépatique et envahissements pariétaux
patient N°2	Urétéro-néphrectomie droite, surrénalectomie droite Pas d'extension macroscopique
patient N°3	<u>chirurgie en 2 temps</u> 1er tps: néphrectomie droite partielle 2/3 + tumorectomie gauche + curage ganglionnaire complet 2ème tps après 3mois: totalisation néphrectomie gauche avec limites tumorales
patient N°4	néphrectomie gauche pas d'extension macroscopique
patient N°5	Pas de chirurgie
patient N°6	DCD avant chirurgie
patient N°7	néphrectomie gauche, persistance de reliquat tumoral de la graisse péri-rénale
patient N°8	Pas de chirurgie
patient N°9	Urétéro-néphrectomie gauche totale emportant un magma d'ADP aortiques et 2 nodules intra-graisseux Extension macroscopique à la graisse du hile, péri-rénale, lombaire et iliaque Ganglions pré et latéro-aortiques
patient N°10	Urétéro-néphrectomie gauche élargie à la graisse péri-rénale + curage ganglionnaire Biopsie exérèse d'ADP latéro-aortique

3. Etude anatomo-pathologique

L'étude anatomo-pathologique a systématiquement été réalisée, sauf pour trois malades n'ayant pas bénéficié de chirurgie, deux du fait de l'évolution favorable uniquement sous chimiothérapie et un patient étant décédé avant la chirurgie.

Dans notre série 5 patients avaient une tumeur stade III selon la classification SIOP 2001, 1 avait une tumeur de stade II et 1 patient était de stade I.

L'histologie a montré un néphroblastome blastémateux dans 3 cas, mésenchymateux chez 3 malades, et mixte dans 1 cas. Une nécrose tumorale allant de 7 à 35% était retrouvée dans 5 cas.

Les limites étaient tumorales dans un cas. Enfin le risque était intermédiaire dans 4 cas et haut dans 3 cas.



Figure 17 : pièce macroscopique tumorale (bloc opératoire du service de chirurgie A de l'HER)

Macroscopie : fragment nodulaire de 187g mesurant 10x7x6 cm, encapsulé polylobé.

A la coupe : aspect blanchâtre fasciculé avec présence de zone nodulaire encéphaloïdes.

Microscopie : prolifération tumorale faite d'une triple composante épithéliale sous la formation tubulaire immature, mésenchymateuse faite de faisceaux de cellules musculaires striés et d'une composante blastémateuse faite de nappes de cellules de blastème.

Conclusion : Aspect morphologique d'un nodule tumoral néphroblastémateux.

Tableau 8 : tableau récapitulatif des caractéristiques anatomo-pathologiques des tumeurs

STADE TUMORALE	Stade I	1
	Stade II	1
	Stade III	5
	Stade IV	0
TYPE CELLULAIRE	Mésenchymateux prédominant	3
	Blastémateux prédominant	3
	Mixte	1
NECROSE		5
RISQUE	Bas	0
	Intermédiaire	4
	Haut	3

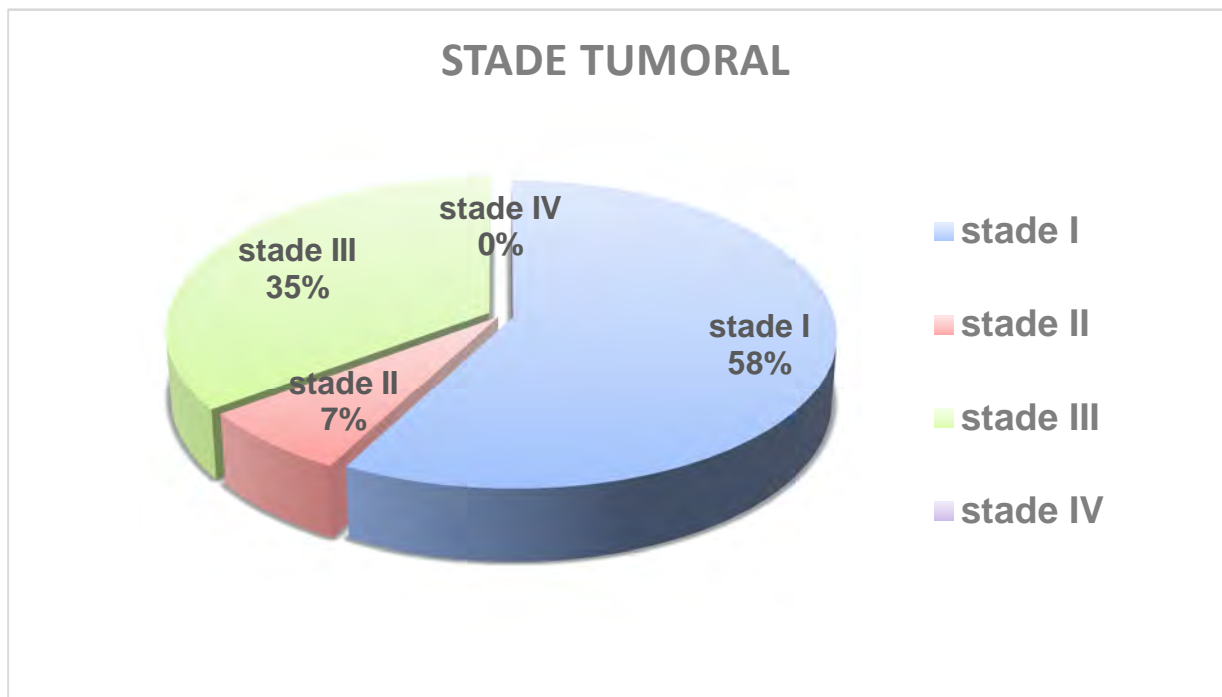


Figure 18 : répartition des stades chirurgicaux des patients

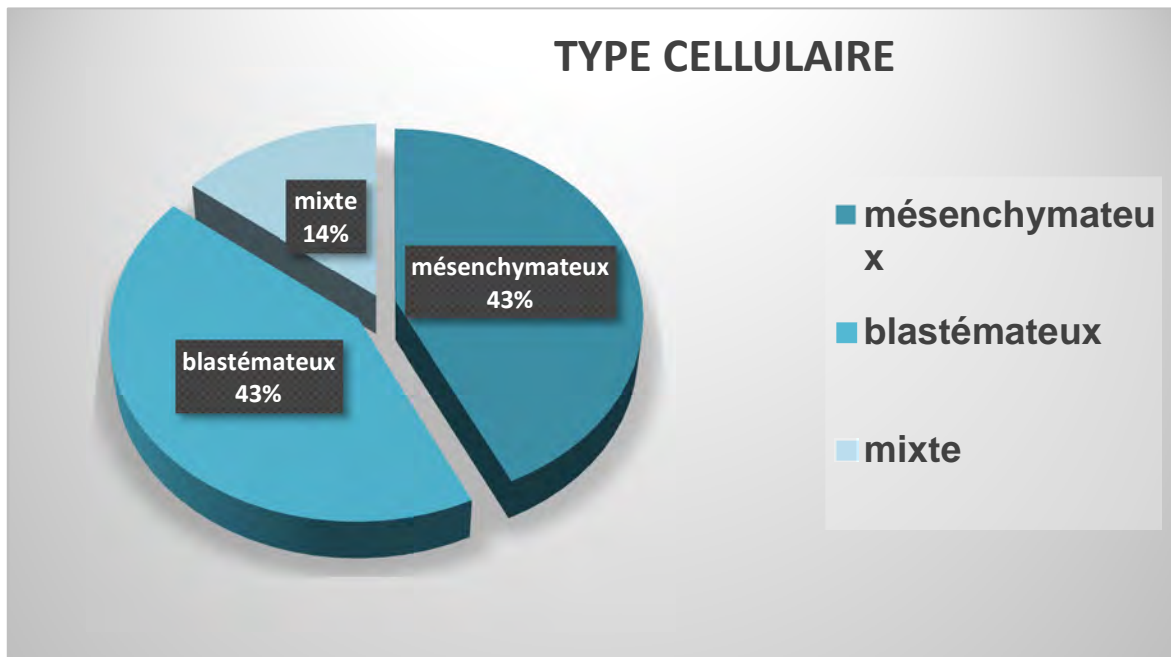


Figure 19 : répartition des tumeurs selon le type cellulaire

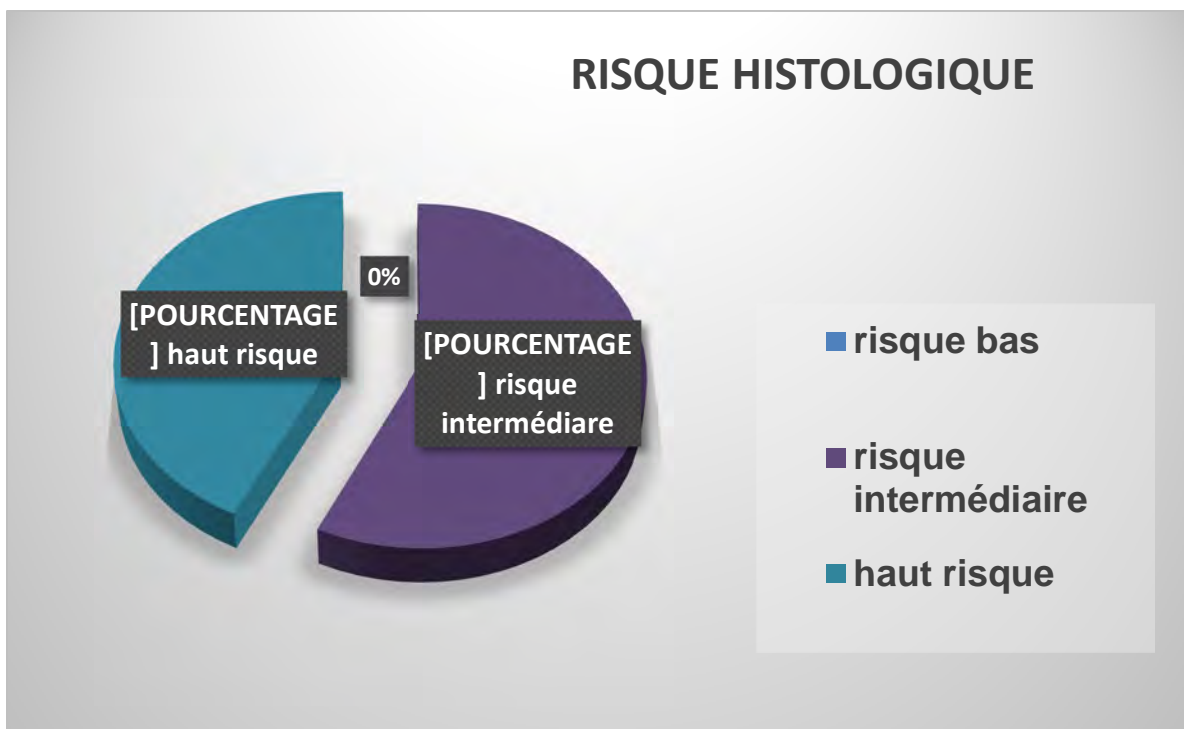


Figure 20 : Répartition des patients selon le risque histologique tumoral

4. Chimiothérapie postopératoire

4.1. Protocoles de chimiothérapie

Le traitement postopératoire dans les néphroblastomes bilatéraux est adapté au stade de chaque côté.

Les 7 patients ayant bénéficié de chirurgie ont reçu une chimiothérapie postopératoire selon les stades macroscopique et risques tumoraux histologiques, conformément aux protocoles de la GFA 2005 présentés ci-dessous.

Dans les cas d'histologie standard de stade I, le traitement postopératoire associait vincristine et actinomycine d'une durée de 9 semaines. Dans les stades II et III le traitement était de 27 semaines et associait vincristine, actinomycine et doxorubicine.

Dans les stades III, une irradiation locale était nécessaire pour réduire le risque de rechute. Dans les cas d'histologie défavorable de stade I, le traitement postopératoire était similaire aux stades II et III d'histologie favorable, sans radiothérapie. Enfin en cas de stade II, III ou IV d'histologie défavorable, la chimiothérapie associait des cures de cyclophosphamide, doxorubicine, étoposide et carboplatines pendant une durée de 34 semaines.

Dans notre série, 3 patients avaient des tumeurs stade III de risque intermédiaire, un avait un stade II intermédiaire, deux patients avaient des tumeurs stade III de haut risque. Enfin, un patient avait un stade I de haut risque et a bénéficié d'une chimiothérapie à base de vincristine, doxorubicine et actinomycine, selon le protocole GFA 2005, mais la réponse thérapeutique étant défavorable avec une progression tumorale, une chimiothérapie VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA a été instaurée.

Chimiothérapie post-opératoire GFA 2005 (selon le stade tumoral local)

Risque Bas et Intermédiaires

Stade I

ACT D 45 μ /kg	↓					↓			
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Semaines									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Stade II et III

ACT D 45 μ /kg	↓		↓		↓		↓			
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
DOXO 50 mg/m ²		↓				↓				
Semaines										
	1	2	3	4	5	6	7	8	10	
	< Radiothérapie (stade III) >							< 3 semaines de repos >		

ACT D 45 μ /kg	↓			↓	
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓		↓	↓
DOXO 50 mg/m ²	↓				
Semaines					
	11	12	13	14	15
	17	18	19	20	21
	23	24	25	26	27

VCR : vincristine 1,5 mg/m²

ACT D: actinomycine D 45 μ g/kg

ADR=DOXO=doxorubicine : 50mg/m²

Haut Risque

Stade I : comme les stades II et III intermédiaire ci-dessus

Stade II, III et IV

VP16 150 mg/m ²												↓ ↓ ↓
CARBO 200 mg/m ²												↓ ↓ ↓
CYCLO 450 mg/m ²	↓ ↓ ↓											
DOXO 50 mg/m ²	↓											
Semaines												
	1 <-----	2-- RXT --	3----->	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34		

VP16 : étoposide 150 mg/m²

CARBO : carboplatines 200 mg/m²

CYCLO : cyclophosphamide 450 mg/m²

DOXO : doxorubicine 50 mg/m²

Tableau 9 : chimiothérapie post-opératoire selon les cas

Patients	Chimiothérapie	Stade tumoral	Risque histologique
Patient N°1	27 sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA	Stade III	Risque Intermédiaire
Patient N°2	27 sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA puis 28 sem: VCR/ACT D puis 24 sem: VCR/sem seule	Stade II	Risque Intermédiaire
Patient N°3	9 sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA 2/3 dose (clairance créatinine 79mL/mn)	Stade III	Risque Intermédiaire
Patient N°4	27 sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA	Stade III	Risque Intermédiaire
Patient N°5	Non	-	-
Patient N°6	Non	-	-
Patient N°7	34 sem: protocole VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA	Stade III	Haut Risque
Patient N°8	Non	-	-
Patient N°9	34 sem: protocole VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA	Stade III	Haut Risque
Patient N°10	7 sem: VCR/ACT D/ADRIA => progression tumorale puis protocole HR 34 sem: VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA	Stade I	Haut Risque

4.2. Toxicité de la chimiothérapie postopératoire

Dans notre étude, 7 patients seulement ont bénéficié de chirurgie, ainsi 7 ont reçu une chimiothérapie postopératoire. Parmi ceux-là, 4 ont présenté des complications liées à la chimiothérapie, soit 57,1%.

On note une prédominance de l'anémie à 28% ; suivie de la thrombopénie à 28%, associée dans 18% des cas à des manifestations hémorragiques nécessitant une transfusion de culots plaquettaires ; puis de la neutropénie fébrile à 24% nécessitant l'hospitalisation des patients et administration des antibiotiques.

Les complications se répartissent comme suit (Cf diagramme).

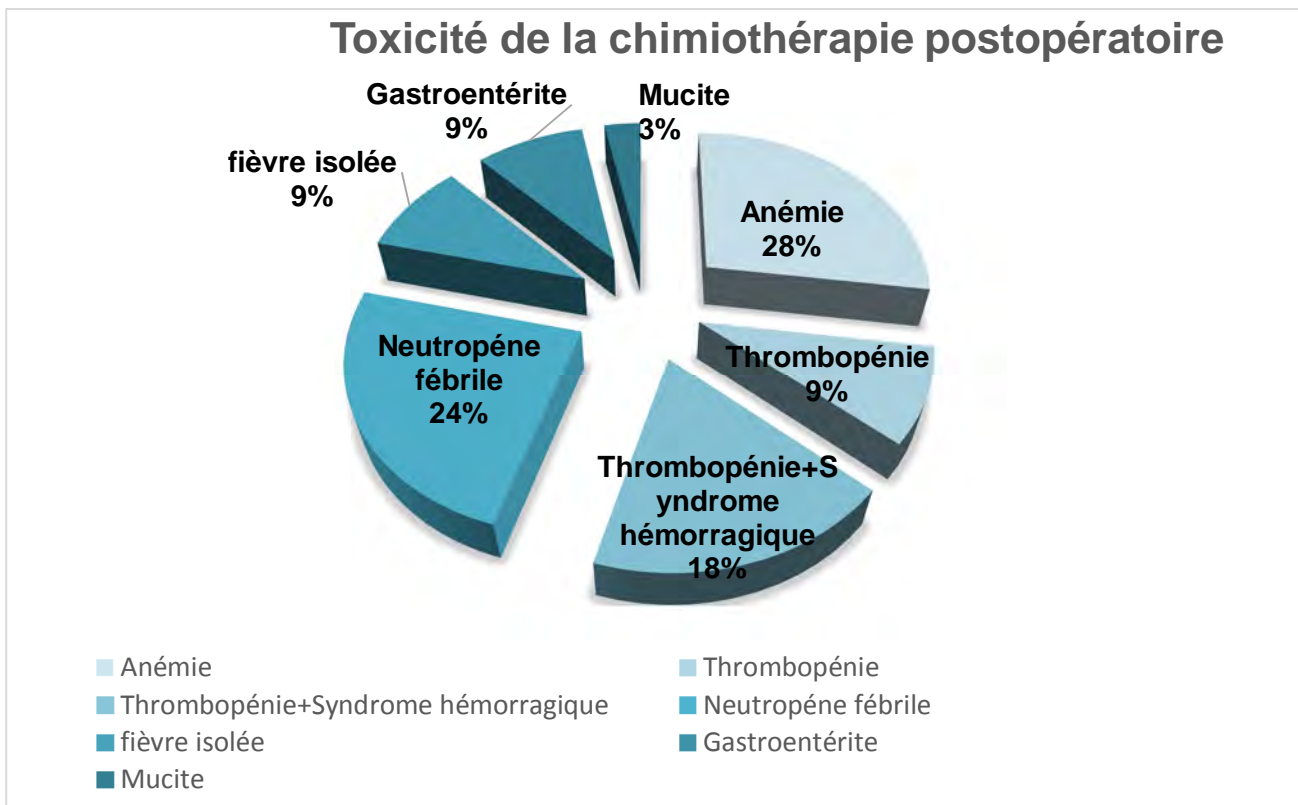


Figure 21 : Pourcentage des complications liées à la chimiothérapie postopératoire

4.3. Evolution tumorale radiologique après chimiothérapie postopératoire

Tableau 10 : Tableau récapitulatif de l'évolution tumorale en fin de chimiothérapie postopératoire

Patients	Evolution radiologique en fin de chimiothérapie postopératoire (TDM ou échographie)
Patient N°1	-Vacuité de la loge rénale droite -nodule médio rénal gauche d'aspect stationnaire avec un recul de 5 ans après la fin de la chimiothérapie ➔ rémission complète
Patient N°2	-vacuité de la loge rénale droite -rein gauche siège d'un nodule restant stable avec un recul de 6 ans après la fin de la chimiothérapie ➔ rémission complète
Patient N°3	-progression tumorale ayant nécessité une reprise chirurgicale pour totalisation de la néphrectomie gauche -puis rechute locale bilatérale au niveau de la loge rénale gauche et au niveau du tissu rénal droit restant ➔ DCD
Patient N°4	-vacuité de la loge rénale gauche -rein droit siège d'un nodule de 8,5x6,5 ayant disparu 3 ans après la fin du traitement. Aspect stable sans lésions avec un recul de 8 ans après la fin de la chimiothérapie ➔rémission complète
Patient N°5	Pas de chirurgie
Patient N°6	Pas de chirurgie
Patient N°7	-vacuité de la loge rénale gauche -rein droit de taille normal ➔ pas de rechute local mais rechute à distance
Patient N°8	Pas de chirurgie
Patient N°9	-progression lésionnelle avec apparition de nouvelles lésions -reprise tumorale à gauche et localisations secondaires ➔DCD
Patient N°10	-vacuité de la loge rénale gauche -régression tumorale de plus de 80% des lésions à droite ➔rémission complète

5. Radiothérapie

Lorsqu'elle est indiquée, la radiothérapie doit être débutée les 15 premiers jours de la chimiothérapie adjuvante.

Trois malades ont bénéficié d'une radiothérapie : il s'agissait de stade III, deux intermédiaires et un haut risque.

Deux autres patients ont été récusés malgré l'indication : le premier du fait de l'âge inférieur à deux ans et du fait que le rein restant était pathologique, le deuxième du fait de l'âge et du fait du peu de reins restant (1/3 du rein droit) auquel s'ajoutait une insuffisance rénale avec une clairance à 70ml/min, le patient ayant bénéficié d'une néphrectomie bilatérale.

Tableau 11 : radiothérapie reçue selon les patients

Indication	Localisation	Irradiation	Fractionnement
Stade III intermédiaire	Loge rénale droite	Cobalt 60, 18 Gy	1,8Gy/j, 5j/semaine, en 2 semaines
Stade III intermédiaire	Loge rénale gauche	Cobalt 60, 14,4 Gy	1,8Gy/j, 4j/semaine, en 2 semaines
Stade III haut risque	Loge rénale gauche	Cobalt 60, 20Gy	2Gy/j, 5j/semaine, en 2 semaines
Stade III intermédiaire	Récusé : âge et 1/3 du rein droit restant seulement		
Stade III haut risque	Récusé : âge et rein restant pathologique		

Nous n'avons pas noté de complications liées à la toxicité de la radiothérapie chez ces trois patients.

A. Evolution

L'évolution des cas de notre série est la suivante :

- 6 patients étaient en rémission complète, sans rechutes à distance, avec contrôles échographiques réguliers, toujours en rémission complète, dont un évoluant vers une polykystose rénale et suspicion de polykystose hépatique débutante.
- 3 patients ont présenté des rechutes avec extension tumorale locale et à distance, métastases hépatiques, osseuses, pulmonaires et carcinose péritonéale, décédés.
- 1 patient présentait une progression tumorale en cours de chimiothérapie préopératoire, décédé.
- Aucun patient n'a nécessité un traitement de suppléance rénal (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et aucun cas n'a nécessité de transplantation rénale.

L'évolution de nos malades a été suivie jusqu'à présent avec un recul entre 2 à 10 ans selon les patients avec:

- un taux de survie globale à 60%.
- aucun patient n'a évolué vers l'insuffisance rénale.

Tableau 12 : Tableau récapitulatif des résultats de notre étude

Patient	Age/sexe	Découverte synchrone/métachrone	Chimiothérapie préopératoire	Chirurgie	Stade tumorale risque histologique	Chimiothérapie postopératoire	Radiothérapie	Evolution
N°1	M, 14 mois	synchrone	9 semaines: VCR/ACT D	urétéronéphrectomie droite	stade III risque intermédiaire	27 sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA	loge rénale droite Cobalt 60, 18 Gy, 1,8 Gy/j, 5j/sem, en 2 semaines	rémission complète nodule médiorénal gche stable DDN : Sept 2017
N°2	M, 24 mois	synchrone	4 semaines: VCR/ACT D => progression tum puis 7 semaines: VCR/ACT/ADRIA	urétéronéphrectomie droite	stade II risque intermédiaire	27 sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA puis 28 sem: VCR/ACT D puis 24 sem: VCR/sem seule	non (risque IR)	rémission complète 2 nodules gches stables DDN : Sept 2017
N°3	M, 22 mois	synchrone	10 sem: VCR/ACT D puis 16 sem: VCR/ACT D/ADRIA =>mauvaise réponse => 2 cures VP16/CARBO à 21j intervalle	chirurgie en 2 temps: 1er tps: néphrectomie dte partielle 2/3, tumorectomie gche 2ème tps ap 3mois: totalisation néphrectomie gche avec limites d'exérèse tumorales	stade III bilatéral risque intermédiaire	9 Sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA 2/3 dose (clairance creat 79mL/mn)	non du fait du peu de rein qui reste (1/3 rein droit) + âge	rechute locale bilatérale, métastase hépatique et carcinose péritonéale DCD Avril 2009
N°4	M, 11 mois	synchrone	8 sem: VCR/ACT D puis 4 sem: VCR/ACT D/ADRIA	néphrectomie gauche	stade III risque intermédiaire	27 sem: protocole VCR/ACT D/ADRIA	loge rénale gauche Cobalt 60, 14,4 Gy 1,8 Gy/J, en 2 semaines	rémission complète nodule droit stable DDN : Juillet 2017
N°5	M, 1 mois	synchrone	12 sem: VCR hebdomadaire (ACT D nn ND) puis 42 sem: VCR/15j	non	non	non	non	polykystose rénale + suspicion polykystose hépatique débutante DDN : Sept 2017
N°6	F, 15 mois	synchrone	8 sem: VCR hebdomadaire (ACT D ND)	non	non	non	non	progression tumorale pdt chimio pré-op (non

Patient	Age/sexe	Découverte synchrone/métachrone	Chimiothérapie préopératoire	Chirurgie	Stade tumorale risque histologique	Chimiothérapie postopératoire	Radiothérapie	Evolution
			8 sem: VCR/ACT D (mais irrégularité ACT D)					optimale par manque ATC D) DCD Août 2012
N°7	F, 36 mois	synchrone	46 sem: VCR/ACT D	néphrectomie gauche	stade III haut risque	34 sem: protocole VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA	loge rénale gauche Cobalt 60, 20Gy 2Gy/j, 5j/sem, en 2 semaines	rechute à distance: métastases médiastino-pulmonaire + épanchement pleural => TTT métronomique DCD sept 2015
N°8	F, 13 mois	synchrone	53 sem: VCR/ACT D	non	non	non	non	rémission complète reins de taille normale DDN: Juillet 2017
N°9	F, 30 mois	synchrone	25 sem: VCR/ACT D => progression tumorale puis 4 cures VP16/CARBO + CYCLO/ADRIA (10sem)	urétéro-néphrectomie gche totale	stade III haut risque	34 sem: protocole VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA	non	rechute locale et à distance métastases hépatiques et osseuses DCD juillet 2015
N°10	F, 12 mois	synchrone	25 sem: VCR/ACT D	urétéro-néphrectomie gche élargie	stade I haut risque	7 sem: VCR/ACT D/ADRIA => progression tumorale puis protocole HR 34 sem: VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA	Recusée du fait de l'âge < 2ans + rein restant droit pathologique	Rémission complète 2 nodules rein droit stables, à surveiller. Dernières nvlls: Juillet 2017



Discussion



A. Ethiopathogenie

Le développement du rein est un processus complexe consistant en deux origines embryologiques distinctes, le néphrogène (mésenchymateux) et le ductogène (urétérique). Les deux voies de développement sont régulées par des facteurs de transcription, des proto-oncogènes, des facteurs de croissance de polypeptide qui agissent comme des molécules de signalisation et leurs récepteurs. Le néphroblastome ou encore tumeur de Wilm est le résultat direct d'une mauvaise évolution du rein embryonnaire [1,2].

La compréhension du développement normal du rein a contribué à la compréhension et au traitement du néphroblastome. Dans le néphroblastome, les processus de développement cellulaires du rein sont altérés. Il provient de précurseurs rénaux pluripotents qui subissent une prolifération excessive entraînant des composants stromaux indifférenciés, des cellules blastémateuses semblables à un mésenchyme condensé, des structures épithéliales primitives et des glomérules. Le néphroblastome ressemble donc morphologiquement au rein embryonnaire avec une architecture perturbée, associée à des précurseurs métanéphriques indifférenciés [1,2,3].

B. Epidémiologie

1. Néphroblastome et néphroblastome bilatéral

Les cancers de l'enfant sont rares : 1 à 3% des cancers humain, leur incidence annuelle est de 10 à 15 nouveaux cas sur 100000, et elles sont représentées dans 5 à 8% des cas par les tumeurs rénales.

Le néphroblastome est la tumeur rénale la plus fréquente chez l'enfant (90%), et représente environ 5% de l'ensemble des cancers chez l'enfant. Son incidence varie de 7 à 10cas/an/million d'habitants.

Cette incidence varie en fonction de l'origine ethnique : elle est plus faible dans les populations asiatiques (3 cas/million d'habitants), elle est de 7,5cas/million d'habitant dans les populations caucasiennes tandis que chez les afro-américains elle avoisine les 10cas/million d'habitant. On peut estimer qu'en France, environ 100 nouveaux cas sont diagnostiqués par an [4].

Les tumeurs sont bilatérales dans 5% des cas. Dans deux tiers des cas, elles surviennent de façon synchrone, et dans un tiers des cas de façon métachrone, c'est à dire par l'apparition d'une tumeur dans le rein restant après une rémission complète de la tumeur unilatérale initiale. L'intervalle entre la survenue du premier et du deuxième néphroblastome peut aller jusqu'à 6 ans.

Les cas sporadiques sont les plus nombreux, mais il existe des syndromes prédisposants. Certaines malformations sont associées à un risque accru de survenue de néphroblastome [5] :

- anidrie (absence congénitale d'iris), observée dans 1,1% des cas de néphroblastome
- héli hypertrophie corporelle, dans 2% des cas
- anomalies génito-urinaires, dans 4,5% des cas (rein en fer à cheval, duplicité)

Des formes familiales sont décrites dans 1,5 % des cas [6,7].

Les tumeurs bilatérales sont fréquemment associées à un syndrome malformatif (25 %). La proportion de forme anaplasique est identique, mais des discordances histologiques entre les deux reins peuvent être observées [4,7].

Des facteurs environnementaux ont été évoqués (exposition aux pesticides, aux colorants, profession des parents...), mais aucun n'a été formellement identifié.

L'âge de survenue se situe entre 1 et 5 ans avec une fréquence maximale à 3 ans et demi.

L'âge de survenue du néphroblastome bilatéral indépendamment ou en association à un syndrome malformatif est en moyenne de 2 ans et demi.

Les formes du nourrisson de moins d'un an et du grand enfant de plus de 7 ans sont rares, respectivement de 15% et de 2%.

Les formes congénitales à découverte néonatale sont très rares et les découvertes anténatales sont exceptionnelles [8].

Enfin, l'atteinte de l'adulte est possible mais reste exceptionnelle : plus de 200 cas sont rapportés dans la littérature [9].

Le sexe ratio est proche de 1 révélant un léger excès chez les filles : 0,89/1 selon les statistiques de la Société Nationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP)

2. Néphroblastomatose

La néphroblastomatose est une entité anatomo-pathologique rare caractérisée par la persistance anormale du blastème métanéphrogène au-delà de la 36^{ème} semaine de la vie fœtale, date à laquelle la maturation complète est achevée. C'est une affection qui pose un problème nosologique, en effet, plusieurs termes sont utilisés pour désigner la même affection.

En 1976, Bove et McAdams ont proposé une classification qui se base sur la variation de distribution du blastème métanéphrogène au niveau du rein, ce qui a permis de définir trois types histologiques:

- la néphroblastomatose superficielle multifocale
- la néphroblastomatose superficielle diffuse

- la néphroblastomatose profonde pancorticale qui est une entité exceptionnelle incompatible avec la vie et le décès survient par anurie à la période périnatale.

Beckwith lui, en 1990, a introduit le terme de 'restes néphrogéniques' pour toutes les lésions entrant dans ce cadre. Il distingue ainsi, d'une part les restes néphrogéniques péri-lobaires et les restes néphrogéniques intra-lobaires, qui sont localisés, et d'autre part la néphroblastomatose, terme utilisé lorsque ces restes néphrogéniques sont multiples ou diffus. Ce terme désigne également les cas où la présence de restes néphrogéniques peut être déduite (Néphroblastome bilatéral ou multifocal) [10].

L'âge de découverte se situe entre 1 et 3 ans et les masses rénales sont unilatérales ou bilatérales [11, 12]. Ces lésions sont considérées comme des précurseurs des néphroblastomes et se rencontrent également dans les syndromes prédisposant aux néphroblastomes.

Ainsi, certains syndromes malformatifs associés ont été fréquemment rapportés dans la littérature représentés principalement par le syndrome de Weedman Beckwith, l'hémi hypertrophie corporelle, le syndrome de Drash et le syndrome de Perlman.

La néphroblastomatose est rarement isolée et elle est souvent associée à un néphroblastome. En effet, l'étude anatomo-pathologique des pièces de néphrectomie élargie réalisée pour néphroblastome unilatéral trouve une néphroblastomatose associée dans 17% à 44% et elle atteint 99% des cas dans les néphroblastomes bilatéraux [10,13,14,15].

Sur 282 tumeurs de Wilms unilatérales analysables dans la série du NWTs, 28 % étaient associées de façon certaine à des RN et 12 % l'étaient probablement, avec une égale prévalence pour les RNPL et les RNIL. La présence de RNPL était fortement corrélée avec les tumeurs de Wilms bilatérales synchrones et les RNIL avec les tumeurs de Wilms controlatérales métachrones. Les RNIL étaient associés avec l'anidrie et le syndrome de Drash alors que les RNPL étaient plus souvent trouvés en cas d'hémi hypertrophie et de syndrome de Beckwith-Wiedemann. [16]

Dans la série de BOVE et MAC ADAMS [17], les 9 néphroblastomes bilatéraux étaient associés à une néphroblastomatose superficielle multifocale alors qu'elle n'est retrouvée que dans 23% des cas unilatéraux.

Tous les auteurs sont donc d'accord pour considérer la néphroblastomatose comme une lésion précurseur du néphroblastome et ceci devant leur association fréquente, leur ressemblance histologique et leur origine commune (blastème métanéphrogène) [13,18]. De plus, la présence de restes néphrogéniques au sein d'une pièce de néphrectomie expose d'autant plus le patient au risque d'une tumeur controlatérale ; risque majoré pour les enfants âgés de moins d'un an [19,20, 21]

Dans notre série :

De 2006 à 2015, 219 cas de néphroblastomes ont été enregistrés, 15 cas de néphroblastomes bilatéraux (soit 6.8%), dont seulement 10 sont retenus dans notre étude.

L'âge de survenue de la tumeur variait entre 1 mois et 3 ans soit une moyenne de 1 an et 8 mois.

Parmi les dix cas on note 4 filles et 6 garçons faisant un sexe ratio à 1,5.

L'atteinte était bilatérale et synchrone chez les 10 patients.

On retrouve une notion de consanguinité parentale chez deux d'entre eux.

Un seul malade présentait un syndrome malformatif type syndrome de Beckwith Weedman, sans notion de consanguinité parentale.

Tableau 13 : Caractéristiques épidémiologiques des patients dans les différentes séries publiées

Auteurs/Période d'étude/Référence	Nb cas	Cas bilatéraux	Incidence	Sexe (Ratio)	Age moyen	Synchrone/ Métachrone	Anomalies associées
Millara et al. (2005) 1881-2003 [35]	190	19	10%	7G/12F (0.6)	3.6 ans	14S/5M	-
Davidoff et al. (2008) 1999-2006 [36]	-	12	-	10G/2F (5)	2.9 ans	12S/0M	Cryptorchidie (n=5) Sd WAGR (n=1) Anomalies urogénitales (n=2) Sd WAGR (n=3) Sd DD (n=4)
Sudour et al. (2012) 1993-2001 [37]	826	49	6%	18G/31F (0.6)	2.3 ans	49S/0M	Sd Perlman (n=1) Hémihypertrophie corporelle(n=1) Autres (n=2)
Indolfi et al. (2013) 1990-2011 [38]	1413	93	6.6%	32G/61F (0.5)	2 ans	93S/0M	Sd BW (n=3) Sd WAGR (n=2) Sd Perlman (n=1) Sd DD (n=1) Hémihypertrophie corporelle(n=5) Autres (n=4)
Agarwala et al. (2014) 1999-2010 [39]	178	11	6.2%	8G/3F (2.6)	1.5 ans	11S/0M	Sd DD (n=1)
Tajaharu et al. (2014) 1996-2011 [40]	355	31	8.7%	16G/15F (1.1)	1.3 ans	31S/0M	Sd DD (n=2) Anomalies urogénitales (n=6)
User et al. (2015) 1980-2013 [41]	-	20	-	7G/13F (0.5)	2.5 ans	20S/0M	Sd WAGR (n=2) Sd DD (n=1) Hémihypertrophie corporelle(n=1)
S.H Chen et al. (2016) 1986-2015 [42]	67	7	9%	3G/4F (0.8)	1 an	7S/0M	Hypospadias (n=2) Cryptorchidie (n=2)
Notre étude	219	15	6.8%	6G/4F (1.5)	1.7 ans	15S/0M	Sd BW (n=1)

C. Clinique

1. Délai de consultation [43]

Du fait du caractère atypique des différentes manifestations, de leur discrétion et surtout leur non spécificité, il n'existe pas d'intervalle fixe ou précis de délai de consultation. Celui-ci peut donc aller de quelques jours à plusieurs mois.

Pour A. Nain [44], ce délai variait entre 1 et 9 mois, avec un délai moyen de 4 mois. Pour A.Landolsi [45] il variait entre 15 jours et 1 an, avec un délai moyen de 2 mois, alors que dans notre étude ce délai variait entre 1 semaine et 1 an, avec une moyenne de 3 mois et demi.

2. Motifs de consultation

2.1. Masse abdominale :

La découverte fortuite (parents) ou systématique (médecin) d'une masse abdominale est le mode de révélation habituel (80 %), cette masse est généralement :

- indolore, ferme, lisse.
- volumineuse à développement antérieur, dans l'hypochondre
- rapidement évolutive (l'examen était parfois normal quelques semaines avant)
- fragile et devant être examiner avec précaution car pouvant se rompre
- isolée, chez un enfant en bon état général.

Du fait d'une croissance tumorale progressive, l'augmentation du volume abdominal peut passer inaperçue et le diagnostic n'est posé que devant une importante distension abdominale. [46,47,48]



Figure 22 : Photo : masse de l'hypochondre gauche [1]

2.2. Hématurie:

Rapportée dans 20 % des cas, elle est rarement au premier plan mais témoigne d'une extension tumorale dans les cavités pyélo-calicielles. Elle est totale, franche et souvent récidivante.

2.3. Signes digestifs :

Le tableau clinique peut se présenter également sous forme consultation de vagues douleurs abdominales modérées ou sévères, accompagnées ou non de nausées ou de vomissements, généralement post-prandiaux. Ces signes sont souvent associés à une augmentation rapide de la taille de la tumeur.

2.4. Syndrome abdominal aigu:

Ce tableau correspond généralement à la mise en tension et/ou à la fissuration de la capsule rénale secondaire à une hémorragie intra-tumorale parfois après un traumatisme abdominal minime.

Il associe des douleurs abdominales intenses, une masse abdominale d'apparition rapide, et souvent une pâleur pouvant être en rapport avec une déglobulisation secondaire à une fissuration voir même à une rupture tumorale. Le tableau classique de choc hémorragique témoignant d'une rupture massive est, en revanche, tout à fait exceptionnel.

2.5. Hypertension artérielle :

GARRETT [49] WHITE [50], VAN DEN BERG [51] signalent une hypertension artérielle associée aux néphroblastomes bilatéraux.

Cette hypertension peut être due à:

- Une hypersécrétion de rénine par la tumeur.
- Une *ischémie rénale par compression de l'artère rénale, par compression de la capsule rénale ou par shunt artério-veineux dans le rein atteint.*

Bien que la majorité des enfants hypertendus redeviennent normo-tendus après exérèse tumorale et traitement anti-tumoral, un petit nombre le restera hypertendu. Dans la phase aigüe un traitement antihypertenseur peut s'avérer nécessaire.

L'hypertension artérielle n'a pas de signification pronostique péjorative.

2.6. Autres motifs de consultation:

La fièvre serait liée à la nécrose intra-tumorale spontanée.

Des signes généraux, d'importance différente peuvent motiver la consultation à type de malaise général, amaigrissement, asthénie, hyperthermie ou pâleur cutanéomuqueuse.

Les métastases prévalentes sont très rares. Il s'agit essentiellement d'images nodulaires pulmonaires découvertes sur une radiographie standard prescrite pour des symptômes respiratoires atypiques et traînants. Les signes témoignant de l'existence d'autres métastases sont très inhabituels (hépatomégalie, adénopathie sus-claviculaire, douleurs osseuses ...) et doivent faire plutôt évoquer un neuroblastome métastatique.

Les symptômes cardiaques secondaires à un thrombus cave sont exceptionnels.

Par exemple, HOLBROOCK décrit une tumeur de Wilms bilatérale se présentant dans un tableau associant une défaillance ventriculaire droite, une insuffisance rénale aigue et un défaut de remplissage des artères pulmonaire à l'angiocardigraphie.

Dans notre étude :

Une masse abdominale a été retrouvée chez tous nos malades.

Des manifestations digestives ont été rapportées chez 5 malades dont un présentait un syndrome abdominal aigu.

Hématurie et fièvre ont été retrouvées chez 3 malades. Par ailleurs d'autres manifestations, tels qu'un amaigrissement, altération de l'état général ou infection urinaire ont également été retrouvées respectivement chez 2 et 1 malade.

Aucun cas d'HTA n'a été notifié dans notre série.

Tableau 14 : Mode de découverte les plus fréquents des néphroblastomes dans les séries publiées.

Auteurs/Référence	Mode de découverte les plus fréquents
Millara et al. [35]	Masse abdominale (n=14/19) HTA (n=2/19)
Davidoff et al. [36]	Masse abdominale (n=10/12) HTA (n=8/12)
Agarwala et al. [39]	Masse abdominale (n=9/11)
User et al. [41]	Masse abdominale (n=7/20) Douleur abdominale (n=6/20)
Notre étude	Masse abdominale (n=10/10) Hématurie (n=3/10) Douleur abdominale (n=5/10)

3. Examen clinique:

1.1. Abdomen:

On note parfois, dès l'inspection, un abdomen volumineux et une masse visible au niveau d'un flanc, pouvant dépasser la ligne médiane et atteindre l'hypogastre ; la palpation (prudente en raison du risque de rupture) retrouve une tumeur ferme, lisse, régulière, indolore, avec possibilité d'un contact lombaire. La fosse lombaire controlatérale doit être palpée à la recherche d'une éventuelle localisation bilatérale, cependant la tumeur peut passer inaperçue lors de l'examen clinique et n'est diagnostiquée qu'à l'occasion des examens complémentaires.

La mesure du périmètre ombilicale et du plus grand diamètre abdominale aident par ailleurs à évaluer initialement la taille de la tumeur, et par la suite à évaluer l'évolution tumorale et la réponse au traitement.

Dans les tumeurs très volumineuses, des compressions veineuses profondes secondaires à la tumeur peuvent s'observer et se traduisent cliniquement par une circulation veineuse collatérale.

Le reste de l'abdomen est habituellement libre, il n'existe pas de signe d'ascite par opposition aux lymphomes non hodgkiniens abdominaux. Cependant la recherche d'une hépatomégalie peut orienter vers l'extension de la tumeur.

1.2. Examen général:

L'examen clinique doit être complet.

Il recherche entre autres des signes de compressions (hernie, varicocèle, œdèmes des membres inférieurs...), des malformations des organes génitaux externes (hypospadias, cryptorchidie...) ou encore d'autres signes pouvant orienter vers un syndrome de prédisposition (hémi-hypertrophie corporelle, macroglossie, anomalies oculaires...)

La recherche d'hypertension artérielle ou d'anomalie de l'auscultation cardiaque, pouvant faire évoquer l'existence d'un thrombus tumoral intra-cave remontant dans le cœur, est systématique.

L'examen pleuropulmonaire est également indispensable et peut parfois révéler soit une infection concomitante soit un syndrome pleural pouvant être en rapport avec une localisation métastatique.

Dans notre étude :

Chez tous les patients, l'examen a révélé une masse abdominale avec contact lombaire. Le périmètre ombilical variait selon l'âge et la taille de la tumeur allant de 36 à 55 cm avec une moyenne de 45cm.

Deux malades présentaient une circulation veineuse collatérale, leurs périmètres ombilicaux étaient de 45 cm chez un enfant de 1 an et 6 mois, et de 59 cm chez un enfant de 1 an et 10 mois.

Un seul patient, âgé de 2 ans et 6 mois avait un syndrome de Beckwith Weedman et présentait une macroglossie, acromégalie (+3DS), en plus d'une malformation congénitale de la main droite.

D. Bilan radiologique (45,52, 53)

1. Diagnostic positif

1.1. L'échographie abdominale:

Devant tout syndrome de masse tumorale ou simple douleur abdominale chez l'enfant, l'échographie reste l'examen de première intention. Elle est réalisée à la phase diagnostique et régulièrement au cours de la phase thérapeutique pour évaluer le volume et la progression ou la régression tumorale.

Elle met en évidence une masse tumorale intra-rénale, déformant les contours du rein, pleine, solide (hyperéchogène), souvent hétérogène renfermant des plages hypoéchogène correspondant à des remaniements nécrotiques (figure 2). Elle peut apparaître également sous forme de masse multi kystique, encapsulée avec des cloisons d'épaisseur variable (Figure 3).

L'évaluation du volume de la tumeur et sa localisation est essentielle pour le suivi au long cours : elle permettra la comparaison avec les prochains examens radiologiques au cours de la l'évaluation thérapeutique. Il faut donc mesurer, suivant les trois plus grands diamètres, la masse principale et en cas de localisations multiples, chaque nodule séparément.



Figure 23: Néphroblastome droit, aspect échographique : volumineuse tumeur bien limitée, échogène, hétérogène avec de petites zones anéchogènes, kystiques ou nécrotiques. [45]

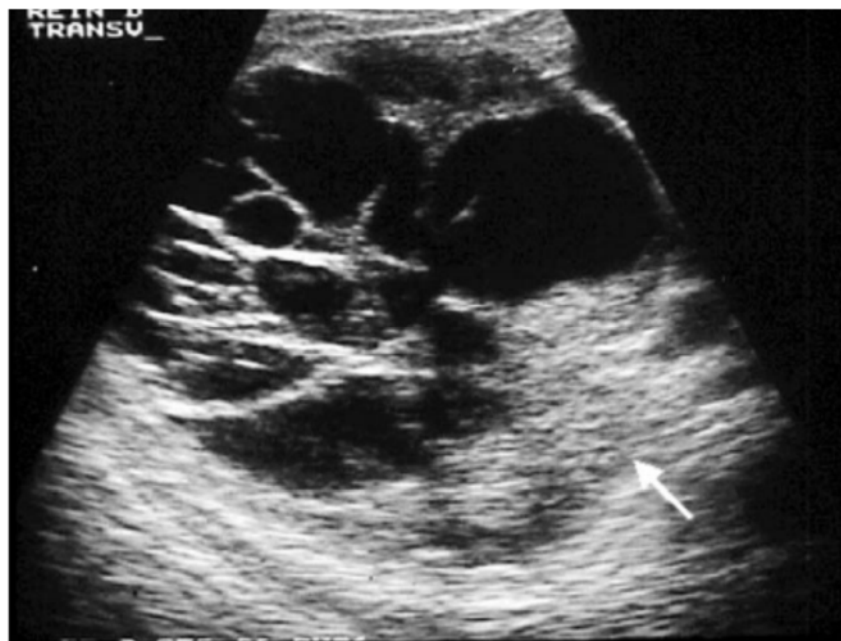


Figure 24 : Néphroblastome droit, aspect échographique : volumineuse tumeur bien limitée, très hétérogène, d'aspect kystique cloisonné dominant, avec zone tissulaire [45] (flèche).

La tumeur présente, en doppler, une vascularisation variable, sans caractéristiques spécifiques. Le pédicule artériel rénal est en général refoulé par la tumeur (Figure 4).

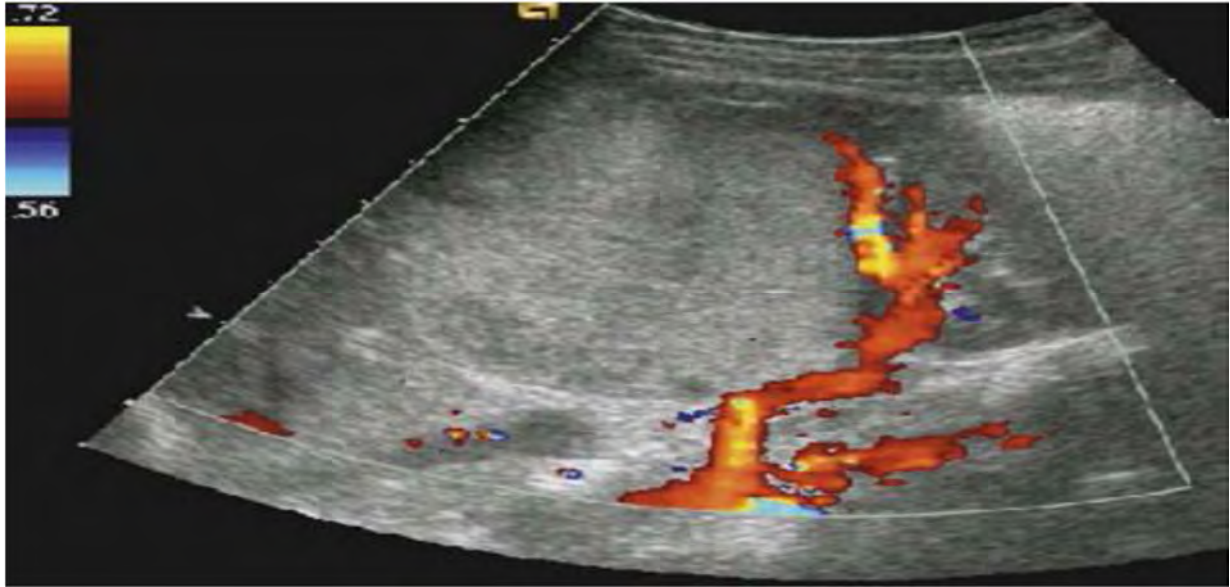


Figure 25: Néphroblastome: vascularisation artérielle rénale refoulée par la tumeur [45]

Dans les tumeurs très volumineuses, le parenchyme rénal sain se retrouve refoulé à la périphérie, devenant ainsi invisible. Dans d'autres cas contraires, le rein peut paraître normal et la tumeur semble posée sur ce dernier, et ce en cas de masse à développement exo-rénal. Dans ces cas-là, il est nécessaire de confirmer la continuité entre la masse et le parenchyme rénal pour parler de néphroblastome.

D'autres formes sont moins caractéristiques : tumeurs de petite taille ou tumeur à développement intra rénal prédominant.

Par ailleurs, l'échographie permet également de rechercher des signes de rupture ou fissure tumorale, à savoir un épanchement périrénal (rétropéritonéal)

voir même un épanchement péritonéal, et aussi d'évaluer le rein controlatéral. Ainsi cet examen permet de diagnostiquer les formes bilatérales synchrones et même de rechercher une néphroblastomatose sous-jacente.

La présentation en imagerie de la néphroblastomatose n'est pas univoque. Les formes diffuses se traduisent, en échographie, par deux gros reins dont l'architecture est désorganisée par la présence de nodules plutôt hypoéchogènes.

L'échographie abdominale a été réalisée chez tous nos malades.

1.2. La radiographie de l'abdomen sans préparation : ASP

Elle donne un aperçu global de la cavité abdominale en montrant une opacité anormale du flanc pouvant dépasser la ligne médiane, effaçant l'image du bord externe du psoas, refoulant les clartés digestives qui la moulent. Elle montre parfois des calcifications. L'apport du cliché simple de l'abdomen est minime, celui-ci n'est en pratique plus réalisé.

L'ASP n'est pratiqué dans aucun cas dans notre série

1.3. La TDM abdominale

La TDM permet, avec plus de précision que l'échographie, de répondre à certaines questions : extension vers les voies excrétrices, atteinte ganglionnaire, franchissement capsulaire avec envahissement de la graisse péri-rénale. Elle permet également une évaluation volumétrique plus reproductible qu'en échographie et une meilleure étude de la masse tout en éliminant d'autres étiologies. De plus cet examen est plus sensible quant à la détection des restes néphrogéniques, nodules légèrement plus denses que le parenchyme rénal sur les images non injectées. Après injection, ils se rehaussent de manière homogène, moins intense que le cortex.

Sur les coupes sans injection intraveineuse de produit de contraste, la masse correspondant au néphroblastome apparaît solide et hétérogène ; des calcifications et des îlots graisseux intra tumoraux sont parfois visibles. Cette hétérogénéité se renforce par le rehaussement après injection de produit de contraste. Parfois, la tumeur peut apparaître majoritairement kystique et cloisonnée, toujours très bien limitée. La localisation sous-capsulaire est très évocatrice du diagnostic ; elle peut réaliser une espèce de croûte sous-corticale de plusieurs millimètres d'épaisseur, entourant le parenchyme rénal normal.

Enfin la TDM peut également révéler des malformations sous-jacentes type « rein en fer à cheval »

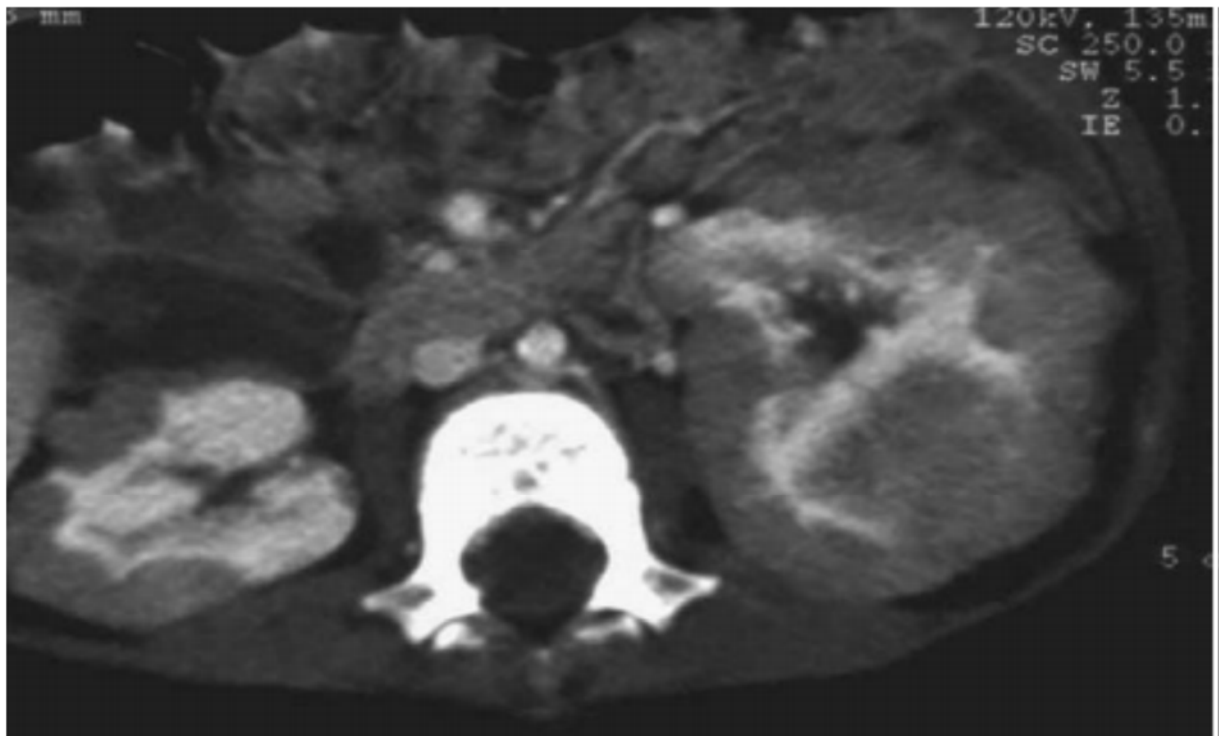


Figure 26 : Syndrome de Beckwith-Wiedemann : en tomodensitométrie, plusieurs nodules tumoraux à gauche, et « croûte » hypodense bilatérale d'une néphroblastomatose. [45]



Figure 27: processus tumoral du rein droit refoulant la VCI sans l'envahir [54]

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié de la TDM abdominale.

1.4. L'imagerie par résonance magnétique : IRM abdominale [55-56]

L'IRM est essentiellement indiquée en cas de masse volumineuse ou lorsque l'échographie et le scanner abdominaux n'ont pas pu affirmer l'appartenance rénale de la tumeur.

Ainsi, elle permet de rattacher la masse à son origine rénale et d'étudier ses rapports avec les axes vasculaires. En pondération T1 : la masse donne un signal plus faible que le parenchyme rénal avec perte de visibilité des pyramides. En pondération T2 : le signal devient intense, plus difficile à dissocier du parenchyme sain.

La néphroblastomatose, quant à elle, se présente sous forme de lésions en hypo signal en T1 et en T2. Cependant, les formes multifocales ne peuvent être distinguées d'une authentique tumeur de Wilms bilatérale.

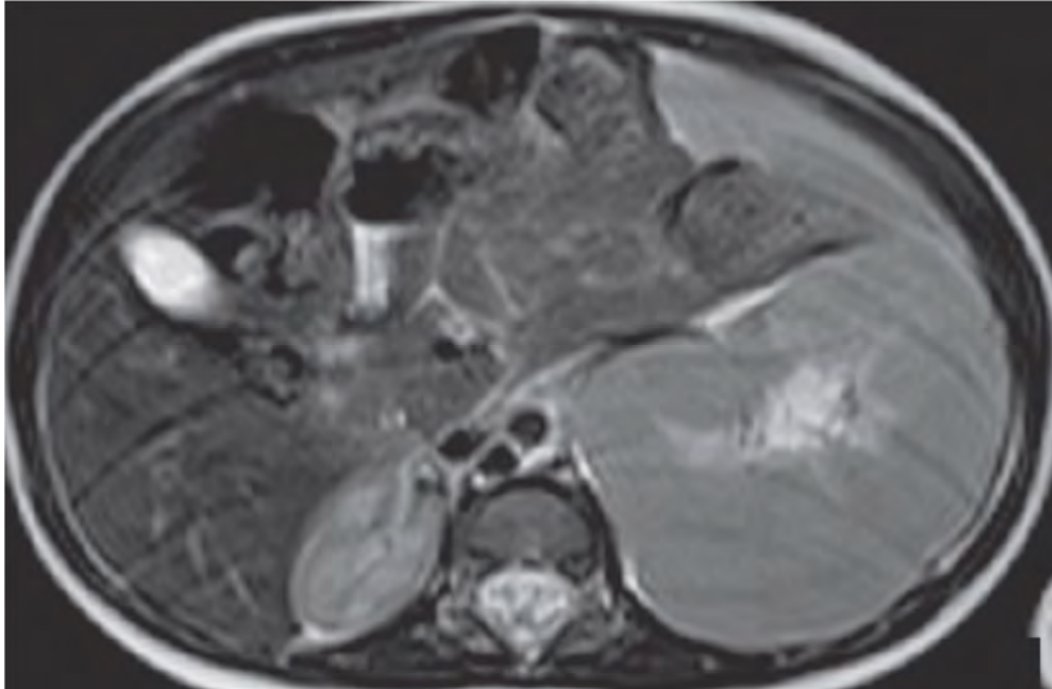


Figure 28 : Imagerie par résonance magnétique : Bandeau périphérique en hypo-T2 de néphroblastomatose péri-lobaire diffuse du rein gauche. [54]

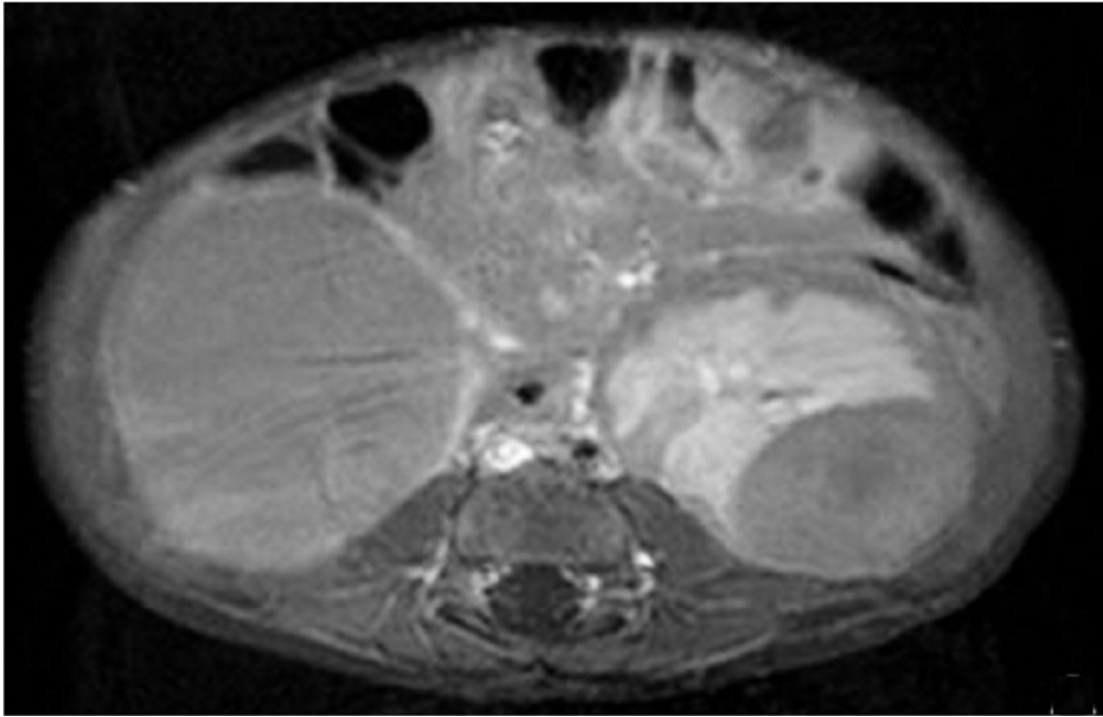


Figure 29 : IRM axiale pondérée en T1, avec rehaussement par produit de contraste. Tumeurs des pôles inférieurs droit et gauche, compatibles avec une tumeur de Wilms bilatérale. Mais la partie antérieure du rein gauche est aplatie par un tissu évoquant des résidus néphrogéniques périlobaires diffus. [54]

Dans notre étude :

L'IRM n'a été réalisée que pour un seul patient confirmant le diagnostic de néphroblastome bilatéral sur néphroblastomatose.

2. Bilan d'extension

Le néphroblastome – lorsqu'on l'identifie – est rarement associé à des métastases. Les métastases– lorsqu'elles existent – sont pulmonaires (90 %), hépatiques (15 %), abdominales (carcinose) (5,5 %), ganglionnaires (4 %), osseuses (3 %) ou cérébrales. (20) On peut observer une association de ces différentes localisations de métastases. Les examens qui vont permettre de déceler ces métastases seront décrits selon la localisation.

2.1. Bilan locorégional :

a. *Echographie abdominale:*

La découverte échographique de la masse au niveau du rein doit conduire systématiquement à réaliser un bilan d'extension locorégionale à la recherche de:

- signes de fissuration ou de rupture tumorale (épanchement péri-tumoral ou intrapéritonéal abondant).
- extension dans la veine rénale et la veine cave inférieure par le doppler en recherchant des thromboses vasculaires, parfois prolapsus dans les cavités excrétrices
- retentissement sur les cavités excrétrices urinaires : dilatation pyélo-calicielle ou envahissement
- recherche d'anomalies sur le rein controlatéral : nodules tumoraux ou anomalies corticales
- recherche d'adénopathies rétro-péritonéales
- recherche de métastases hépatiques.

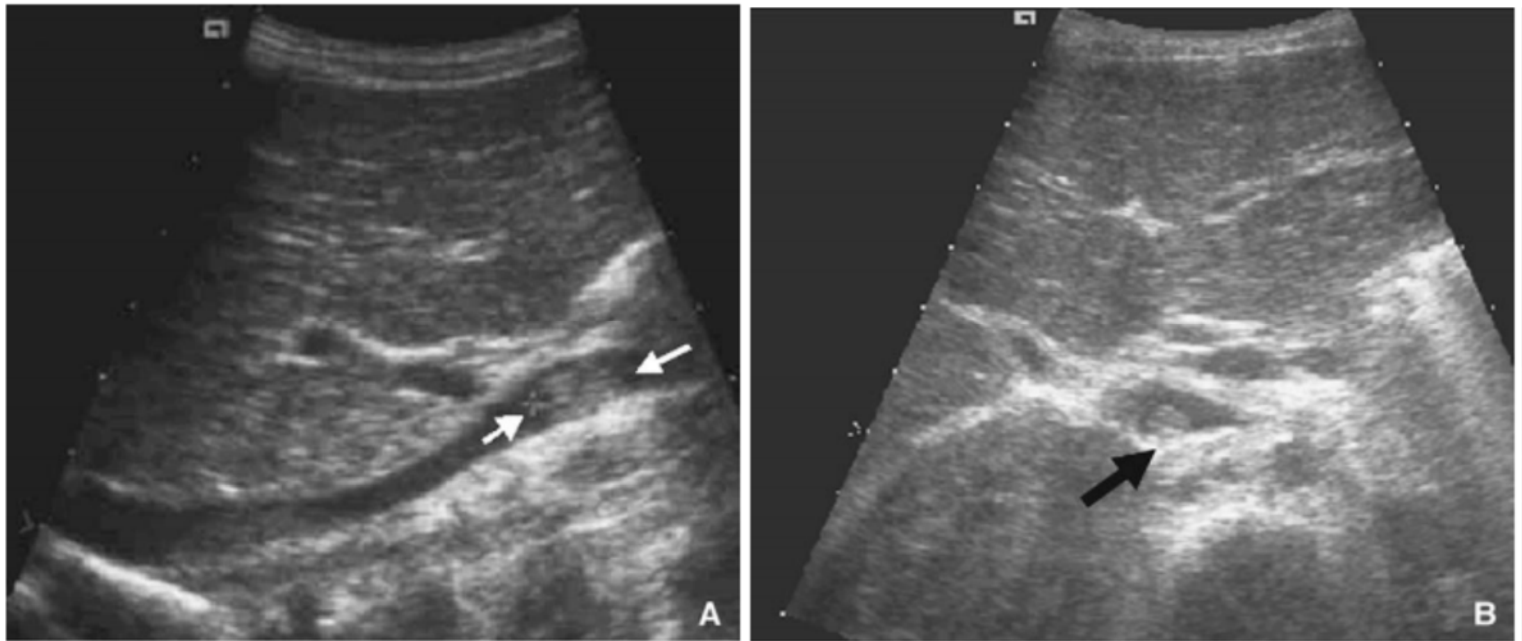


Figure 9 : thrombus cave (flèches) dans le bilan initial A. Coupe sagittale. B. Coupe transversale. [45]

b. TDM abdominale :

Essentielle pour l'évaluation initiale de l'ensemble de l'abdomen, la TDM permet, avec plus de précision que l'échographie, de rechercher l'extension vers les voies excrétrices, l'atteinte ganglionnaire, un éventuel franchissement capsulaire avec envahissement de la graisse périrénale, et permet de mieux apprécier l'atteinte du rein controlatéral. Elle permet également de préciser la cartographie vasculaire et ses rapports à la tumeur en bilan préopératoire, à la demande du chirurgien. Enfin, elle permet de rechercher des métastases hépatiques

c. IRM abdominale :

Cette technique permet également de répondre aux objectifs du bilan abdominal et en particulier en étudiant l'atteinte de la veine cave.

2.2. Bilan général :

a. Radiographie pulmonaire :

La radiographie du thorax de face et de profil est systématiquement réalisée à la recherche des métastases pulmonaires, présentes dans 10% des cas. Cependant le volume tumoral sous-diaphragmatique ne favorise pas la réalisation d'un cliché en parfaite inspiration, rendant ainsi son analyse difficile. En cas de métastases visibles à la radiographie, un scanner thoracique est nécessaire pour localiser et mesurer avec précision les lésions.

Dans notre étude la radiographie thoracique a été effectuée chez les 10 patients n'objectivant pas d'anomalies en faveur de métastases pulmonaires.



Figure 10 : Radiographies thoraciques de face et de profil montrant des nodules pulmonaires (flèches blanches). [45]



Figure 11 : radiographie thoracique montrant des images en faveur de métastases pulmonaires

b. TDM thoracique :

La scanner thoracique est indiqué s'il existe des images suspectes sur la radiographie thoracique ou en cas de symptomatologie trainante respiratoire avec radiographie thoracique normale. La TDM permettrait ainsi de mettre en évidence des nodules parfois invisibles sur la radiographie simple. Ces nodules peuvent parfois s'excaver.

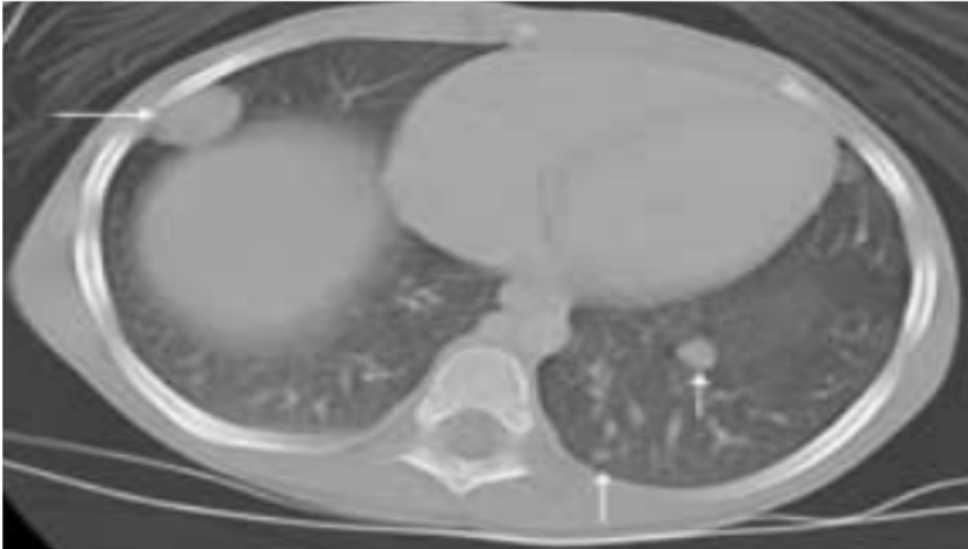


Figure 12 : Scanner thoracique. Confirmation des images nodulaires métastatiques dans les deux poumons (flèches). [45]



Figure 13 : radiographie thoracique (A) lors du bilan initial ne montre pas de métastase pulmonaire, alors que plusieurs nodules sont visualisés en TDM (B). [45]

c. scintigraphie osseuse :

La réalisation d'une scintigraphie osseuse n'est pas systématique vu que Les métastases osseuses sont très rares (0.8% des cas au moment du diagnostic). Elle n'est indiquée que devant des signes cliniques évocateurs, une forme atypique pouvant évoquer une histologie défavorable telle que le sarcome à cellules claires ou la tumeur rhabdoïde.

d. TDM / IRM cérébrale :

Les métastases cérébrales sont recherchées lors du diagnostic en cas de tumeur rénale d'histologie défavorable, l'IRM est plus sensible que le Scanner.

e. Angiographie :

Elle est devenue rarement indispensable au diagnostic depuis l'avènement des techniques d'imagerie médicale. Elle a un intérêt dans les tumeurs de Wilms sur rein en « fer à cheval » ; les formes bilatérales, si une néphrectomie partielle est envisagée ; ou sur rein unique ; et chaque fois que le chirurgien en a la nécessité en préopératoire.

2.3. Nouvelles techniques d'imagerie

a. Tomographie par émissions de positrons, couplée à la tomодensitométrie (Pet Scanner) :

La TEP-TDM [57, 58, 59, 60] utilisant le fluorodéoxyglucose (186FDG) est une technologie fonctionnelle émergente en oncologie pédiatrique. Quelques études ont montré ses applications potentielles dans la prise en charge de la Tumeur de Wilm (TW), mais celles-ci doivent être confirmées par des études plus larges.

La TW accumule le 18-FDG, ce qui entraîne une hyperfixation révélée par la caméra TEP. L'intensité de la fixation varie selon le type histologique de la tumeur : la fixation est alors très élevée pour les tumeurs anaplasiques ; et basse pour les tumeurs à risque histologique faible. Cependant, la lecture du TEP-TDM peut être perturbée par la fixation physiologique intense au niveau de l'appareil urinaire. L'élimination urinaire du tracé radioactif pourrait masquer une lésion intra-rénale. Aussi, les lésions de moins de 5 mm ne sont pas détectées. Enfin, l'hyper-métabolisme n'est pas spécifique d'une lésion maligne.

Les applications potentielles de la TEP-TDM seraient d'améliorer l'évaluation de l'étendue de l'atteinte tumorale, notamment au niveau pulmonaire, en différenciant les nodules à métabolisme actif (donc suspect de malignité) des nodules bénins. D'autre part elle permettrait de distinguer certaines images anormales parfois présentes après traitement (fibrose, remaniements postopératoires) de la tumeur résiduelle, voire de distinguer les lésions de restes néphrogéniques (RN) de la TW, et ce afin de mieux orienter la prise en charge thérapeutique.

b. IRM de diffusion : [61, 62]

Chez l'enfant, contrairement à l'adulte, la diffusion ne permet pas, sur les seules valeurs du coefficient de diffusion (*apparent diffusion coefficient* [ADC]), de distinguer une tumeur maligne d'une tumeur bénigne. La diffusion peut aider à différencier une tumeur active de la nécrose et ainsi guider une éventuelle biopsie. Elle pourrait avoir un intérêt pour évaluer la réponse à la chimiothérapie en détectant les sites tumoraux encore actifs après traitement.

E. Bilan biologique [53,63]

L'état de la fonction rénale est évalué et une exploration de la coagulation permet d'éliminer les rares coagulopathies décrites dans les néphroblastomes (syndrome de Willebrand acquis) [47].

La fonction rénale est normale sauf dans de rares cas de tumeurs bilatérales successives après néphrectomie ou lorsqu'existe un syndrome néphrotique associé.

L'hypercalcémie doit faire suspecter une tumeur rhabdoïde.

Le dosage des catécholamines urinaires (acide vanylmandélique, acide homovanylique et dopamine) est indispensable pour éliminer un neuroblastome. Ce dosage, réalisé par un recueil d'urines sur 24H, est demandé devant toute masse susceptible d'être un neuroblastome.

Des signes inflammatoires ou une anémie peuvent exister. Une augmentation du taux de l'érythropoïétine a été décrite, avec ou sans polyglobulie, dans le néphroblastome.

La présence d'une hyperleucocytose peut faussement orienter vers une infection et peut parfois faire pratiquer une biopsie à l'aiguille.

Généralement, un bilan biologique standard est demandé pour évaluer la fonction rénale et rechercher le retentissement de l'hématurie et de la masse tumorale.

Par conséquent, il n'existe donc aucun marqueur sanguin ou urinaire spécifique de cette tumeur.

Dans notre étude :

Le bilan rénal était normal chez tous nos malades.

Les catécholamines urinaires ont été réalisées pour 4 malades et étaient négatives.

6 patients présentaient une anémie.

F. Anatomie pathologique [45,52,53,64]

La répartition des types histologiques du néphroblastome de l'enfant est très différente de celle des adultes. La classification histo-pronostique pédiatriques distingue des tumeurs de bas risque (histologie favorable), de risque intermédiaire (histologie standard) ou de haut risque (histologie défavorable).

Le pathologiste est confronté plus souvent à une pièce de néphrectomie qu'à une biopsie et la qualité de la prise en charge de la pièce opératoire et des prélèvements est fondamentale. L'expérience du pathologiste est à prendre en compte et la relecture centralisée des lames est de toute façon systématique.

1. Néphroblastome

1.1. Macroscopie

a. Description de la tumeur

Il s'agit d'une tumeur maligne embryonnaire développée à partir du blastème néphrogénique. Les cellules tumorales présentent plusieurs voies de différenciation reproduisant l'histologie du rein en voie de développement.

Nous décrirons tout d'abord les néphroblastomes faisant l'objet d'une chirurgie première, sachant tout de même que selon le protocole de la SIOP, la plupart des tumeurs reçoivent une chimiothérapie préopératoire modifiant l'aspect tumoral [67, 68].

Souvent, le néphroblastome est une tumeur arrondie, clairement délimitée du parenchyme rénal adjacent par une capsule fibreuse péri-tumorale.

Elle est en règle très volumineuse, faisant environ 8 à 10 cm, au moment de la découverte.

Siège sur le pôle supérieur, inférieur ou multifocal, elle est habituellement solide, ferme, et bien limitée, déformant le rein.

A la coupe, la tumeur a une tendance majeure à faire saillie. Il s'agit d'une masse uniforme, gris pâle ou ocre avec des zones centrales de nécrose et d'hémorragie d'allure pseudo-kystique ou des contingents réellement kystiques. Des calcifications sont découvertes dans 15% des spécimens anatomiques.

Elle est de consistance molle ou ferme selon la richesse en contingent stromal, parfois kystique. Un aspect botryoïde est possible avec protrusion polypoïde dans le système pyélo-caliciel [69].

La présence d'hémorragie ou de nécrose témoigne parfois d'une rupture traumatique ayant précédé la néphrectomie, rupture fréquente compte tenu de la fragilité de la tumeur.

L'extension à la veine rénale et des métastases ganglionnaires locales sont fréquentes, tout comme l'extension à la veine cave.

b. Macroscopie après chimiothérapie :

La chimiothérapie en préopératoire s'associe à des remaniements majeurs : nécrose classique, mais aussi larges plages jaune chamois correspondant histologiquement à des histiocytes xanthélasmiés [70].

L'apparition de kystes sous chimiothérapie, en général consécutifs à la

nécrose, est fréquente, tout comme la densification d'une épaisse capsule fibreuse, parfois légèrement godronnée, autour de la tumeur dont le volume a le plus souvent considérablement régressé sous chimiothérapie.

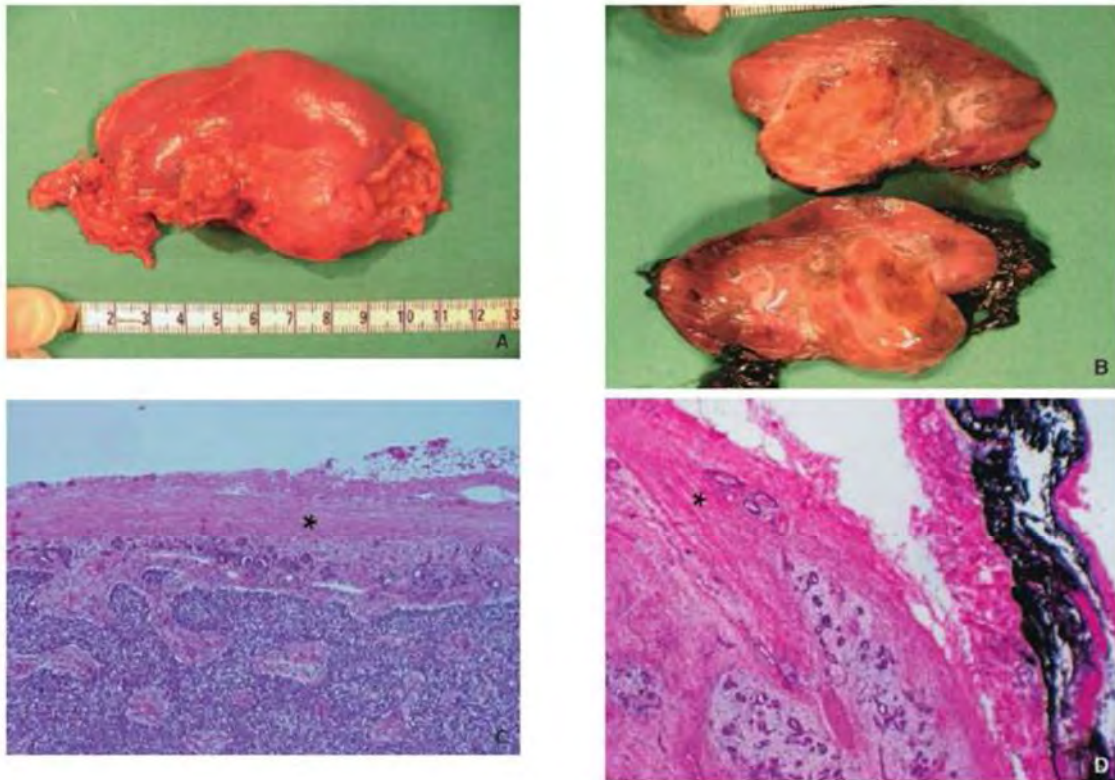


Figure 30 [66]

- A. Pièce de néphrectomie fermée à l'état frais.
- B. Pièce de néphrectomie ouverte après encrage : tumeur médio rénale avec pseudocapsule périphérique.
- C. Stade I : tumeur intra-rénale. *Capsule respectée. Hémalun-phloxine-safran (HPS) $\times 10$.
- D. Stade II : pseudocapsule fibreuse infiltrée par le néphroblastome (*). HPS $\times 10$.



Figure 31 : Néphroblastome, aspect macroscopique [46]

c. Classification par stades: Critères selon SIOP 2001 et NWTSG :

Elle est déterminée après l'intervention chirurgicale en fonction des comptes rendus opératoires et anatomo-pathologiques. Elle est définie par des critères dans l'esprit de la classification TNM et adaptée de façon très proche au néphroblastome dans les deux grands groupes coopérateurs que sont la SIOP et le NWTSG.

Tableau 15 : Classification clinico-pathologique selon les critères de la SIOP et de la NWTS (64)

STADE	NWTS (avant chimiothérapie)	SIOP (après chimiothérapie)
I (24%)	<p>a. tumeur limitée au rein et réséquée complètement</p> <p>b. tumeur non rompue pendant ou avant le retrait</p> <p>c. vaisseaux du sinus rénal non impliqués au-delà de 2mm</p> <p>d. pas de résidu tumoral apparent au-delà des marges d'excision</p>	<p>a. la tumeur est limitée au rein ou entourée d'une pseudo capsule fibreuse si elle se développe en dehors des contours normaux du rein. La capsule rénale ou pseudo capsule peut être infiltrée par la tumeur mais celle-ci n'atteint pas la surface extérieure et réséquée complètement.</p> <p>b. la tumeur peut faire une protrusion dans le système du bassinet et « plonger » dans l'uretère mais n'infiltré pas leurs parois.</p> <p>c. les vaisseaux ou les tissus mous du sinus rénal ne sont pas atteints.</p> <p>d. les vaisseaux intra-rénaux peuvent être atteints.</p>
II (45%)	<p>a. La tumeur s'étend en dehors du rein mais est complètement réséquée.</p> <p>b. pas de résidu tumoral apparent au-delà des marges de l'excision.</p> <p>c. Le thrombus tumoral présent dans les vaisseaux en dehors du rein est considéré stade II si le thrombus est enlevé en bloc avec la tumeur.</p>	<p>a. La tumeur s'étend en dehors du rein ou pénètre la capsule rénale et/ou la pseudo capsule fibreuse dans la graisse péri rénale mais est complètement réséquée (marges de résection indemne).</p> <p>b. La tumeur infiltre le sinus rénal et/ou envahi les vaisseaux sanguins ou lymphatiques en dehors du parenchyme rénal mais est complètement réséquée.</p> <p>c. La tumeur infiltre les organes adjacents ou la veine cave mais est complètement réséquée.</p>
III (20%)	<p>a. Atteinte des ganglions lymphatiques du hile rénal, des chaînes péri-aortiques, ou au-delà.</p> <p>b. Contamination péritonéale diffuse par la tumeur.</p> <p>c. Les implants tumoraux sont retrouvés sur la surface du péritoine.</p> <p>d. Tumeur dépasse les marges chirurgicales macro ou microscopique.</p> <p>e. Tumeur n'est pas complètement résécable en raison de l'infiltration locale des structures vitales.</p>	<p>a. Excision incomplète de la tumeur qui s'étend au-delà des marges de résection (tumeur macroscopique ou histologique résiduelle post- opératoire).</p> <p>b. Tout ganglion lymphatique abdominal tumoral.</p> <p>c. Rupture tumorale en pré ou per opératoire (sans tenir compte des autres critères du stadification).</p> <p>d. La tumeur a pénétré la surface péritonéale.</p> <p>e. Thrombus tumoraux présents au niveau de la marge de résection des vaisseaux ou de l'uretère, réséqués ou retirés par petits fragments par le chirurgien.</p> <p>f. La tumeur a été biopsie chirurgicalement avant la chimiothérapie préopératoire ou la chirurgie.</p>
IV (10%)	Métastases hématogènes ou métastases ganglionnaires à distance	Métastases hématogènes (poumon, foie, os, cerveau ...) ou métastases ganglionnaires en dehors de la région abdomino-pelvienne.
V (5 à 10%)	Tumeur rénale bilatérale au moment du diagnostic initial.	Tumeur rénale bilatérale au diagnostic.

Les stades IV peuvent être sous-classifiés en stade « local » I, II ou III.

Les stades V, bilatéraux, font eux l'objet de recommandations protocolaires.

Enfin, pour le stade I, il est rappelé que la plus grande prudence doit être observée avant d'admettre un stade I et les conséquences thérapeutiques que cela comporte. Il est donc indispensable que la totalité de la pièce non ouverte ait été vue et étudiée par le pathologiste, et que ce dernier ait été en contact précis, oralement et par écrit, avec le chirurgien.

1.2. Microscopie

a. Composante histologique

L'aspect microscopique du néphroblastome est très polymorphe.

Dans cette tumeur, reproduisant la néphrogénèse, les 3 composantes du métanéphros en différenciation peuvent être observées (fig. 11) :

- Blastème indifférencié
- Structures épithéliales (tubes et ébauches de glomérules)
- Contingent mésenchymateux ou stromal (tissu conjonctif, dérivés mésodermiques divers)

Classiquement, l'aspect histologique est celui d'un néphroblastome triphasique associant, en proportions variables, blastème, différenciation épithéliale et différenciation stromale. Toutefois, des formes biphasiques et même monophasiques sont possibles.

• Le contingent blastématique (Fig. 13) serait de stade d'extension plus élevé au diagnostic. L'architecture est diffuse, nodulaire ou « serpentine ».

•La composante épithéliale est présente dans la plupart des néphroblastomes et sa prédominance signerait le caractère moins agressif de la tumeur (plus de 80% sont découverts au stade I et seulement 5,7% aux stades III et IV). Il peut s'agir d'un contingent épithélial facilement reconnaissable, bien différencié, ou parfois d'un aspect plus mature, souvent après chimiothérapie.

•Quant à la composante stromale, il existe différents types de différenciation. En l'absence de différenciation épithéliale et/ou blastématique, les aspects de différenciation stromale peuvent entraîner des difficultés diagnostiques. Tous les types de différenciation stromale peuvent être présents.

***b. degré de malignité et classification histologique du néphroblastome
SIOP 2001***

Le degré de malignité du néphroblastome est variable en fonction du type histologique. Des sous-types d'un grand intérêt pronostique doivent être identifiés, en tenant compte de la nécrose et de la maturation du contingent, notamment stromal, induite par la chimiothérapie.

La classification histologique complète la classification opératoire et permet de définir le traitement qui va suivre la chirurgie. La chimiothérapie première ne gêne pas l'examen histologique.

La SIOP classe histologiquement ces tumeurs, pour les cas traités préalablement par chimiothérapie, en trois grades.

On retrouve trois groupes de formes histologiques différentes: bas, intermédiaire ou haut risque. Selon ces formes histologiques, l'attitude thérapeutique sera différente. Plus le risque est important, plus l'arsenal thérapeutique utilisé le sera aussi.

Tableau 16 : Classification SIOP 2001 des tumeurs rénales de l'enfant (62)

Pour les cas prétraités	Pour les cas de néphrectomie primaires
<p>I. Faible risque</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Néphroblastome mésoblastique</i> ▪ Néphroblastome différencié partiellement kystique ▪ Néphroblastome complètement nécrosé <p>II. Risque intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Néphroblastome type épithélial ▪ Néphroblastome type stromal ▪ Néphroblastome type mixe ▪ Néphroblastome type régressif ▪ Néphroblastome avec anaplasie focale <p>III. Haut risque</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Néphroblastome type blastémateux ▪ Néphroblastome avec anaplasie diffuse ▪ <i>Sarcome rénal à cellule claires</i> ▪ <i>Tumeur rhabdoïde du rein</i> 	<p>I. Faible risque</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Néphroblastome mésoblastique</i> ▪ Néphroblastome différencié partiellement kystique <p>II. Risque intermédiaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Néphroblastome non anaplasique avec ses variantes ▪ Néphroblastome avec anaplasie focale <p>III. Haut risque</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Néphroblastome avec anaplasie diffuse ▪ <i>Sarcome rénal à cellule claires</i> ▪ <i>Tumeur rhabdoïde du rein</i>

N.B : Les tumeurs figurant en italiques ne sont pas des tumeurs de Wilm et ne sont pas concernées par le protocole de chimiothérapie.

Dans notre étude :

Dans notre série, sur les 7 patients opérés et ayant bénéficié d'une étude anatomo-pathologique, 5 patients avaient une tumeur stade III selon la classification SIOP 2001, 1 avait une tumeur de stade II et 1 patient était de stade I.

L'histologie a montré un néphroblastome blastémateux dans 3 cas, mésenchymateux chez 3 malades, et mixte dans 1 cas. Une nécrose tumorale allant de 7 à 35% était retrouvée dans 5 cas.

Les limites étaient tumorales dans un cas. Enfin le risque était intermédiaire dans 4 cas et haut dans 3 cas.

Tableau 17 : Répartition des patients selon le stade et le risque histologique dans les différentes séries publiés

Auteurs/ Référence	Stade				Histologie	
	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV	Favorable	Défavorable
Millara et al. [35]	7(36.8%)	12 (63.2%)	0	1 (5%)	11 (57.8%)	8 (42.2%)
Davidoff et al. [36]	-	-	-	2 (16%)	10 (83.3%)	2 (16%)
Sudour et al. [37]	19 (38.7%)	14 (28.6%)	14 (28.6%)	5 (10.2%)	42 (85.7%)	2 (4%)
Indolfi et al. [38]	25 (26.8%)	26 (27.9%)	28 (30%)	11 (11.8%)	67 (72%)	18 (19.3%)
Agarwala et al. [39]	-	-	-	2 (18%)	9 (81.8%)	1 (9%)
Tajaharu et al. [40]	-	-	-	2 (6.5%)	31 (100%)	0
User et al. [41]	6 (30%)	6 (30%)	8 (40%)	6 (30%)	14 (70%)	4 (20%)
S.H Chen et al. [42]	1 (14.2%)	1 (14.2%)	5 (71.4%)	0	7 (100%)	0
Notre étude	1 (10%)	1 (10%)	5 (50%)	0	4 (40%)	3 (30%)

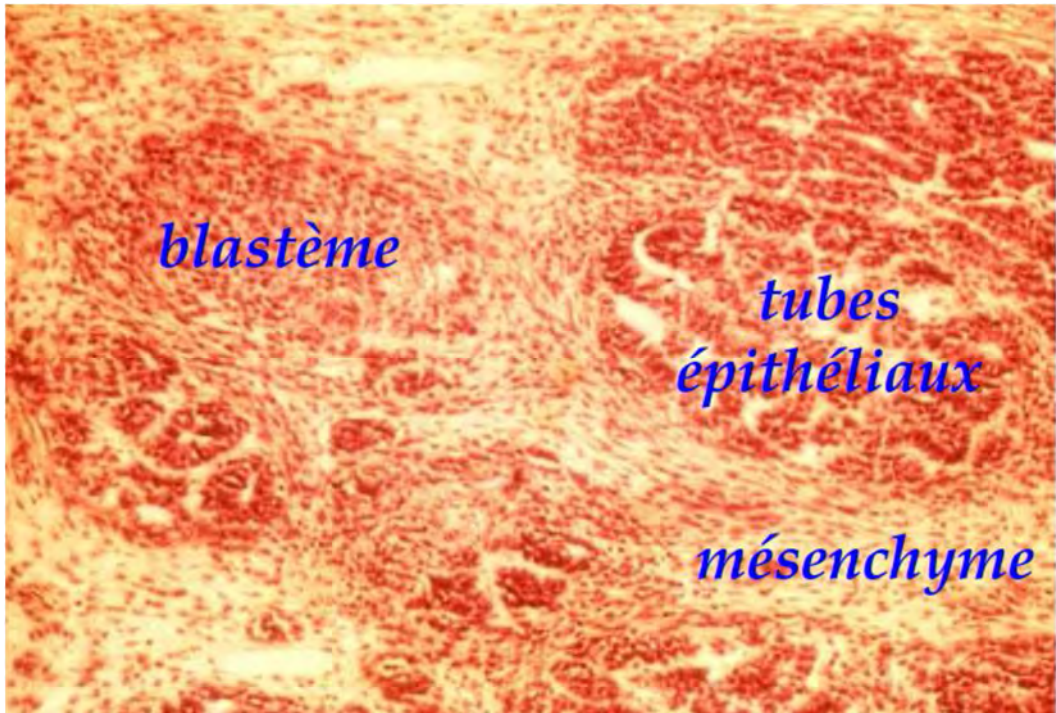


Figure 32 : Néphroblastome : Tumeur triphasique du blastème métanéphrotique [78]

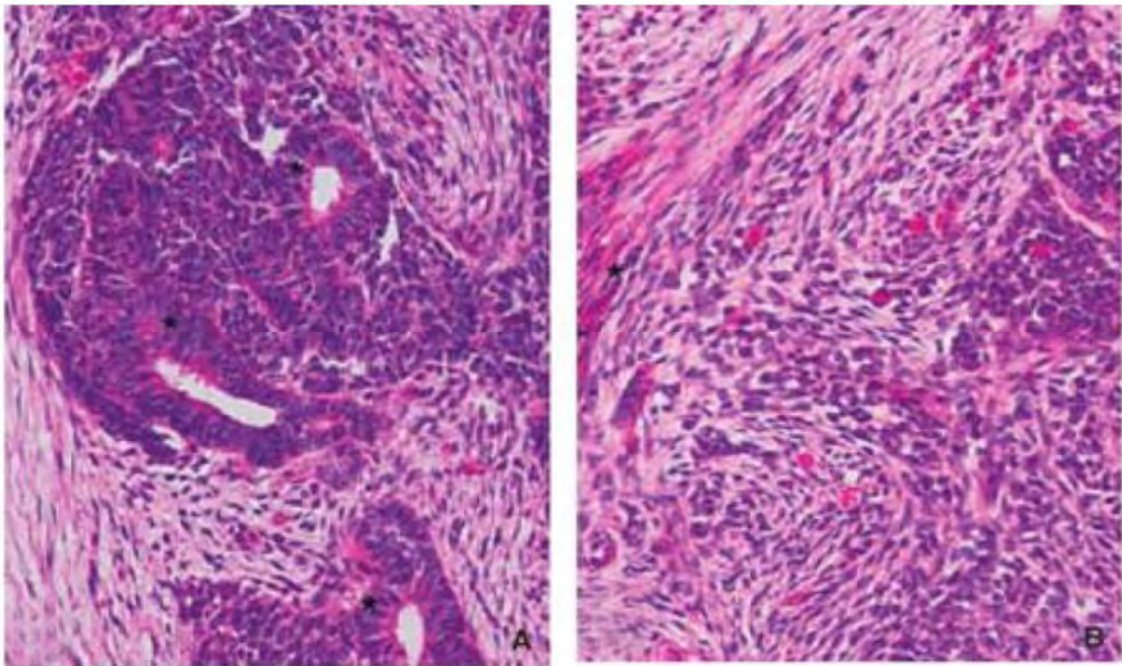


Figure 33 : Néphroblastome [43]

(HPS × 20) A: contingent épithélial. B: contingent blastématique et stromal. *Cellules musculaires striées.

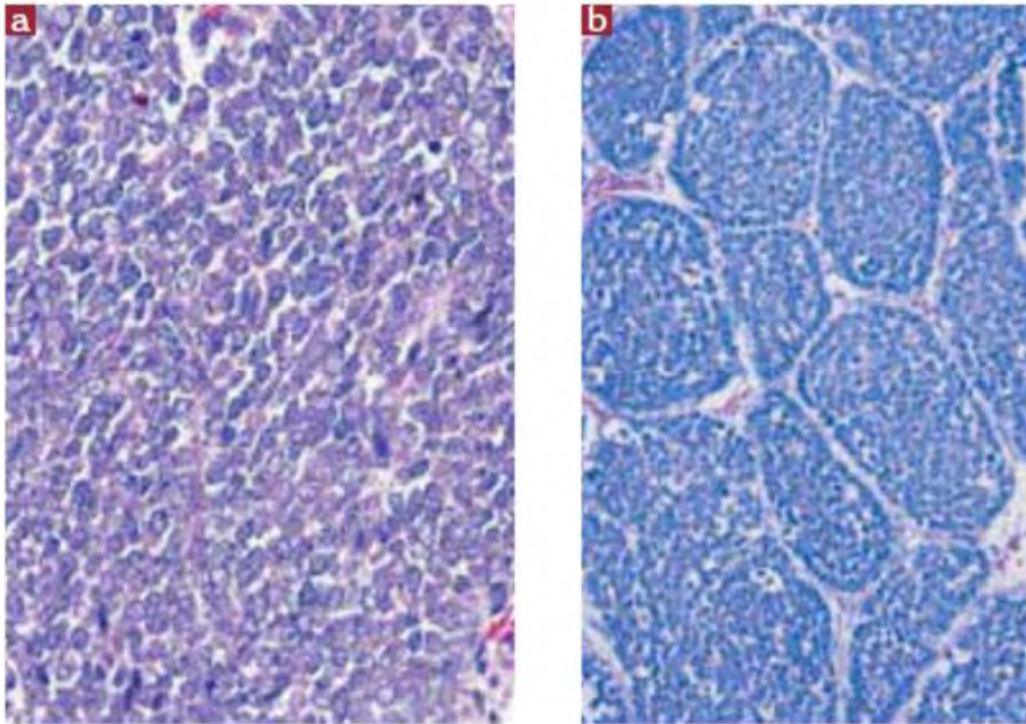


Figure 34: Néphroblastome blastématique

Superposition nucléaire avec noyaux à chromatine fine et nucléoles petits ou inapparents (à gauche). Les éléments du blastème regroupés en larges plages cellulaires entourées par un stroma lâche. [79]

c. Remaniements post-chimiothérapiques [67, 80, 81]:

En plus des remaniements nécrotiques, se développent, sous l'effet de la chimiothérapie, des aspects assez caractéristiques avec des plages de cellules xanthélasmiées contenant souvent des sidérophages. Les conséquences de la chimiothérapie sur l'histologie des néphroblastomes sont particulièrement bien connues par les pathologistes travaillant dans le cadre de la SIOP, les tumeurs examinées ayant reçu, dans 90 % des cas, une chimiothérapie préopératoire. Ces modifications sont d'ailleurs prises en compte dans la classification pronostique de la SIOP [67].

Les cellules embryonnaires actives répondent remarquablement à la chimiothérapie avec apparition de nécrose. Par ailleurs, l'évolution vers une différenciation stromale, notamment musculaire striée, est possible [81].

d. Anaplasie:

Les néphroblastomes ne répondant pas à la chimiothérapie sont souvent caractérisés par la présence d'anaplasie nucléaire. Telle qu'elle est définie actuellement, l'anaplasie dans un néphroblastome correspond à des atypies nucléaires majeures, ainsi qu'à un hyperchromatisme plus qu'à une absence de différenciation cellulaire (Fig. 14).

L'anaplasie est focale lorsqu'elle se présente en petits foyers localisés circonscrits sans anomalie nucléaire significative dans le reste de la tumeur [82]. Son pronostic est voisin de celui des lésions de risque intermédiaire.

Elle est cependant dite diffuse lorsqu'elle est retrouvée au-delà de la pseudo-capsule tumorale, dans les vaisseaux ou dans les métastases [83].

Elle est très nettement corrélée à l'absence de réponse à la chimiothérapie, beaucoup plus qu'à une agressivité tumorale particulière. C'est donc lorsqu'elle est diffuse et présente dans les tumeurs de stades avancés, qu'elle est associée à un mauvais pronostic [84, 85, 86].

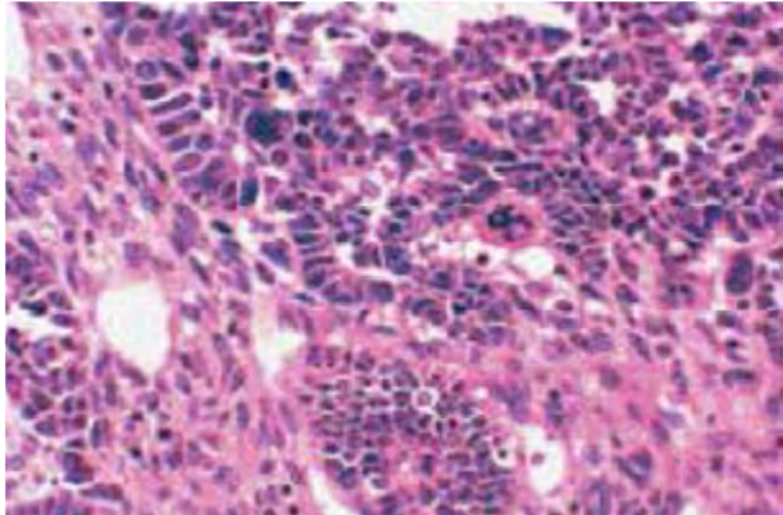


Figure 35 : Néphrome anaplasique [79]

Dans notre étude :

On note 4 tumeurs de risque intermédiaire et 3 tumeurs de haut risque. Chez trois patients l'étude anatomo-pathologique n'a pas pu être réalisée, les malades n'ayant pas bénéficié de chirurgie.

Ainsi sur les 7 tumeurs étudiées histologiquement, on notait une prédominance du contingent mésenchymateux dans 3 cas, blastémateux dans 3 cas et dans un cas l'histologie était mixte.

Enfin, en ce qui concerne la nécrose, celle-ci a été retrouvée dans 5 cas.

1.3.Extension

a. Extension locorégionale :

Le néphroblastome franchit souvent la capsule rénale, mais reste bien limité dans la plupart des cas par une pseudocapsule. La rupture tumorale préopératoire est diagnostiquée devant l'existence d'une hémorragie intrapéritonéale, la présence d'un morceau de tumeur libre dans la cavité péritonéale

ou d'une rupture macroscopique de la capsule rénale. Les récurrences intra-abdominales ne semblent pas plus fréquentes que lorsque la capsule est seulement envahie [93].

La tumeur refoule généralement les structures de voisinage, en particulier les structures artérielles, sans les englober. D'autre part, l'envahissement de la veine rénale puis de la veine cave inférieure est possible et peut réaliser un thrombus néoplasique qui peut s'étendre jusqu'aux cavités cardiaques droites. Cependant l'envahissement de la veine rénale n'altère pas le pronostic [92].

L'envahissement des cavités pyélo-calicielles et de l'uretère a été décrit dans les tumeurs bilatérales [94].

Une atteinte ganglionnaire locorégionale est possible, et est deux fois plus fréquente lorsque la tumeur a une histologie défavorable [93]. Ceci confirme les résultats de LEMERLE [95] qui souligne l'importance d'examiner soigneusement les chaînes ganglionnaires chirurgicalement et histologiquement.

b. Extension à distance :

Les métastases à distance sont essentiellement pulmonaires, beaucoup plus rarement hépatiques, ganglionnaires, osseuses, ou cérébrales.

Le site des métastases a une valeur pronostique : ainsi les patients avec des métastases pulmonaires, plus faciles à traiter, survivent plus longtemps que ceux dont les métastases se font ailleurs [96]. L'envahissement hépatique a par contre une signification péjorative.

D'autres organes peuvent être atteints : le tissu sous-cutané, le cerveau, la moelle épinière, le pancréas, la plèvre, le cœur, les corticosurrénales, les intestins, le diaphragme et l'os.

En fonction de l'extension, la classification comporte 5 stades. Cette classification est établie sur le plan local lors de l'intervention chirurgicale, après chimiothérapie, et sur le plan général, au moment du bilan initial.

Dans notre étude :

On note un envahissement ganglionnaire dans 3 cas, une infiltration de la graisse péri-rénale dans 3 cas, et un envahissement de la VCI et envahissements hépatique et pariétaux dans un cas.

Quant à l'extension à distance, 3 patients ont fait des rechutes locales et à distance : on notait chez le premier des métastases hépatiques avec carcinose péritonéale, chez le deuxième des métastases médiastino-pulmonaires, enfin chez le dernier on notait des métastases hépatiques et osseuses.

2. Restes néphrogéniques [97]

Les restes néphrogéniques se définissent par la présence de tissu embryonnaire dans le rein en développement. Lorsque ces restes sont multiples ou diffus, le terme de néphroblastomatose est utilisé. Ils sont retrouvés chez environ 1% des nouveau-nés et régressent habituellement ou se différencient durant la petite enfance [Beckwith et al 1990]. Cependant, certains peuvent persister dans l'enfance, ils sont alors considérés comme des précurseurs de tumeurs de Wilms et se rencontrent également dans les syndromes prédisposant aux néphroblastomes. Ils sont retrouvés dans 30 à 40% des reins porteurs de néphroblastome, et surtout dans 99% des formes bilatérales. On en distingue deux types : les restes néphrogéniques périlobaire (RNPL) et intralobaire (RNIL).

2.1. Les restes néphrogéniques périlobaires

Les RNPL sont bien limités et localisés à la périphérie du lobule, mais peuvent également être profondément situés [98, 99].

Les restes néphrogéniques hyperplasiques sont composés histologiquement de cellules épithéliales ou blastèmateuses peu ou non différenciées, et ne peuvent être distingués d'une tumeur de Wilms. Cependant leur tendance à garder leur forme nodulaire avec une interface directe avec le parenchyme avoisinant permet de les identifier.

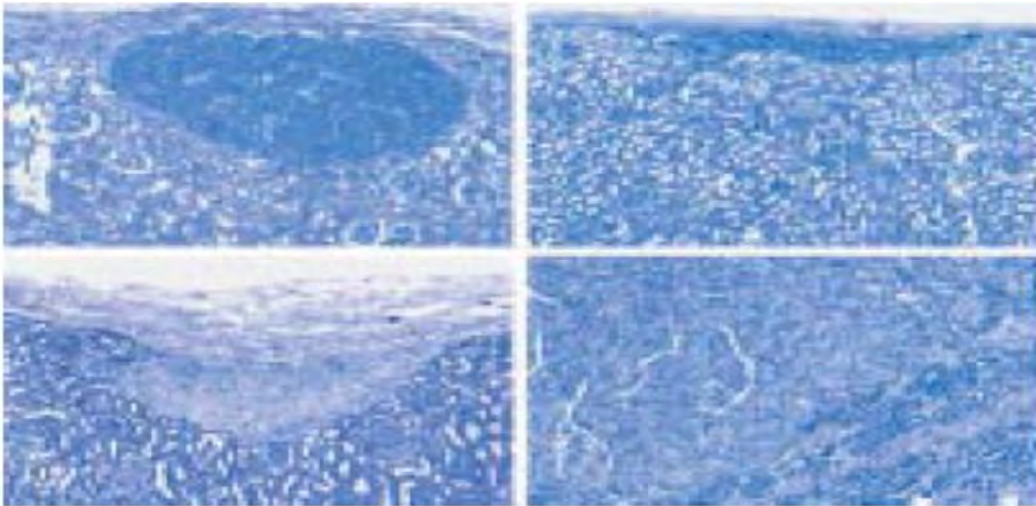


Figure 36 : Restes néphrogéniques péri-lobaires [100]

Il existe de nombreuses étapes dans leur développement :

**Un petit reste néphrogénique hyperplasique est composé d'éléments épithéliaux proliférant de manière active (en haut à gauche).*

**Un reste dormant est quiescent et composé de tubes épithéliaux au repos (en haut à droite).*

**Après une phase de croissance, les restes néphrogéniques régressent habituellement, laissant souvent une cicatrice (en bas à gauche).*

**Les restes adénomateux, composés de foyers où les cellules épithéliales s'entourent d'un cytoplasme plus abondant, sont plus rares (en bas à droite).*

2.2. Néphroblastomatose diffuse péri-lobaire

La néphroblastomatose diffuse péri-lobaire (NBDPL) se définit par le remplacement total ou presque de la surface corticale par une bande de tissu néphroblastique. Elle donne un aspect de néphromégalie qui est souvent considérée comme une tumeur de Wilms [101, 102].

Histologiquement, la NBDPL est composée d'un contingent blastémeux et épithélial primitif similaire à ceux observés dans les RNPL hyperplasiques.

Comme avec les restes hyperplasiques, l'évolution de la NBDPL est soit la régression soit le développement d'un néphroblastome. Toutefois, du fait du nombre très important de cellules néphroblastiques prolifératives, le risque de développer un néphroblastome anaplasique est très élevé (32%). C'est la raison pour laquelle un traitement par chimiothérapie est recommandé à la fois dans le protocole de la SIOP et dans le protocole NWTs.

Environ la moitié des patients porteurs de NBDPL traités par chimiothérapie présentent une rémission complète des lésions et ne développeront jamais de tumeur. Pour les autres patients, l'évolution est variable avec un risque de néphroblastome pouvant survenir avec un délai de 5 à 10 ans.

2.3. Développement d'une tumeur de Wilms dans un reste néphrogénique périlobaire

Quand un clone se développe dans un RNPL, il s'agit d'un néphroblastome.

Un néphroblastome se développant dans un RNPL se reconnaît par sa forme sphérique, son caractère expansif et la présence d'une capsule fibreuse séparant la tumeur du reste adjacent et le rein normal.

Il faut toutefois signaler, comme cela est décrit ailleurs, les modifications apportées par la chimiothérapie préopératoire, qui peut entraîner l'apparition d'une capsule fibreuse autour de véritables restes néphrogéniques. Un bon élément diagnostique reste malgré tout un nodule entouré d'une capsule nette au sein d'un reste néphrogénique au contact direct du parenchyme rénal. L'aspect histologique d'un néphroblastome ne permet le plus souvent pas de le distinguer de restes néphrogéniques hyperplasiques.

2.4. Les restes néphrogéniques intralobaires [103, 104]

Les RNIL sont situés dans la partie centrale du lobe rénal. Ils sont mal circonscrits et s'intriquent avec le parenchyme rénal normal.

Leur particularité réside dans la fréquence de leur aspect micro-kystique et leur association possible à des éléments dysplasiques (tubes, cartilage).

Ils peuvent devenir hyperplasiques, et cette hyperplasie peut concerner le contingent stromal, épithélial ou blastémateux rendant la distinction entre un volumineux RNIL hyperplasique et un néphroblastome difficile. Cependant le caractère très mal limité des RNIL avec le rein sain les distinguent du néphroblastome qui est souvent limité par une capsule fibreuse.

Le traitement est le même dans les deux cas, étant donné le grand risque de développement d'une tumeur de Wilms dans un RNIL.

Alors que la majorité des RNPL régressent et se sclérosent sans développer de néphroblastome, le risque de tumeur de Wilms est beaucoup plus important pour les RNIL et la probabilité d'une évolution favorable est faible.

De tels néphroblastomes sont centraux avec un contingent blastémateux et épithélial prédominant, et surviennent chez des enfants plus jeunes avec un risque plus élevé de tumeur controlatérale

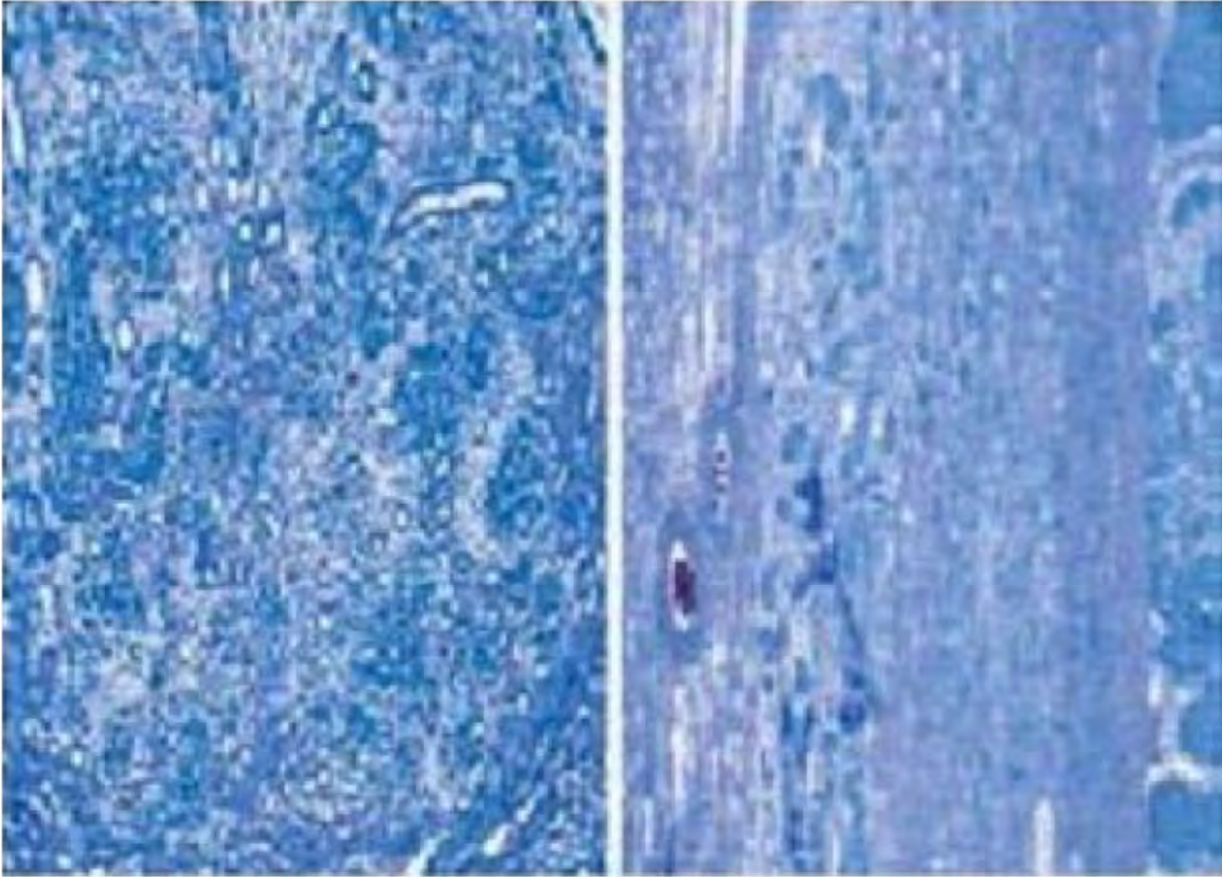


Figure 37 : Restes néphrogéniques intra-lobaires [100]

L'élément caractéristique est la localisation interstitielle et l'enchevêtrement avec les éléments néphroniques normaux de ces petites cellules blastémateuses. A la partie inférieure de la photo, un fragment de néphroblastome a une limite inférieure bien définie et une cellularité dense. Le reste du champ est occupé par un reste néphrogénique intra-lobaire mélangé avec des structures médullaires et corticales normales. Cet aspect peut être à tort confondu avec une infiltration tumorale du parenchyme rénal.

G. Prise en charge thérapeutique

Les progrès accomplis dans le traitement du néphroblastome permettent d'espérer la guérison chez plus de 90% des patients. Ces résultats ont pu être atteints par l'utilisation appropriée de la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie de manière concertée dans une équipe multidisciplinaire. Les groupes de travail Nord Américains (National Wilms Tumor Study : NWTS) et Européens (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique : SIOP) ont conduit des séries d'études permettant d'évaluer différentes approches thérapeutiques. Ces différents essais ont permis de déterminer des facteurs pronostiques aboutissant à l'individualisation de groupes de malades à risques différents, pour lesquels l'intensité du traitement est adaptée. Ces facteurs de risque sont dominés par la classification histologique et surtout le stade chirurgico-pathologique de la tumeur.

Le programme NWTS comporte une chirurgie première suivie par la chimiothérapie chez tous les patients et l'irradiation dans les stades III et IV (Tableau III). Le groupe européen SIOP a montré que la chimiothérapie préopératoire permet de réduire le volume tumoral et le risque de rupture tumorale opératoire.

1. Moyens thérapeutiques

1.1. Chimiothérapie

a. Généralités et principes généraux

La chimiothérapie a révolutionné la prise en charge du néphroblastome, tumeur particulièrement chimio-sensible. C'est la raison pour laquelle elle est utilisée en première intention dans la stratégie thérapeutique de la SIOP afin de

diminuer le volume tumoral et le risque de rupture peropératoire, enfin de prévenir la survenue de métastases.

Des effractions tumorales sont rapportées lors des néphrectomies premières chez 19% des patients du NWTS-5, aboutissant à un « sur-traitement » chez 7,5 % des enfants inclus

[108]. En conséquence, 27 % seulement des patients NWTS sont de stade I, 36 % étant de stade II et 36 % de stade III. A l'opposé, dans l'étude SIOP-9 avec chimiothérapie préopératoire, le taux de stades I est de 60 % et le taux de rupture de 2,8 % seulement. [109,110]

Les drogues actives sont la vincristine, l'actinomycine, la doxorubicine, l'ifosfamide, le cyclophosphamide, l'étoposide et la carboplatine. L'utilisation de ces médicaments a été étudiée pour apporter le maximum de bénéfices thérapeutiques et le minimum d'effets secondaires dans l'immédiat et à long terme. Tous les patients reçoivent une chimiothérapie adaptée à leur stade et au type histo-pathologique. Les indications, le type de chimiothérapie et la durée du traitement varient selon les groupes.

Le taux de globules blancs doit être supérieur à 1000/mm³ et le taux de plaquettes supérieur à 100 000/mm³ pour démarrer l'actinomycine D ou la doxorubicine ou une cure de carboplatine/étoposide ou cyclophosphamide/doxorubicine. Il convient également de réduire les doses de chimiothérapie d'un tiers chez les nourrissons de moins d'un an et chez les patients dont le poids est de moins de 12Kg. [25]

b. Médicaments actifs

Tableau 18 : principaux agents cytotoxiques utilisés actuellement en première intention dans le protocole SIOP-2001 en pré- ou postopératoire, avec leur mode d'administration habituel et leurs [107-111].

DCI	Dose unitaire	rythme
Vincristine (Oncovin®)	1.5 mg/m² -1 mg/ m ² si le poids < 12 kg -Dose maximale : 2 mg	Hebdomadaire
Dactinomycine Actinomycine D (Iyovac cosmegen®)	45 ug/kg -30 µg/kg si le poids < 12 kg -Dose maximale 2 mg	2 à 3 semaines
Doxorubicine (Adriamycine®)	50 mg/m² -33 mg/ m ² si le poids < 12 kg -Dose maximale : 300 mg/ m ²	4 à 6 semaines
Cyclophosphamide (Endoxan®)	450 mg/m² -300 mg/ m ² si le poids < 12 kg -Dose maximale : 8100 mg/ m ²	3 jours consécutifs sur 6 semaines
Etoposide ou VP16 (Vépéside®)	150 mg/m² -100 mg/m ² si le poids < 12 kg -Dose maximale : 2700 mg/m ²	3 jours consécutifs sur 6 semaines
Carboplatine (Paraplatine®)	200 mg/m²	3 jours consécutifs sur 6 semaines

c. Modification des doses et effets secondaires

Toutes ces drogues, différemment associées, ont des toxicités immédiates variables, mais dans l'ensemble tolérable. Les vomissements, la stomatite et l'alopecie sont constants et les neutropénies souvent courtes. Les traitements ambulatoires sont en règle possibles.

➤ *Ajustement des doses : De 6 mois à 12 mois (poids < 12 kg)*

L'ajustement des doses est prévu selon le poids de l'enfant. La posologie sera ainsi réduite à 2/3 de la dose habituelle.

➤ *Irradiation*

En cas d'irradiation droite touchant l'aire hépatique ou dans le cas d'une irradiation thoracique, les doses d'actinomycine D doivent être réduites pour tous les patients à 2/3 des doses recommandées durant cette irradiation et durant la première cure qui suit cette irradiation.

➤ *Toxicité hématologique*

- L'anémie, la thrombopénie et la neutropénie (et leucopénie) sont des complications hématologiques fréquentes. Aussi une numération formule sanguine doit être réalisée avant chaque cure de chimiothérapie afin de surveiller les taux d'hémoglobine, de globules blancs et de plaquettes.

- Ainsi le taux de neutrophiles doit être au-dessus de 1000/mm³ pour commencer une cure d'actinomycine D ou de doxorubicine. La vincristine, quant à elle, donnée seule, peut être continuée quelle que soit la numération si le patient va bien cliniquement.

- Le taux de plaquettes doit être supérieur à 100000/mm³ pour démarrer une cure.

- L'anémie sera traitée par transfusion si le taux d'hémoglobine est en dessous de 7 g/l ou si elle est cliniquement mal tolérée, la cure sera alors reportée après la transfusion.

Si une cure de chimiothérapie entraîne une leucopénie inférieure à 1500/mm³ et/ou un taux de neutrophiles en dessous de 1000/mm³ associés à une mucite et une fièvre ou un taux de plaquettes inférieur à 50000 avec un syndrome hémorragique, les doses de la cure suivante doivent être diminuées d'un tiers (c'est-à-dire que le patient recevra 2/3 des doses recommandées), et si à ces doses la cure est bien tolérée des doses totales seront reprises pour la cure suivante.

➤ ***Toxicité gastro-intestinale***

- Des vomissements peuvent apparaître quelques heures après l'injection d'actinomycine D ou de doxorubicine et doivent être traités symptomatiquement et nécessitent rarement des modifications de dose.

- La constipation est commune avec la vincristine, ceci nécessite donc de surveiller que les selles soient régulières. Le médicament doit être arrêté s'il existe un iléus paralytique et recommencé à 50% de la dose.

➤ ***Complications hépatiques***

Des complications hépatiques peuvent apparaître au moment de l'irradiation d'une aire rénale droite prenant une partie du foie ou lors d'une irradiation de l'ensemble de l'abdomen associée avec des cures d'actinomycine D ou de doxorubicine. Parfois ces complications hépatiques peuvent être liées à la seule injection d'actinomycine D.

Les patients avec des signes de dysfonctionnement hépatique doivent être surveillés prudemment. S'il existe des signes réels de maladie veino-occlusive, l'actinomycine D doit être suspendue jusqu'à ce que les principales anomalies soient retournées à la normale. [112]

La dose à ce moment-là est réduite d'un tiers pour la cure suivante. Si des symptômes réapparaissent au décours des cures suivantes, l'actinomycine D peut être retirée de façon permanente. La vincristine peut aussi augmenter des perturbations hépatiques.

➤ ***Contamination ou infection par les virus zona varicelle et herpès***

Les patients qui développent une varicelle ou un herpès doivent recevoir de l'acyclovir. La chimiothérapie sera alors suspendue jusqu'à disparition complète des lésions, et ne sera reprise qu'une semaine après le rétablissement.

Il est recommandé de reculer toutes les cures d'actinomycine D et de doxorubicine en cas de contamination chez les patients non immunisés 3 semaines après une exposition connue.

➤ ***Toxicité cardiaque [113]***

Une toxicité cardiaque est toujours possible. Des échocardiographies devront être pratiquées régulièrement.

➤ ***Toxicité neurologique***

Une faiblesse musculaire et hypo-réflexie sont les principaux effets de la vincristine.

Des douleurs de la joue et de la mâchoire peuvent apparaître en cas de paralysie nerveuse périphérique. Dans ces cas-là, la vincristine sera retirée une voir deux fois de la cure, et sa reprise devra être faite à 2/3 de la dose habituelle.

➤ ***Complications urinaires***

Une dysurie peut être rencontrée avec la Vincristine. Une infection urinaire devra être éliminée par examen cyto bactériologique des urines avant de retenir la toxicité médicamenteuse.

Une cystite hémorragique peut également compliquer la chimiothérapie à base de Vincristine ou Cyclophosphamide.

➤ ***Intolérance majeure***

On peut être amené à arrêter la chimiothérapie préopératoire si les complications suivantes apparaissent :

- Profonde thrombocytopénie avec ou sans hémorragie associée à une maladie veino-occlusive: douleurs abdominales avec diarrhée, ascite, œdème, prise de poids, augmentation du foie, oligurie, fièvre et ictère.

- Apparition d'un érythème cutané avec desquamation et prurit.

- Existence d'une complication neurologique sévère comme une paresthésie intolérable abdominale, des paralysies, des convulsions, coma ou amaurose.

1.2. Chirurgie [114, 115, 116, 117, 118, 119, 127]

La chirurgie est la pierre angulaire du traitement du néphroblastome. Le Children Oncology Group (COG) ainsi que le NWTSG recommandent une intervention chirurgicale avant la chimiothérapie, alors que le SIOP en Europe suggère une chimiothérapie préopératoire afin de diminuer le risque de rupture tumorale, de réduire le volume tumoral et le besoin d'irradiation en postopératoire.

La chirurgie des néphroblastomes bilatéraux nécessite une approche multidisciplinaire avec un radiologue pédiatrique, un oncologue, un chirurgien et un radiothérapeute, pour le diagnostic et le traitement.

Plusieurs techniques chirurgicales sont discutées en fonction de l'extension tumorale, de la faisabilité de la technique, et de la réponse tumorale à la chimiothérapie.

Le temps opératoire doit être extrêmement minutieux car de ses résultats vont dépendre, dans une large mesure : Le classement des tumeurs par stade d'extension, la décision chirurgicale, la stratégie thérapeutique ultérieure, mais aussi la confirmation du diagnostic. D'autre part, il peut être conduit, rarement, à diagnostiquer et à traiter une situation d'urgence.

a. Néphrectomie totale élargie [114, 115, 116]

➤ Anesthésie et monitoring

L'anesthésie doit respecter le même degré d'exigence que la chirurgie. Il s'agit dans la majorité des cas de petits enfants, porteurs de tumeurs parfois très grosses, au contact des gros vaisseaux abdominaux, avec un risque d'hémorragie

brutale. Il est donc indispensable de disposer de voies veineuses caves supérieures permettant un remplissage rapide et de pouvoir surveiller de manière continue la pression veineuse centrale et la pression artérielle. Les anesthésistes doivent donc avoir le même niveau d'expérience que l'opérateur.

➤ *Voie d'abord*

Elle doit permettre une mobilisation facile et non traumatique du rein atteint, une bonne exposition de l'aorte et/ou de la veine cave de part et d'autre du carrefour rénal, l'exploration du rein controlatéral et de la totalité de la cavité abdominale pour évaluer correctement l'extension de la tumeur.

Dans le protocole SIOP 93-01 une grande voie transversale épigastrique est utilisée, sectionnant les deux grands droits et les muscles larges du côté transversal sus ombilicaux décalés du côté atteint. En cas d'adhérence au diaphragme, la résection partielle de la coupole est très facile par cette voie.

Certains pratiquent volontiers une thoraco-phréno-laparotomie, dans les formes polaires supérieures, pour lesquelles le diaphragme peut être ouvert par sa face inférieure au cours de la laparotomie ou quand l'ablation de métastases résiduelles du même côté s'impose.

Les données de la littérature sur la réalisation de néphrectomie élargie par laparoscopie pour tumeur de Wilms sont exceptionnelles. Une seule équipe, celle de Duarte au Brésil, a rapporté cette intervention, avec 8 cas, traités selon le protocole SIOP-01 par chimiothérapie préopératoire suivie d'une néphrectomie laparoscopique avec biopsies des ganglions lymphatiques. La tumeur a été extraite sans aucun morcellement à travers une incision de Pfannenstiel.



Figure 38 : position du patient [114]



Figure 39 : Une grande incision supra-ombilicale transversale, permettant l'exploration de l'intégralité de l'abdomen et du rein controlatéral [114]

➤ *Inspection de la cavité abdominale*

La cavité abdominale doit toujours être inspectée avant l'élimination de la tumeur. Les métastases doivent être recherchées, le foie, les ganglions lymphatiques et le péritoine doivent être minutieusement examinés. Les études SIOP 6 et 9 ayant démontré la valeur de l'excision des métastases pulmonaires et intra-abdominales, il est essentiel de pouvoir les repérer et les retirer. Toute lésion doit être excisée (si résécable) ou sinon biopsiée et sa position devra être marquée. Cela inclut les ganglions lymphatiques, qui devront être échantillonnés même s'ils semblent normaux. Le matériel réséqué doit être envoyé au pathologiste dans un contenant séparé en indiquant clairement son origine.

Une exérèse complète de la tumeur doit être tentée même en cas d'incertitude du diagnostic de néphroblastome. Si la tumeur est considérée comme inopérable, elle doit être biopsiée, de préférence avec une aiguille transcutanée.

Une inspection approfondie de l'espace rétro-péritonéal controlatéral est systématique, notamment sans les formes bilatérales.

➤ *Néphrectomie*

La région rétro péritonéale du côté atteint est exposée jusqu'à la ligne médiane par décollement du méso-colon, complété à droite par le décollement duodéno-pancréatique, et à gauche par le décollement du méso-gastre postérieur.

Le temps suivant est le repérage vasculaire (artères et veines rénales) du rein tumoral. La ligature précoce des vaisseaux rénaux est essentielle et est possible dans presque tous les cas. Le plus souvent, le meilleur accès à la TW à droite est la manœuvre de Kocher, qui offre une bonne exposition des vaisseaux

rénaux droits. Pour les TW de gauche, l'accès latéro-colique est généralement Suffisant (figure 19). La veine rénale et la VCI doivent d'abord être palpées pour exclure un thrombus. La néphrectomie doit commencer par la ligature de l'artère rénale pour éviter toute embolie du thrombus. A gauche, la ligature se fait au ras de l'aorte abdominale, et à droite entre l'aorte et la veine cave.

Si la tumeur est très volumineuse et infiltrante, et la ligature primaire des vaisseaux rénaux difficile et considéré comme trop risquée, la tumeur doit d'abord être disséquée des structures environnantes et les vaisseaux seront ligaturés lorsque cela est possible.

La ligature de la veine doit être effectuée le plus rapidement possible après celle de l'artère pour minimiser le risque de dissémination par voie veineuse.

La tumeur devra être enlevée en bloc avec une capsule adipeuse, le tissu péri-rénal, les ganglions du hile et ceux du carrefour aorto-rénal, ainsi que la partie haute des vaisseaux gonadique homolatéraux, et, si possible, avec toutes les structures environnantes envahies.

L'uretère est sectionné à ras de la vessie pour éviter toute récurrence endoluminale.

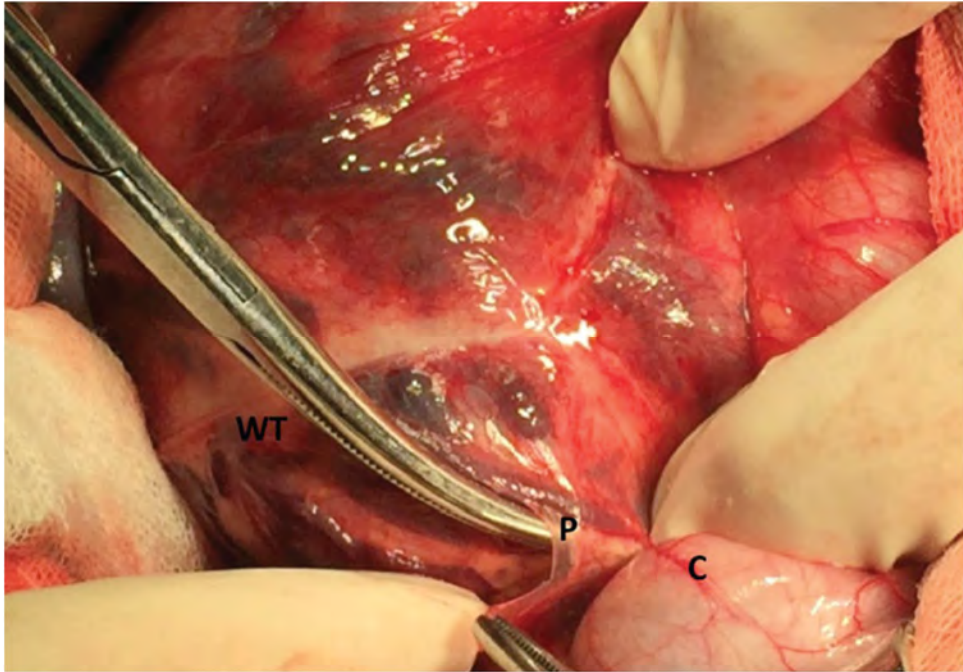


Figure 40 : La réflexion latérale péritonéale a été ouverte à partir d'une zone avasculaire sur le côté latéral. WT: tumeur de Wilms, P: péritoine, C: colon. [114]

➤ *Glande surrénale*

La surrénale, si elle paraît saine, est laissée en place sauf dans certaines tumeurs du pôle supérieur très proches de la glande. Il existe un consensus émergent sur l'exécution d'une surrénalectomie de routine pendant la néphrectomie unilatérale pour TW. Une étude récente a prouvé qu'une adrénélectomie n'affecte pas le taux de survie à 5 ans, mais augmente le taux de déversement intra-opératoire [117]. La plupart des chirurgiens laissent la glande surrénale intacte si elle n'est pas infiltrée par la tumeur [118]. Dans l'étude

De van Waas et al. [119], il est indiqué que l'élimination d'une glande surrénale n'entraîne pas d'insuffisance surrénale clinique.

➤ *Ganglions lymphatiques*

L'essai du NWTS 1 a montré que dans 8/224 (3,6%) des ganglions lymphatiques déclarés négatifs par le chirurgien, l'étude histologique a montré des métastases, alors que dans 25/64(39,1%) des ganglions déclarés positifs, l'histologie était normale.

L'échantillonnage et l'examen histologique des ganglions lymphatiques est donc impératif pour une juste stadification de la tumeur et une correcte prise en charge thérapeutique. Les ganglions lymphatiques hilaires et para-aortiques à l'origine de l'artère rénale (Nœuds régionaux) et les nœuds au-dessous ou en dessus de ce niveau (nœuds régionaux supplémentaires) doivent systématiquement être prélevés même s'ils ne paraissent pas suspects. Les ganglions lymphatiques infiltrés ou suspects doivent être excisés sans rupture.

Ils doivent être soigneusement étiquetés et envoyés au pathologiste séparément avec une description précise de leur position et de leur caractère, ces informations étant prise en compte dans la stadification tumorale et ainsi dans la prise en charge thérapeutique.

La dissection radicale des ganglions lymphatiques n'améliore pas la survie et ne fait donc pas partie de la thérapie chirurgicale.

b. Chirurgie conservatrice : néphrectomie partielle bilatérale [115, 116]

➤ *Voies d'abord*

En fonction des habitudes de l'équipe chirurgicale et de l'importance du geste peut être réalisé : une lombotomie ; une voie antérieure extra-péritonéale ; une voie sous-costale ; une voie médiane ; ou un abord laparoscopique.

Traditionnellement, ces tumeurs sont réséquées par une approche trans-abdominale. Plus récemment, une approche rétro-péritonéale par lombotomie a été préconisée, permettant une exposition plus rapide et plus facile du pédicule rénal. Cette approche s'accompagne d'une courte durée de convalescence post-opératoire et d'un peu moins de morbidités chirurgicales associées, et les résultats qui en découlent sont équivalents à l'approche trans-abdominale habituelle. Cependant elle n'est pas encore largement adoptée(35).

Dans les cas de tumeurs plus volumineuses s'approchant du sinus rénal, généralement synonyme de néphrectomie partielle complexe et de clampage de longue durée, une voie antérieure est pratiquée permettant le cas échéant un refroidissement par perfusion.

Enfin, si la laparoscopie tend à devenir le standard pour les néphrectomies élargies, elle reste réservée aux centres experts pour la néphrectomie partielle en raison du haut niveau de difficulté. Elle peut être proposée pour les tumeurs exophytiques de moins de 4 cm mais expose à plus de complications.

➤ *Différentes techniques de la néphrectomie partielle*

- La néphrectomie polaire: ablation d'un segment du parenchyme rénal au sein duquel se trouve la tumeur. Les marges de sécurité sont plus importantes.
- Résection cunéiforme: néphrectomie partielle atypique emportant la tumeur avec des marges de sécurité de 5-10mm. Cette technique peut être appliquée aux tumeurs périphériques corticales.
- Énucléation: ablation de la tumeur entourée de sa pseudo capsule. Il s'agit d'une simple résection économique du parenchyme rénal mais non carcinologique (avec un risque de franchissement capsulaire.)

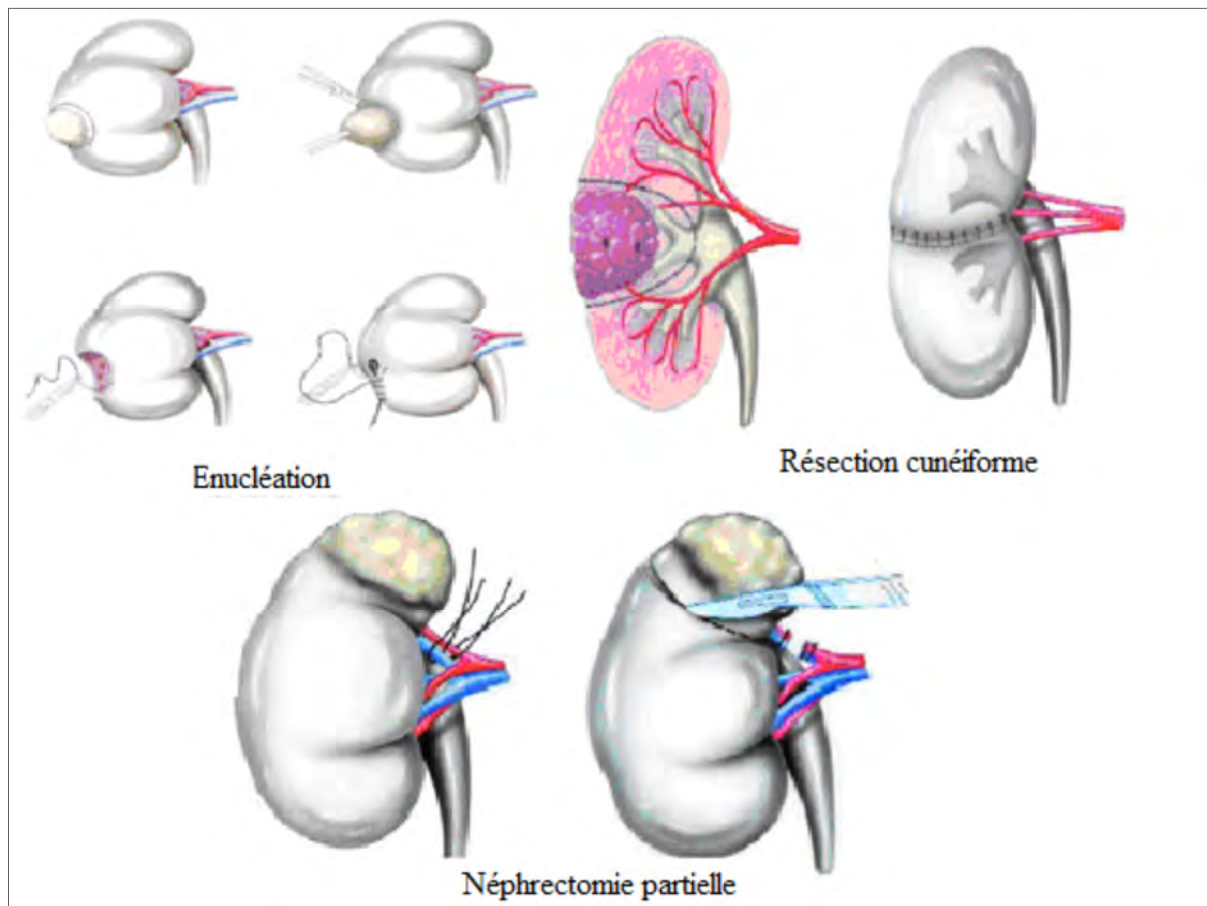


Figure 41 : Types d'exérèses partielles du parenchyme rénal

➤ **Principes de base**

▪ **Exérèse complète en marges saines** : en fonction de la localisation et de la taille de la tumeur, on réséquera plus ou moins du parenchyme et la reconstruction sera plus ou moins complexe. La section du parenchyme se fera préférentiellement au bistouri froid, aux ciseaux ou au dissecteur vasculaire pour une analyse de la marge chirurgicale sans artéfact de coagulation. L'examen extemporané n'est utile qu'en cas de doute macroscopique.

▪ **Fermeture de la voie excrétrice** : elle sera soigneuse, éventuellement protégée par une sonde double J ou une néphrostomie en raison du risque de fuites urinaires. En cas de tumeur hilare, une reconstruction pyélique peut être nécessaire.

▪ **Hémostase soigneuse** est nécessaire sur les artères et les sinus veineux visibles et sur la tranche de section. Dans certains cas complexes, une reconstruction des artères de gros calibre peut s'avérer nécessaire.

➤ *Néphrectomie*

Classiquement la néphrectomie partielle se fait avec un clampage pédiculaire, ou du moins, tout près de l'artère rénale, pour obtenir un champ opératoire exsangue, optimisant ainsi l'exérèse de la tumeur grâce à une meilleure visualisation des structures et diminuant les pertes sanguines. Cependant, cette technique expose au risque de blessure du pédicule et surtout à l'ischémie chaude, responsable de l'altération de la fonction rénale, mais qui reste réversible si elle ne dépasse pas 30 minutes. Pour diminuer cet effet, plusieurs innovations ont facilité la chirurgie conservatrice. En effet, l'hypothermie est utilisée : le refroidissement topique in situ avec clampage transversal du pédicule vasculaire, permettant une ischémie tiède jusqu'à 60 minutes ; ou la perfusion ex situ avec solution de conservation à basses températures permettant une ischémie froide prolongée de plusieurs heures, et «chirurgie de banc» ; d'abord décrite par Lilly et Starzl en 1975; permet une dissection minutieuse et approfondie et une reconstruction dans un champ sans saignement et sans perte de la fonction rénale par l'ischémie.

L'utilisation de refroidissement topique in situ résulte dans un temps de clampage relativement court et le refroidissement topique avec de la glace est suffisant pour préserver la fonction rénale dans la plupart des cas. Une chirurgie conservatrice bilatérale avec cette technique de refroidissement (Figure 42), sans besoin de « chirurgie de banc », permet une meilleure préservation de la fonction rénale et évite toute nécrose tubulaire aiguë dans la plupart des cas. Cependant, certains chirurgiens préfèrent ne pas utiliser cette forme de refroidissement.

Il est important d'éviter toute traction ou torsion de l'artère rénale afin de prévenir d'éventuels spasmes, lésions intimes ou occlusions vasculaires. Certains chirurgiens évitent spécifiquement d'utiliser une pince qui pourrait blesser les vaisseaux et utilisent leurs doigts pour le clampage. Une fois le rein mobilisable, la ligne de résection est ensuite marquée sur la masse tumorale, en identifiant le tissu rénal normal, à conserver, avant tout clampage afin de minimiser le temps d'ischémie.

À ce stade, les ganglions rénaux hilaires et péri-aortiques sont prélevés pour exclure une extension lymphatique. La veine rénale et la veine cave inférieure doivent être palpées pour apprécier l'extension de la tumeur.

Le fascia de Gerota est ouvert, et la graisse peri-rénale est disséquée sur la surface rénale, à l'exclusion la graisse attachée à la masse tumorale.

Si la tumeur est périphérique ou siégeant au niveau du pôle supérieur ou inférieur, une tumorectomie polaire ou guillotine ou une néphrectomie partielle est effectuée. Pour les tumeurs importantes, le contour de la tumeur à réséquer est marqué par diathermie sur la masse rénale avant de procéder à l'exérèse (figure 43). La capsule est décollée pour exposer le parenchyme rénal adjacent.

Puis la tumeur est réséquée, soit par catérisation bipolaire ou par scalpel à ultrasons, pendant que la partie résiduelle du rein à conserver reste dans la glace (figure 44).

En cas de refroidissement ex vivo, une « chirurgie de banc » avec auto-transplantation peut être effectuée. La ré-anastomose du pédicule rénal peut généralement être effectuée en position orthotopique, l'artère rénale ayant habituellement un diamètre élargi. Mais il est également possible que le rein résiduel reconstruit soit transplanté sur les vaisseaux iliaques. L'inconvénient, cependant, est qu'il est très difficile de différencier visuellement la tumeur, la néphroblastomatose et le tissu rénal normal lors de la perfusion ex vivo. Dans cette situation, plusieurs biopsies des parties gelées peuvent être nécessaires. Néanmoins, cela n'est généralement pas satisfaisant du fait de la difficulté d'interprétation par l'histopathologiste.

Si l'échantillon chirurgical révèle une anaplasie diffuse et qu'il y a eu résection incomplète, une chirurgie supplémentaire est indiquée pour assurer une résection complète de la tumeur.

Une « chirurgie de banc » et tumorectomie controlatérale ultérieures peuvent être effectuées.

L'énucléation de la tumeur par dissection émoussée ne doit être envisagée que pour les patients atteints de Tumeur de Wilm à histologie favorable. En cas d'anaplasie, celle-ci est contre-indiquée.

D'autre part, les tumeurs ne répondant pas à la chimiothérapie et qui ne sont toujours pas éligibles à la chirurgie conservatrice peuvent exiger une néphrectomie.

A**B**

Figure 42 : (A) Refroidissement des reins par bain de glace chez un enfant de 2 ans ayant une néphroblastomatose bilatérale et une tumeur de Wilms au niveau du pôle supérieur du rein. La ligne de pointage indiquant la ligne de dissection est clairement montrée. (B) L'échantillon réséqué (surface de la coupe représentée par la flèche noire) montre une TW anaplasique (flèche blanche) entourée de restes néphrogéniques. [115]



Figure 43 : Rein gauche de l'enfant représenté sur la figure 42. Le rein est refroidi dans un bain de glace après dissection pour isoler le pédicule, et le contour de la tumeur à réséquer est marqué avec la diathermie sur la masse rénale. [115]

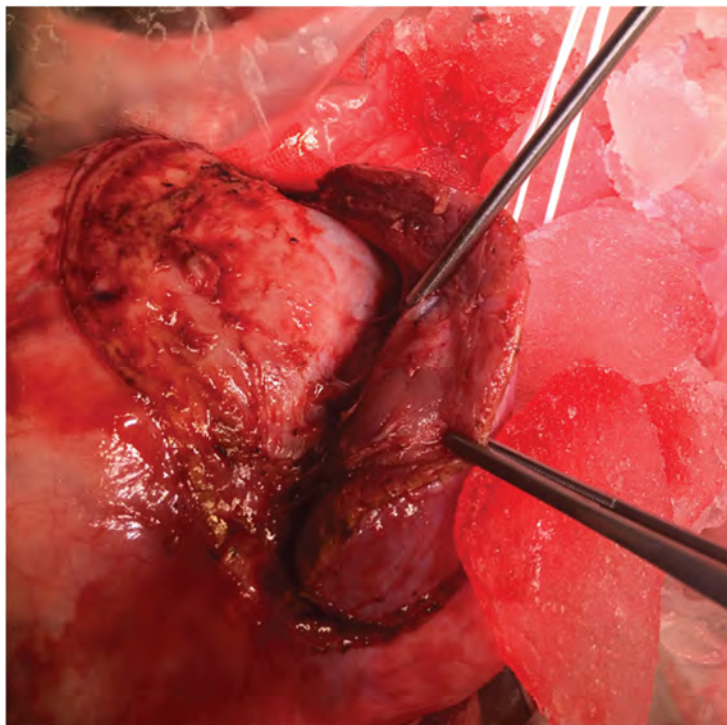


Figure 44 : Dissection du «filet» de tissu rénal normal chez le même enfant. [115]

➤ ***Les limites de la néphrectomie partielle:***

La chirurgie conservatrice ne se justifie que si elle laisse au moins l'équivalent d'un tiers du volume du parenchyme normal des deux reins ou les deux tiers d'un rein unique ou restant afin d'assurer une fonction rénale correcte.

Une néphrectomie partielle peut être carcinologiquement réussie dans un néphroblastome unilatéral. Il doit être tenu en compte que les tumeurs de bas stade ont actuellement un excellent pronostic (90-100%) et prendre le risque de rechute par rapport au faible potentiel de la néphropathie d'hypo-perfusion dans le rein restant pourrait ne pas être justifiée.

La néphrectomie partielle dans le néphroblastome unilatéral peut être appliquée quand il y a une localisation extrêmement favorable de petites tumeurs et éventuellement quand les patients ont des troubles urologiques ou néphrologiques controlatéraux ou des syndromes de prédisposition à d'autres tumeurs malignes du rein.

➤ ***Contre-indications pour une néphrectomie partielle selon la SIOP 2001***

1. rupture tumorale préopératoire ou suite à une biopsie
2. infiltration tumorale des structures rénales supplémentaires
3. métastases intra-abdominales ou ganglions lymphatiques observés lors de l'imagerie préopératoire
4. Thrombus dans la veine rénale ou la veine cave
5. Tumeur impliquant plus d'un tiers du rein (au moins 50% du tissu rénal devrait être épargné après la résection tumorale avec une marge de tissu sain)
6. Tumeur multifocale

7. Emplacement central
8. Implication des calices
9. Hématurie
10. Peu d'expérience en néphrectomie partielle.

➤ *Quelques remarques*

1. Une réduction significative du volume tumoral après la chimiothérapie préopératoire suggère une meilleure chance pour la réussite d'une néphrectomie partielle.

2. La résection doit être effectuée avec la marge d'un tissu rénal sain, l'énucléation n'est pas un traitement local adéquat.

3. L'échographie intra-opératoire est très utile pour définir l'ampleur de la tumeur intra-rénale.

4. Après une néphrectomie partielle, le rein doit être évalué par échodoppler deux jours après la chirurgie. La contribution du parenchyme rénale restant dans la filtration et l'excrétion urinaire devrait être évaluée scintigraphiquement 6 mois plus tard. Un suivi oncologique supplémentaire et une enquête fonctionnelle à long terme sont obligatoires et devraient être menées conformément aux recommandations pour les cas bilatéraux.

5. Les patients ayant une tumeur anaplasique de stade I après chimiothérapie préopératoire ont un risque de rechute plus élevé que ceux ayant bénéficié d'une néphrectomie première. La présence de restes néphrogéniques dans le parenchyme rénal restant peut donner naissance à un néphroblastome métachrone dans le rein résiduel. Ces patients devraient être suivis très

attentivement après une néphrectomie partielle avec contrôle échographique mensuel pendant au moins six mois. Par la suite, le suivi standard se poursuivra.

6. La décision de néphrectomie partielle doit être prise par tous les membres de l'équipe traitante et finalement approuvé par le chirurgien en peropératoire.

c. Néphrectomie totale bilatérale et transplantation rénale [120,121]

Elle peut résulter d'une impossibilité technique de chirurgie conservatrice, ou être indiquée dans de très rares cas de syndromes de Denys-Drash déjà au stade d'insuffisance rénale terminale suivie de dialyses puis transplantation rénale [120]. Elle ne doit être envisageable qu'après un bilan pré et peropératoire soigneux et une identification précise des possibilités de conservation.

Elle a été proposée aussi en cas de tumeurs multiples ou restant volumineuses pour lesquelles la nécessité d'un clampage pédiculaire prolongé mettrait en jeu la vitalité ultérieure du parenchyme restant.

Elle a alors un intérêt certain permettant l'exérèse de toutes les lésions, tout en minimisant les pertes sanguines et en assurant un meilleur contrôle de l'exérèse et des zones de section qui peuvent être réparées avec précision.

La transplantation peut être proposée avec un pronostic favorable après une bi-néphrectomie en respectant un délai minimum de 2 ans de rémission complète après l'arrêt de la chimiothérapie [121]. Elle reste une solution de dernière chance, en particulier lorsque la fonction rénale est trop endommagée par la maladie tumorale, le traitement (néphrite radique) ou par les deux.

d. Après la néphrectomie

La pièce opératoire doit être envoyée dans sa totalité au pathologiste, avec un schéma ou des fils repérant les zones suspectes.

Le compte-rendu opératoire doit être objectif et mentionner une rupture ou une effraction tumorale. Il en est de même pour le questionnaire chirurgical.

e. Recommandations chirurgicales dans les néphroblastomes bilatéraux [114, 115, 116, 127, 128,129]

Pour les cas bilatéraux, l'approche actuelle consiste en une chimiothérapie préopératoire suivie de chirurgie conservatrice, à savoir des néphrectomies partielles bilatérales. Le temps de la chirurgie est important. Le COG / NWTSG et SIOP recommandent une chirurgie après 9 à 12 semaines de chimiothérapie.

L'intervention nécessite une équipe extrêmement expérimentée. La chirurgie est prévue après la réduction tumorale par la chimiothérapie. La décision d'opérer sur les deux reins au début ou de le faire séquentiellement dépend de la taille, du site des tumeurs et de leur réponse à la thérapie. Dans tous les cas, l'évaluation de la fonction rénale différentielle par balayage par radionucléaire est obligatoire avant la chirurgie.

Ainsi, l'intervention consiste en une néphrectomie partielle bilatérale (ou résection cunéiforme), de préférence lors de deux opérations distinctes effectués à 1 voire 2 semaines d'intervalle, soit in situ, soit de manière extra corporelle avec auto-transplantation. Le rein le moins atteint devrait être exploité en premier.

En cas de petites tumeurs périphériques, les deux côtés peuvent être opérés à la même laparotomie.

Dans les cas difficiles, le côté plus facile peut être opéré en premier. Le côté plus difficile pourra être opéré après une ou deux cures de chimiothérapie et stabilisation de la fonction rénale.

L'objectif principal de la chirurgie bilatérale consiste à obtenir une rémission en supprimant tout le tissu tumoral rénal tout en préservant le fonctionnement maximal du rein. Millar et al. [35] ont signalé 19 enfants ayant des cas Tumeur de Wilm bilatérales chez qui ils ont obtenu de bons résultats avec une chimiothérapie appropriée et un traitement conservateur (nephron sparing surgery). Ils ont suggéré une chirurgie de révision si nécessaire. Une échographie peropératoire est également un outil utile dans la chirurgie conservatrice dans les cas bilatéraux pour la détection des marges du tissu rénal normal et du tissu tumoral.

Par ailleurs une néphrectomie complète d'un côté avec une néphrectomie partielle du côté opposé est acceptable pour autant que suffisamment de tissu rénal fonctionnel puisse être conservé. L'énucléation n'est recommandée que s'il n'y a aucune autre possibilité chirurgicale permettant un traitement conservateur sur au moins un des deux reins.

Les avantages potentiels de la chirurgie conservatrice sont significatifs. En raison de leur longue durée de vie anticipée, les enfants atteints de cancer du rein peuvent être à risque à long terme d'insuffisance rénale et de morbidité liée à l'IRCT (insuffisance rénale chronique terminale). Cette hypothèse est soutenue par une étude récente qui a noté que l'IRCT était la deuxième cause de décès la plus fréquente chez les survivants de Tumeur de Wilm dans une récente étude à long terme.

Ainsi, il est important de réaliser que l'utilisation de la chirurgie conservatrice chez ces enfants pose plusieurs défis importants. Tout d'abord, les considérations techniques concernant l'élimination d'une grande tumeur d'un petit rein ne sont pas sans conséquences, en particulier si l'on tente de conserver un résidu rénal fonctionnel. Il est important de noter que les différentes études scientifiques n'ont pas apporté de données suffisantes sur la technique chirurgicale permettant un commentaire sur la supériorité (ou l'infériorité) de toute technique particulière. Par exemple, l'énucléation de la tumeur est-elle suffisante, ou une marge de parenchyme normale est-elle requise (et, si la seconde, quelle marge est requise)?

Récemment, Longo et ses collègues ont constaté qu'en comparant l'énucléation simple et la néphrectomie partielle pour les masses rénales T1, l'énucléation était associée à un temps similaire d'ischémie chaude, mais une perte de sang intra-opératoire plus faible, un temps de fonctionnement plus court et une diminution du risque de marges chirurgicales positives. [128]

Curieusement, Kieran et ses collaborateurs ont récemment signalé que les marges positives n'ont pas eu d'incidence sur la survie chez les patients atteints de néphroblastomes bilatéraux subissant une chirurgie conservatrice. [129]

Certaines tumeurs, malgré une imagerie favorable, paraissent inopérables à la chirurgie. Celles-ci devront alors être biopsiées, de préférence avec une aiguille transcutanée, et le patient traité avec plus de chimiothérapie. Les options thérapeutiques par radiothérapie comme traitement local sont limitées après une néphrectomie partielle, mais il existe des exemples de l'étude SIOP-9 qui indiquent qu'une faible dose radiothérapie (10 Gy) associée à la chimiothérapie peuvent entraîner une rémission à long terme, même après excision incomplète.

Cette possibilité devrait être prise en compte chez les patients pour lesquels une néphrectomie bilatérale serait le seul moyen d'obtenir une excision complète.

Si la néphrectomie bilatérale est effectuée, une transplantation doit être prévue à condition qu'il n'y ait pas de récurrences ou de maladie résiduelle, et de préférence après 2 ans de survie sans maladie.

Lorsque les tumeurs bilatérales sont diagnostiquées accidentellement pendant l'opération chez des patients non traités précédemment, les deux tumeurs doivent être biopsées (contrairement aux cas unilatéraux), et le patient traité avec une chimiothérapie.

Si la lésion est petite, la biopsie doit être celle de l'ensemble de la lésion.

Enfin, en cas de néphroblastome bilatéral métachrone, c'est-à-dire que la tumeur survient dans le rein restant après une rémission complète de la tumeur première unilatérale, la stratégie thérapeutique repose sur une chimiothérapie première visant à réduire la taille de la tumeur afin de permettre une chirurgie épargnant le néphron sur le seul rein restant.

Une étude récente de la littérature a permis l'identification de 694 publications concernant les tumeurs de Wilm bilatérales parmi lesquelles 66 ont été sélectionnées pour l'étude, dont l'objectif était d'évaluer la chirurgie conservatrice (nephron sparing surgery) dans la prise en charge des néphroblastomes bilatéraux. Cette étude a montré qu'il y'avait globalement une tendance marquée à l'amélioration des résultats au fil du temps (par exemple, la survie globale moyenne pour la néphrectomie totale et la néphrectomie partielle était respectivement de 61 et 87% parmi les études des années 1980, mais a augmenté à 99 et 93%, respectivement, pour les études de l'année 2010).

D'autre part, la plupart des études contemporaines, signalant l'utilisation de la chirurgie conservatrice bilatérale chez les enfants atteints de néphroblastome bilatéral, rapportent des résultats similaires à long terme à ceux des patients ayant bénéficié d'une néphrectomie totale unilatérale en ce qui concerne l'IRCT, la récurrence tumorale, la rupture tumorale et la survie globale. Cependant, il n'y a pas d'essai contrôlé randomisé sur l'utilisation de la chirurgie conservatrice versus néphrectomie totale chez les enfants atteints de Tumeur de Wilm, notamment bilatérales.

Dans notre étude :

Sur les 10 patients, 7 ont bénéficié d'une chirurgie, un étant décédé avant le geste avec progression tumorale au cours de la chimiothérapie néoadjuvante, et deux autres ayant reçu une chimiothérapie seule.

6 patients ont bénéficié d'une chirurgie en un seul temps : 4 ont eu une urétéro-néphrectomie totale élargie et deux une néphrectomie simple.

Un patient a bénéficié d'une chirurgie en deux temps : dans un premier temps une néphrectomie droite partielle des 2/3 et tumorectomie gauche ont été réalisées, puis une totalisation de la néphrectomie gauche a été faite dans un deuxième temps 3 mois plus tard.

Ainsi, aucun patient n'a bénéficié de chirurgie conservatrice, la néphrectomie totale unilatérale étant l'attitude thérapeutique adoptée.

f. Extension de la tumeur dans la veine rénale ou la veine cave [116, 122, 123]

Bien que l'extension intravasculaire de la tumeur soit habituellement apparente en préopératoire sur l'imagerie, la veine cave et la veine rénale devront être soigneusement examinées pendant l'opération. En cas de présence d'un thrombus, celui-ci devra être retiré.

S'il s'agit d'un thrombus de petite taille dans la veine rénale, il pourra être réséqué avec la veine. Si par ailleurs le thrombus est important s'étendant jusqu'à la veine cave infra-hépatique, ce dernier devra être enlevé à travers une cavotomie, après ligature de la veine rénale controlatérale, ainsi que la VCI au-dessus et en dessous du thrombus. Une fois le thrombus retiré, la veinotomie est fermée.

Une extension plus importante d'un thrombus (intra-hépatique, supra-hépatique ou à l'oreillette droite), peut nécessiter l'assistance d'un chirurgien cardio-vasculaire et une éventuelle dérivation cardiopulmonaire.

Un geste chirurgical d'urgence n'est indiqué qu'en cas d'insuffisance cardiaque, de syndrome de Budd-Chiari par obstruction sus-hépatique ou de risque d'embolie pulmonaire.

En fait, la chimiothérapie première fait souvent régresser le thrombus sur son point d'origine, et l'intervention chirurgicale sera planifiée en fonction de l'extension du thrombus restant.

Dans les cas d'infiltration très étendue du mur de la veine cave, les risques et les avantages de la chirurgie devraient être reconsidérés. Même avec une chirurgie vasculaire étendue, il est peut-être impossible de réaliser l'excision complète, et la radiothérapie peut dans ces cas-là être une meilleure option. L'étude SIOP 9 a montré que tous ces cas ne sont pas désespérés.

g. Traitement chirurgical des métastases [116, 124, 125, 126]

Les métastases résiduelles après la chimiothérapie préopératoire sont traitées chirurgicalement. Dans la plupart des cas de métastases pulmonaires ou hépatiques, des exérèses atypiques (résections cunéiformes) sont le plus souvent suffisantes.

Comme démontré par des études antérieures, les métastases pulmonaires devraient être excisées si possible. L'opération doit être effectuée soit le plus tôt possible après la néphrectomie, si l'état du patient le permet, soit juste après le début de la chimiothérapie postopératoire. Ceci est décidé par le chirurgien et le chimiothérapeute. Les métastases pulmonaires bilatérales réséquables peuvent être excisées soit par deux thoracotomies, soit par sternotomie en fonction du choix de la chirurgie et de l'anatomie.

Les résections cunéiformes peuvent souvent être radicales. Si celle-ci ne permet pas d'obtenir une excision complète, alors une segmentectomie ou une lobectomie sont envisageables. La pneumectomie n'est pas justifiée.

L'expérience de SLOP 6 et 9 justifie une approche similaire pour les métastases extra-pulmonaires, notamment pour les métastases hépatiques. La résection cunéiforme devrait également être appropriée dans ces cas. Les résections extensives et potentiellement mutilantes ne sont pas recommandées avant que la possibilité d'une chimiothérapie supplémentaire ne soit explorée. Les métastases en dehors du foie et du poumon doivent être excisées complètement pour autant que l'opération puisse être effectuée sans mutilation, ou perte d'organes vitaux.

L'excision complète des métastases est extrêmement importante car elle supprime le besoin d'irradiation. Il n'est pas conseillé d'opérer sur les métastases ayant progressé sous chimiothérapie préopératoire car l'excision complète est rarement réussie dans ces cas-là. Une chimiothérapie et / ou une radiothérapie alternatives doivent être alors explorées en premier.

Un bilan de l'extension aux ganglions lymphatiques hilaires et para-aortiques est tout aussi important chez les patients ayant des métastases.

h. Traitement chirurgical des récurrences [114, 116]

La première rechute, métastatique ou locale, est curable dans une proportion élevée de patients. Le traitement devrait donc être mené dans le but de guérir totalement le patient.

Environ 10-15% des TW entraînent une récurrence. Leur incidence est d'environ 1/10 néphrectomies et est corrélée avec les tumeurs de droite et de plus grande taille.

Selon les essais SIOP, même si la fréquence de rupture était beaucoup moins élevée dans le groupe de pré-chimiothérapie, le taux de survie globale était similaire dans les 2 groupes (chimiothérapie première versus chirurgie première). Les agents tels que les composés du platine, l'ifosfamide, le cyclophosphamide, l'étoposide (ICE), sont utilisées en cas de rechute. Des taux de survie de 50 à 60% après rechutes ont été rapportés sous cette chimiothérapie.

Les taux de survie dépendent également de la phase initiale, du traitement initial, de l'existence ou non de métastases et de l'intervalle sans rechute. Une résection complète de la (des) lésion(s) récurrente(s) s'est également avérée être un facteur pronostique favorable.

La résection de la récurrence locale dans le rein résiduel est aussi possible, et a montré des résultats prometteurs.

i. Complications chirurgicales [114, 116]

Elles sont devenues rares après chimiothérapie première : Les complications liées à la chirurgie sont représentées dans l'étude SIOP 9 par la rupture tumorale (3%), l'occlusion sur bride (2,5%), l'invagination intestinale aiguë (1%), les hémorragies et les complications vasculaires représentant moins de 0,5%.

Les séquelles à type d'insuffisance rénale sont également rares, mais sont le plus souvent le fait d'une néphropathie associée (SDD) ou d'une irradiation du rein controlatéral, associée ou non à des doses cumulatives importantes d'Ifosfamide et/ou de Carboplatine.

En dehors des complications habituelles de la chirurgie du rein en général, un certain nombre de complications sont spécifiques à la néphrectomie partielle et dont le taux s'élève à 10-15%, s'agissant presque exclusivement de complications hémorragiques ou urinaires.

L'hémorragie peropératoire traduit une hémostase parenchymateuse insuffisante qu'il faudra optimiser, par mise en place de points hémostatiques, de biocolle ou en situation extrême par totalisation de la néphrectomie. En postopératoire, une hémorragie importante, par un infarctus segmentaire ou une nécrose post ischémique du parenchyme rénal, conduit à une angiographie pour embolisation sélective et/ou à une ré-intervention qui aboutira le plus souvent à une néphrectomie d'hémostase.

La fuite urinaire traduit le plus souvent un défaut de fermeture de la voie excrétrice et sera traitée de manière endoscopique par montée de sonde urétérale.

D'autres complications paraissent plus rares :

- Hydronéphrose secondaire à une fibrose de la jonction pyélo-urétérale après exérèse d'une tumeur située près du hile.
- Tumeur fibreuse bénigne exubérante, secondaire à l'érosion de la paroi intestinale par un clip métallique ayant fait craindre une récurrence tumorale.
- Du fait des complications de la chirurgie en général et de la chirurgie rénale particulièrement, une surveillance prudente est préconisée :
 - Clinique : recherche de signes d'infection, d'hémorragie, digestifs, de l'insuffisance rénale aiguë ... Contrôle de la cicatrice de laparotomie, de l'abdomen, de la diurèse....
 - Biologique : évaluation de la fonction rénale en premier lieu.

1.3. Radiothérapie [130, 131, 132, 133, 134]

Le néphroblastome est une tumeur très radiosensible et radiocurable à des doses relativement faibles. C'est l'adjonction de la radiothérapie à la chirurgie qui a permis le contrôle local des néphroblastomes et la guérison de près de 50 % d'entre eux dans les années 1950-1960.

Toutefois, des séquelles sérieuses liées à cette irradiation en bas âge ont été découvertes.

La mise en route de nouvelles avancées technologiques (radiothérapie avec modulation d'intensité du faisceau) devrait permettre de maintenir un contrôle locorégional optimal en maîtrisant au mieux les doses délivrées aux organes sains [130, 131].

La radiothérapie a pour objectifs :

- Le contrôle de la maladie abdominale chez les patients présentant un risque important de rechute intra-abdominale.
- Le contrôle des métastases pulmonaires chez les patients qui ne parviennent pas à une rémission complète
- Le contrôle des métastases hépatiques chez les patients qui ne parviennent pas à une rémission complète après chimiothérapie ou chirurgie (résections R1 et R2).
- Le contrôle des métastases cérébrales et osseuses.

Elle se fait généralement à base de photons d'un accélérateur linéaire. S'il n'est pas disponible, le Cobalt-60 peut être utilisé. L'énergie est généralement de 4 à 6 MV.

a. Indications de la radiothérapie

➤ Indications pour la RT post-opératoire au niveau du flanc:

- Risque histologiquement intermédiaire, stade III (ganglions positifs N +, maladie résiduelle après chirurgie, rupture tumorale)
- Risque élevé, stade II, à l'exception du type blastémateux
- Risque élevé, stade III
- Stades IV et V en fonction du stade local

➤ ***Indications pour la RT de l'abdomen entier en post-opératoire:***

L'irradiation de l'abdomen entier est indiquée en cas de tumeur intra-abdominale massive ou de rupture tumorale macroscopique préopératoire ou peropératoire.

La RT abdominale ou celle du flanc commencera dès que possible dans les 2 semaines suivant la chirurgie abdominale.

Celle-ci pourra néanmoins être reportée dans l'attente d'une intervention chirurgicale pour des métastases pulmonaires ou d'une radiothérapie pulmonaire. En cas de chirurgie pulmonaire, la RT abdominale commencera après cette intervention chirurgicale. En cas de non chirurgie pulmonaire la RT abdominale commencera après la semaine 9 de la chimiothérapie postopératoire, qu'elle soit ou non associée à une RT pulmonaire.

➤ ***Indications pour la RT pulmonaire:***

L'irradiation pulmonaire est indiquée en cas de persistance de tissu tumoral résiduel visible dans les poumons, sur une radiographie pulmonaire ou une tomodensitométrie, après le début de la chimiothérapie préopératoire, si cette tumeur résiduelle n'a pas complètement été excisée et si la chimiothérapie post-opératoire selon le protocole à risque élevé ne conduit pas à une rémission complète à la semaine 9.

La RT ne devrait pas être donnée si une RC est atteinte à la semaine 9 de la chimiothérapie postopératoire.

La RT est également indiquée en cas de tumeur histologique à risque élevé, quel que soit la réponse métastatique.

[Rémission complète(RC): aucune anomalie observée sur la radiographie pulmonaire ou la tomodensitométrie thoracique.]

➤ ***Indications pour la RT hépatique:***

Les métastases du foie qui ne répondent pas complètement à la chimiothérapie et qui ne peuvent être complètement réséqués avec des marges négatives.

➤ ***Indications pour la RT sur d'autres sites métastatiques:***

Les patients atteints de métastases hémotogènes au cerveau (RT du cerveau entier) et / ou métastases osseuses (RT focal) au moment du diagnostic, devraient être traités avec des champs de RT appropriés indépendamment de la réponse à la chimiothérapie.

b. Champs d'irradiation (Volumes cibles), doses et fractionnement

Les volumes cibles sont définis selon les directives ICRU 50 et ICRU 62. [133, 134]

➤ ***RT du flanc et modalités techniques***

⇒ **Champ d'irradiation**

Au niveau de la loge rénale, la définition du site initial tumoral est complexe car la radiothérapie, en l'occurrence le volume irradié, est basée sur le volume préopératoire sur l'imagerie, les constatations opératoires et pathologiques, tout en tenant compte du mouvement des organes en postopératoire. Les limites de la tumeur et du rein pendant la chirurgie doivent être marquées avec des clips, ainsi qu'en cas de zones suspectes ou en cas de résection incomplète (Matériau qui n'interfère pas avec l'imagerie TDM ou IRM). Le marquage des limites de la tumeur / du rein, ainsi que les rapports

détaillés chirurgicaux et histo-pathologiques, sont sans doute le moyen le plus important permettant de délimiter la tumeur et son extension. Une marge d'un cm doit être prise en haut, latéralement et en dessous de ces clips.

Si une tumeur macroscopique est laissée en postopératoire, une TDM abdominale pourra être réalisée pour délimiter la tumeur.

La radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle par deux faisceaux opposés est recommandée pour les formes standard latéralisées. Il n'est pas démontré qu'une irradiation conformationnelle tridimensionnelle par faisceaux multiples, voire une radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité, apporte un bénéfice par rapport à une irradiation par deux faisceaux antéro-postérieurs. En effet, la multiplication des portes d'entrée entraîne une irradiation du rein controlatéral et augmente le volume total irradié à faibles doses, ce qui pourrait majorer le risque théorique de second cancer, alors que les séquelles à long terme de l'irradiation abdominale avec une technique bidimensionnelle sont faibles. Cependant, la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité et la protonthérapie peuvent être recommandées, en particulier pour les formes pelviennes ou médianes volumineuses de néphroblastome et en cas d'irradiation pan-abdominale du néphroblastome, où le recours à une RCMH hélicoïdale ou une arthrothérapie pourrait permettre de mieux protéger le rein restant, surtout en cas d'irradiation pan-abdominale, et le péricarde en cas d'irradiation bipulmonaire.

Le repositionnement est crucial, l'imagerie embarquée est systématiquement utilisée : l'imagerie portale est rarement utilisable en raison de la grande quantité d'air contenu dans les abdomens d'enfant ; si disponibles, les images de basse énergie (kV–kV) permettent une excellente visualisation des structures osseuses et un repositionnement fiable (et rapide chez ces enfants petits).

Deux organes à risque demandent une attention toute particulière : les vertèbres et les reins. Le rachis est systématiquement irradié symétriquement pour limiter le risque de scoliose. Le volume traité devrait s'étendre à travers la ligne médiane pour obtenir une irradiation homogène de la largeur totale des corps vertébraux.

Le rein homolatéral à la lésion a été soit réséqué, soit conservé en partie mais sera alors compris en totalité ou en partie dans le volume irradié. Le rein controlatéral doit être donc tout particulièrement protégé, bien que très proche des vertèbres, qui sont irradiées dans leur ensemble. Les indications, techniques, volumes et doses sont détaillés dans le Tableau (4).

En cas de maladie résiduelle, le VCC (volume cible clinique) devrait englober l'étendue de la maladie résiduelle macroscopique après une intervention chirurgicale avec une marge de 1 cm. S'il existe une indication pour la RT des ganglions para-aortiques, la bordure devrait être au niveau de la vertèbre thoracique T-10-T-11. Encore une fois, la largeur totale des corps vertébraux devrait recevoir une dose homogène.

⇒ **Dose et fractionnement**

La dose totale dépend du stade et de la pathologie. La dose de fractionnement est conditionnée par l'âge de l'enfant et le volume englobé :

- Pour les tumeurs de risque intermédiaire de stade III: 14,4 Gy, avec un boost en cas de maladie résiduelle macroscopique après la chirurgie de 10,8 Gy (dose totale de 25,2 Gy). Les patients ayant des ganglions positifs devraient recevoir un boost aux ganglions para-aortiques.

- Pour les tumeurs de stade II et III de risque élevé: 25,2 Gy, avec boost pour la maladie résiduelle macroscopique après la chirurgie: 10,8 Gy.

La dose reçue par le rein ne doit pas dépasser 12 Gy.

La dose par fraction sera décidée par l'oncologue radiothérapeute traitant et dépendra de l'âge de l'enfant et du volume englobé.

La dose par fraction est de 1,8 Gy, mais peut être abaissée lorsque de grands volumes sont traités (par ex. Abdomen entier).

➤ ***RT abdominale entière***

⇒ **Champ d'irradiation**

Le volume cible clinique inclut tout le contenu abdominal et le péritoine s'étendant du dôme du diaphragme au plancher pelvien (bord inférieur du foramen obturateur).

Pour RT abdominale, les articulations des deux hanches doivent être blindées

Il ne faut jamais irradier la tête fémorale même en cas d'irradiation abdominale totale.

⇒ **Dose et fractionnement**

Toute la cavité péritonéale doit être irradiée de maximum 21 Gy, en tenant compte d'une éventuelle zone de boost (flanc par exemple). Il ne faut pas dépasser 15 Gy sur la tête iliaque pour éviter une asymétrie de l'os iliaque.

Un régime sans gluten et du lait devraient pris pendant toute la durée de la radiothérapie de l'abdomen

Chez les enfants de moins d'un an, la dose totale devrait être réduite à 10-12 Gy.

La dose par fraction est de 1,5 Gy, mais peut être abaissée à 1,25 Gy en cas de toxicité et en cas d'âges très jeunes (<2 ans).

➤ *RT pulmonaire*

⇒ **Champ d'irradiation**

Le volume cible clinique englobe à la fois les poumons, y compris les sommets et les coupes costo-diaphragmatiques. En cas de nécessité de radiothérapie abdominale associée, les deux champs devraient être adaptés afin d'éviter tout écart ou chevauchement.

⇒ **Dose et fractionnement**

Pour la RT du poumon entier, la dose totale est de 15 Gy pour les deux poumons.

Une dose supérieure à 15 Gy ne devrait pas être reçue par plus de 25 % du volume pulmonaire.

Un supplément de 10-15 Gy devrait être considéré pour les zones de maladie résiduelle brute après la chirurgie.

La dose par fraction est de 1,5 Gy (avec correction d'homogénéité).

Durant la RT pulmonaire, les articulations de l'épaule doivent être blindées.

➤ *RT du Foie*

L'irradiation inclut l'étendue d'une tumeur incomplètement réséquée avec une marge de 2 cm.

Une dose de 20 Gy peut être administrée à la zone de résection R1 des métastases.

La dose reçue par le foie entier ne doit pas dépasser 20 Gy. Une dose supérieure à 20 Gy ne doit pas être reçue par plus de la moitié du foie.

La dose par fraction est de 1,5 Gy.

➤ ***RT pour les métastases cérébrales***

Le cerveau entier est traité.

Il reçoit une dose de 25,5 Gy. Un boost de 4,5Gy est possible (4,5 Gy).

La dose par fraction est de 1,5 Gy.

➤ ***RT pour les métastases hématogènes à l'os***

Pour les métastases osseuses, il n'est pas nécessaire de traiter l'os entier. Le champ comprend la lésion évidente visible lors de l'examen de l'imagerie, avec une marge d'au moins 3 cm dans toute direction.

La métastase peut être traitée avec une dose de 30 Gy.

La dose par fraction est de 3 Gy.

➤ ***Nombre de fractions par jour***

Fraction quotidienne, cinq jours par semaine, du lundi au vendredi.

Tableau 19 : Indications et modalités principales de la radiothérapie des néphroblastomes en pédiatrie. [132]

Indications	Moment	Volumes cibles	Doses	Fractions	Technique
Résidu, envahissement ganglionnaire, haut risque histologique	Après chimiothérapie et chirurgie d'exérèse j14 postopératoire	Loge rénale (volume préopératoire)	14,4–25,2 Gy selon le grade± boost 10 Gy selon la résection	1,5–1,8 Gy	Faisceaux antérieur et postérieur
Dissémination péritonéale		Abdomen in toto			Faisceaux antérieur et postérieur avec caches ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité hélicoïdale si possible avec scanographie quadridimensionnelle
Métastases pulmonaires résiduelles malgré chimiothérapie	Après chimiothérapie, chirurgie et chimiothérapie postopératoire	Bipulmonaire	15 Gy	1,5 Gy	Faisceaux antérieur et postérieur avec scanographie quadridimensionnelle

➤ *Interruptions pour myélotoxicité*

La RT devrait être interrompue si le nombre de neutrophiles est inférieur à $0,5 \times 10^9/l$ et ne devrait pas être reprise jusqu'à ce que le nombre soit d'au moins $1,0 \times 10^9/l$.

La RT devrait être interrompue si le nombre de plaquettes tombe en dessous de $25 \times 10^9/l$ et ne devrait pas être reprise jusqu'à ce que le nombre soit d'au moins $50 \times 10^9/l$.

Le taux d'hémoglobine doit être maintenu à un minimum de 10 g/dl pendant la RT avec correction par transfusion si nécessaire.

Le G-CSF (Neuopogène) peut être utilisé dans le cas où le nombre de neutrophiles est inférieur à 0,5 et continué jusqu'à ce qu'il soit supérieur à 1,0.

c. Organes à risque

Environ 30 % des enfants atteints d'un cancer reçoivent une radiothérapie dans leur traitement initial. La diminution des doses de radiothérapie et les améliorations balistiques ont permis d'améliorer la tolérance. Les effets tardifs concernés sont les cancers secondaires en territoire irradié, les séquelles cognitives, sensorielles, endocriniennes, la stérilité induite, ou des retards de croissance osseuse. Les doses aux organes critiques habituellement recommandées en pédiatrie sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 20 : Contraintes de dose aux organes à risque, et surveillance recommandée après radiothérapie. [132]

Organe à risque	Limite dosimétrique (à adapter en fonction de la situation clinique)	Remarques	Surveillance recommandée
Cartilage de croissance Vertèbres	Risque d'arrêt de croissance si >20–30Gy Dose>20Gy de façon homogène mais sur une partie de la colonne vertébrale	Risque de cyphose/lordose en cas de radiothérapie thoracique, rachidienne, abdominale	Surveillance clinique/6mois (voire/4 mois en phase pubertaire) En cas d'anomalie, avis spécialisé et radiographie du rachis en entier debout (face et profil—après compensation d'une éventuelle inégalité de membre)
Testicule/ovaire	Subfertilité si>4Gy sur les deux ovaires Stérilité si 8Gy Azoospermie définitive si >6Gy sur les deux testicules Déficit testostérone si >20Gy		Avis endocrinien
Utérus	Anomalie de croissance > 20Gy	Risque majoré si avant puberté	Si grossesse, risque d'accouchement prématuré, de trouble de croissance intra-utérine Surveillance obstétricienne de type grossesse à risque rapprochée si > 5 Gy
Rein	Irradiation abdominale	Risque majoré si rein unique Risque majoré si adolescent/enfant Risque majoré si irradiation corporelle en totalité	Bilan électrolytique (sang et urines de 24 heures) – urée, créatinine – taux de réabsorption du phosphore/2 ans en l'absence d'anomalie Mesure de la tension artérielle annuelle
Bourgeon mammaire	Hypoplasie à partir de 10 Gy Risque de cancer secondaire si dose maximale > 10Gy	Si avant la puberté Risque majoré en cas de radiothérapie avec jeune âge ou lors de la puberté, Si antécédents familiaux, risque augmente avec la dose	IRM annuelle après un délai de 8 ans dès l'âge de 25–30 ans et examen clinique annuel (échographie optionnelle) mammographie à éviter avant 30 ans, recommandée annuellement après : une incidence avant 40 ans, deux incidences après 40 ans

d. Effets secondaires

➤ *Effets hématologiques*

Des effets secondaires hématologiques aigus importants (neutropénie, thrombocytopénie) sont observés lors de l'irradiation de volumes étendus comprenant une grande quantité de moelle osseuse avec des agents chimiothérapeutiques qui provoquent une toxicité hématologique significative (actinomycine D, épirubicine, doxorubicine, carboplatine).

Par conséquent, la dose de ces agents chimiothérapeutiques doit être réduite, lorsqu'un volume important doit être irradié.

➤ *L'hépatopathie*

L'hépatopathie (maladie veino-occlusive ou veno-occlusive-disease (VOD) peut être causée par l'actinomycine D seule. Si la VOD se développe pendant la chimiothérapie préopératoire, l'irradiation post-opératoire de grandes parties du foie doit être évitée.

Dans l'irradiation du foie (15 à 20 Gy), la fonction hépatique et les thrombocytes doivent être surveillés car une altération peut se produire en phase aiguë ou chronique.

➤ *Les effets secondaires gastro-intestinaux*

La diarrhée et les vomissements peuvent être observés pendant l'irradiation de l'abdomen, en particulier si de gros volumes sont traités.

Un traitement symptomatique est nécessaire, y compris les perfusions intraveineuses. Un régime sans lactose et sans saccharose et à faible teneur en matières grasses est recommandé pour le traitement aigu et tardif de l'entérite radique

➤ *La diminution de la croissance des os et des tissus mous*

Elle a lieu principalement après la radiothérapie et est plus prononcée lors des poussées de croissance. Le degré d'altération dépend des rayonnements, de la dose, du volume irradié et de l'âge de l'enfant et se révèle par une cyphoscoliose, une hypoplasie (colonne vertébrale, os iliaque, côtes, tissu mou du flanc) ou par un ostéochondrome.

La déficience devrait être plus faible après une faible dose de radiothérapie (15 Gy).

➤ *L'insuffisance rénale*

La déficience de la fonction rénale induite par des doses d'irradiation jusqu'à 12 Gy n'est pas à prévoir, car cette dose de rayonnements est bien au-delà de la dose à laquelle le dysfonctionnement rénal (réduction de la clairance de la créatinine) devient probable. En association avec la carboplatine et l'ifosfamide, un suivi étroit de la fonction rénale est conseillé.

➤ *L'insuffisance ovarienne*

Elle est susceptible de se produire après irradiation avec des doses d'environ 15 Gy, si le bassin a dû être inclus dans le volume irradié. Néanmoins, peu de données sont connues en ce qui concerne les doses de tolérance ovarienne pour les jeunes filles. La fonction hormonale et la fertilité peuvent probablement être conservées si la dose ovarienne est maintenue en dessous de 2-3 Gy.

➤ *Diminution de la spermatogenèse*

Elle peut se produire même après des doses dispersées de rayonnement supérieures à 50 à 100 Gy aux testicules. La fonction de la cellule de Leydig est beaucoup moins radiosensible et n'est pas influencée par une dose de rayonnement de faible dispersion.

On sait que l'hypoplasie de la mamelle se produit après des doses d'environ 1-3 Gy chez le jeune enfant.

➤ *Effets pulmonaires*

La réduction du volume pulmonaire et la compliance dynamique peuvent se développer dans une certaine mesure après la radiothérapie aux deux poumons, plus encore chez les jeunes enfants, en raison de la croissance insuffisante des cages thoraciques

➤ *Cardiomyopathie*

En cas d'irradiation pulmonaire, un traitement antérieur avec épirubicine ou une radiothérapie suivie de ce médicament, les chances de cardiomyopathie peuvent augmenter.

L'échocardiographie devrait être effectuée à intervalles réguliers pour dépister une toxicité précoce.

2. Essais thérapeutiques nationaux et internationaux sur la Tumeur de Wilm

Le néphroblastome représente 12% des cancers de l'enfant et le taux de guérison a nettement augmenté grâce aux travaux coopératifs européens (SIOP), américains (NWTs), l'expérience de l'UKCCSG et GFAOP. L'ensemble des études de ces différents groupes coopérateurs a permis de cerner plus précisément cette pathologie cancéreuse de l'enfant.

2.1. Expérience de la société internationale de l'oncologie pédiatrique SIOP [25, 135]

*Tableau 21 : Conclusions des différentes études de la Société Internationale
d'Oncologie Pédiatrique. VA : Vincristine- Actinomycine D*

ETUDES	STADES	THERAPIE
SIOP-1 (1971–1974 ; 398 patients inclus)	I, II, ou III	*La radiothérapie préopératoire réduit le risque de rupture tumorale opératoire *Pas de différence dans le taux de survie entre la radiothérapie préopératoire et les groupes d'intervention chirurgicale immédiate.
SIOP-2 (1974–1976 ; 138 patients inclus)	I, II, ou III	*L'association actinomycine et radiothérapie réduit le taux de rupture tumorale opératoire. *Six mois de traitement post-opératoire sont aussi efficaces que 15 mois.
SIOP-5 (1977–1979 ; 433 patients inclus)	I, II, ou III	*La chimiothérapie pré opératoire à base de VA est équivalente à la radiothérapie avec l'actinomycine-D dans la prévention de la rupture tumorale. La chimiothérapie est préférable en raison des effets secondaires de la radiothérapie.
SIOP-6 (1980 –1986 ; 1095 patients inclus)	I II et III	*une chimiothérapie par VA était aussi efficace pendant 17 semaines que pendant 38 semaines. * L'irradiation n'est pas nécessaire pour les stades II N-. * La doxorubicine améliore la survie pour les stades II N+ et III.
SIOP-9 (1987–1993 ; 852 patients inclus)	I, II, ou III II IV	* Une chimiothérapie préopératoire de 4 semaines est équivalente à une thérapie de 8 semaines en termes de répartition des stades (notamment stade I), de rupture tumorale préopératoire, et de survie globale à 5 ans. * Pour les patients ayant des ganglions lymphatiques négatifs, le taux de rechute a été réduit par un traitement avec l'épirubicine sans radiothérapie. *La radiothérapie pulmonaire peut être évitée dans les stades IV bon répondeurs
SIOP 93-01 (1993–2000 ; 1104 patients inclus)	I	*Une chimiothérapie postopératoire de 4 semaines est équivalente à une chimiothérapie de 8 semaines. *L'histologie blastémeuse est de mauvais pronostic.

2.2. Expérience du National Wilms Study Group NWTSG [25, 135, 136]

Les études du NWTSG ont toujours pratiqué la chirurgie première et ont posé des questions postopératoires.

Tableau 22 : Principales conclusions des études du NWTS (National Wilms Tumor Study). VA : Vincristine-Actinomycine D

ETUDES	STADES/ GROUP	CHIMIOThERAPIE	RADIOThERPAIE
NWTS-1 (1969–1973 ; 606 patients inclus)	I	–	*Pas de bénéfices de la RT
	II et III	*L'association VA donne de meilleurs résultats qu'une monochimiothérapie par l'un des deux produits.	
NWTS-2 (1974–1978 ; 755 patients inclus)	I	*Un traitement de 6 mois de VA est suffisant	*Inutile
	II, III, et IV	*L'ajout de la doxorubicine augmente le taux de survie sans rechute.	
NWTS-3 (1979–1986 ; 2496 patients inclus)	I	*10 semaines de VA sont équivalentes à 6 semaines.	*inutile *RT 10 Gy donne des résultats similaires à 20 Gy
	II	*Pas de bénéfice de la doxorubicine.	
	III	* Ajout doxorubicine aux 2 drogues (VA) donne un meilleur taux de survie	
	IV	* Aucun avantage de l'addition de cyclophosphamide	
NWTS-4 (1986 –1994 ; 905 patients inclus)	I à IV	*L'actinomycine peut être donné en un seul jour au lieu de trois avec la même efficacité, une moindre toxicité et coût.	
	II, III, et IV	*6 mois de chimiothérapie sont suffisants	
NWTS-5 (1995–2001) 2596 patients inclus)	I	* La chimiothérapie postopératoire réduit le risque de rechute.	
	Tous stades	* L'association de la perte d'hétérozygotie des chromosomes 1p et 16q de mauvais pronostic.	

2.3. Expérience du United Kingdom Wilms Tumor Studies UKWTS [135, 137]

Dans les études de l'UKWTS 1 et 2, une néphrectomie première était recommandée pour toutes les tumeurs non métastatiques. Ainsi, les objectifs des différentes études visaient à évaluer la chimiothérapie postopératoire en fonction des stades tumoraux locaux.

Dans l'UKWTS 3, le but était de déterminer si les patients recevant une chimiothérapie préopératoire avec vincristine et actinomycine D pour les tumeurs non métastatiques ont une distribution plus avantageuse des stades tumoraux et donc besoin d'un traitement moindre comparativement aux patients bénéficiant d'une néphrectomie première.

Les résultats de l'UKWT 1 rejoignent les conclusions du NWTSG 2 et 4 en ce qui concerne les stades I en évitant l'utilisation de l'actinomycine-D. Pour les tumeurs de stades II et III, les résultats sont similaires à ceux du NWTSG 2 et 3 suggérant que l'administration de l'ACT-D pulsée est aussi efficace qu'une chimiothérapie fractionnée. Enfin, les résultats inférieurs pour les stades IV de la maladie peuvent s'expliquer par le fait que moins de patients aient reçu une RT par rapport au protocole du NWTS.

Tableau 23 : Conclusions des différentes études de l'UKWTS. VA : Vincristine-Actinomycine D, VAD : Vincristine-Actinomycine D-Doxorubicine.

ETUDE	STADES	THERAPIE
UKW 1 (1980 - 1986, 384 patients inclus)	I	*Une chimiothérapie à base de VCR seule durant 26 semaines est suffisante, sans radiothérapie : 89% de survie sans événement à 6 ans et 96% de survie globale.
	II	*Une chimiothérapie à base de VA (26 sem) avec radiothérapie a montré une survie sans événement à 85% à 6ans et 93% de survie globale. L'adriamycine n'est pas nécessaire.
	III	*L'association VAD (pendant 1 an) avec radiothérapie a montré une survie à 82% sans événement à 6ans et 83% de survie globale.
	IV	*L'association VAD- cyclophosphamide durant 1 an avec une irradiation pulmonaire en cas de non rémission des métastases à la 12 ^{ème} semaine a montré une survie sans événement à 50% à 6ans et une survie globale de 65%.
UKW 2 (1986 – 1991, 448 patients inclus)	I	*10 semaines de vincristine seule sont suffisantes (au lieu de 26 dans le protocole précédent) avec une survie sans événement de 87% à 4 ans et une survie globale de 94%.
	II	*La radiothérapie est inutile. 26 semaines de chimiothérapie (VA) seule sont suffisantes avec 82% de survie sans événement à 4 ans et 91% de survie globale.
	III	*82% de survie sans événement à 4ans et 84% de survie globale avec le même protocole précédant
	IV	*La radiothérapie d'emblée recommandée pour tous les patient avec 1 an de chimiothérapie VAD donne de meilleurs résultats : 70% de survie sans événement à 4ans, et 75% de survie globale.
UKWTS 3 (1991-2001, 205 patients inclus)	Toutes tumeurs non métastatiques	<p>*Une chimiothérapie première à base de VA durant 6 semaines avec chirurgie différée permet une distribution plus avantageuse des stades tumoraux (moins de stades II et II) diminuant ainsi l'utilisation de la doxorubicine et de la RT avec une survie sans événement à 5ans de 89% et une survie globale de 79%, résultats similaires pour le groupe chirurgie première.</p> <p>➔ tous les enfants avec tumeur de Wilm non métastatiques devraient recevoir une chimiothérapie avant la résection de la tumeur.</p>

2.4. Expérience du Children Oncology Group [53, 138]

La COG a assumé le rôle du NWTSG pour mener les essais cliniques sur la tumeur de Wilms. Ce sera aussi un single-arm essai thérapeutique comparant les résultats aux contrôles historiques. Les patients sont stratifiés en catégories de faible risque, de risque standard et de haut risque. L'étude de la catégorie de faible risque va évaluer de nouveau la faisabilité d'omettre la chimiothérapie postopératoire pour les nourrissons présentant de petites tumeurs de stade I. les patients de faible stade avec une perte d'hétérozygotie 1p et 16q recevront un traitement plus intensif. Les patients présentant des métastases pulmonaires seront surveillés par la réponse des lésions pulmonaires à la chimiothérapie. Les patients avec une résolution complète des lésions pulmonaires après 6 semaines de chimiothérapie ne recevront pas d'irradiation pulmonaire. Un nouveau régime de chimiothérapie a été conçu pour le traitement des patients ayant une tumeur de Wilms avec une anaplasie diffuse et pour ceux ayant une tumeur rhabdoïde maligne du rein.

La maladie de stade V (bilatérale) est également traitée de manière similaire dans les protocoles COG et SIOP. Dans l'un ou l'autre système, les patients reçoivent une chimiothérapie préopératoire pour rétrécir les tumeurs et faciliter la chirurgie épargnant les néphrons.

L'étude complémentaire du COG AREN0534 a traité des patients atteints de néphroblastome bilatéral par l'association de VCR/ACT-D/DOX pendant les premières 6 à 12 semaines de traitement afin d'optimiser la réduction du volume tumorale permettant ainsi une chirurgie épargnant le néphron. L'utilisation de doxorubicine vient du fait que Paulino et al ont constaté qu'un régime de ces trois médicaments a diminué considérablement le taux de rechutes (8%) par

rapport au protocole VCR/ACT-D (42%) chez les patients atteints de Tumeur de Wilm bilatérale synchrone. [138]

Il est à noter qu'AREN0534 est la première étude du COG à adopter le système de classification histologique SIOP pour guider la chimiothérapie postopératoire. L'approche parallèle au traitement des formes bilatérales offre des possibilités d'analyse conjointe et d'accélération des progrès, peut-être par le biais de la conduite future d'une étude unique pour les maladies bilatérales.

2.5. Expérience du Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique GFAOP [139]

En 2001, le GFA a initié un protocole basé sur l'étude SIOP 2001 pour tester sa faisabilité dans le contexte africain. Cette première étude du GFAOP a déterminé la faisabilité d'un protocole généralement bien toléré qui n'était pas trop coûteux et qui ne nécessitait pas de soins de soutien dans une population limitée aux groupes de tumeurs de faible risque et de risque intermédiaire et incluant seuls les tumeurs de stade IV en rémission après la chirurgie.

Les patients ont reçu un traitement pré opératoire basé sur le protocole de la SIOP 2001.

La néphrectomie a été réalisée une semaine après la dernière cure de chimiothérapie en utilisant une approche abdominale trans-péritonéale, avec une exploration de la cavité abdominale pour déterminer l'extension de la tumeur. La pièce opératoire de néphrectomie a été examinée par le pathologiste pour confirmer le diagnostic, préciser le type histologique et établir le stade définitif selon la SIOP.

Le traitement postopératoire (schéma) a été basé sur les protocoles SIOP 9 et SIOP 2001 avec quelques ajustements de peur de sous-estimer le stade. Le groupe de faible risque a été traité comme le groupe de risque intermédiaire. Les patients ayant le stade I ont reçu une chimiothérapie faite de vincristine et d'actinomycine D pendant 9 semaines au lieu de 4 semaines. En cas de stade II, III, ou IV les patients ont reçu une chimiothérapie postopératoire respectant le programme du protocole SIOP 2001. Les patients ayant des tumeurs de stade III ont reçu une radiothérapie abdominale si elle était disponible comme recommandé dans le protocole SIOP 2001.

3. Stratégie thérapeutique des néphroblastomes bilatéraux

La stratégie thérapeutique est fondée sur la possibilité d'épargner un maximum de tissu rénal fonctionnel grâce à une chimiothérapie première qui est prolongée tant que les tumeurs régressent. Lorsqu'il n'y a plus de diminution des volumes tumoraux, la chirurgie s'impose.

Elle est alors le plus souvent totale du côté le plus atteint avec ou sans intervention partielle de l'autre côté. En post-opératoire, l'anatomopathologie du côté opéré conditionne le traitement post-opératoire en essayant de préserver le parenchyme rénal le plus possible.

Ainsi, la stratégie thérapeutique pour la maladie bilatérale serait la suivante :

- Diagnostic radiologique de la tumeur bilatérale
- Chimiothérapie première
- Chirurgie différée
- Chimiothérapie postopératoire selon le stade et l'histologie locale
- Suivi régulier par imagerie.

3.1. Chimiothérapie préopératoire [25, 139, 140, 141]

Les études SIOP préalables ont montré l'efficacité de la chimiothérapie préopératoire :

- en réduisant le risque de rupture tumorale durant la chirurgie,
- en induisant une distribution favorable avec augmentation des stades I de 60% permettant moins de thérapeutique post-opératoire,
- en sélectionnant les bons répondeurs stades IV au traitement préopératoire, évitant ainsi une irradiation pulmonaire.

Dans le SIOP 2001, cette chimiothérapie préopératoire va permettre de reconnaître en plus les néphroblastomes dont l'histologie serait blastématique prédominante, restant vivace après chimiothérapie, et de les traiter de façon plus importante.

Pour toutes ces raisons, la chimiothérapie préopératoire sera conservée identique à celle du SIOP 93.

Le Groupe Franco-africain d'Oncologie Pédiatrique a initié un protocole basé sur l'étude SIOP 2001.

a. Protocole SIOP 2001

Pour les formes localisées, la chimiothérapie est à base de vincristine à 1,5 mg/m² (maximum 2 mg de dose) par semaine pendant 4 semaines (soit 4 doses au total) et d'actinomycine D à 45 µg/kg (maximum 2 mg de dose) à la semaine 1 et 3 (soit 2 doses au total).

Formes localisées

ACT D 45 μ /kg	↓			↓	
VCR 1,5 mg/m ²	↓		↓	↓	↓
Semaines	_____	_____	_____	_____	Chirurgie
	1	2	3	4	

Remarque : des doses chez les patients avec un poids corporel < 12 kg sont réduites à 2/3 de la dose originale.

Pour les formes métastatiques, les trois drogues vincristine, actinomycine D et doxorubicine sont utilisées pendant une durée de 6 semaines. La doxorubicine est administrée à une dose de 50mg/m² aux semaines 1 et 5. Par la suite, une chirurgie de la tumeur primitive est réalisée. Le site métastatique sera évalué le plus tôt possible après l'intervention chirurgicale de la tumeur rénale.

Formes métastatiques

ACT D 45 μ /kg	↓			↓		↓
VCR 1,5 mg/m ²	↓		↓	↓	↓	↓
DOXO 50 mg/m ²	↓				↓	
Semaines	_____	_____	_____	_____	_____	Chirurgie
	1	2	3	4	5	6

La chimiothérapie recommandée en préopératoire pour les formes bilatérales repose sur le standard vincristine-actinomycine D (VA). Les résultats de la SIOP 9 (randomisation de la durée de la chimiothérapie avant la chirurgie) n'ont pas montré d'augmentation en nombre de bas stade de la maladie après 2 mois de chimiothérapie. Toutefois, le volume tumoral diminuait plus significativement après 8 semaines (62 % au lieu de 48 %) (Lemerle, 1993).

Cette chimiothérapie doit être maintenue tant que le volume tumorale continue à régresser et jusqu'à ce qu'une chirurgie soit envisageable, conservatrice si possible. Pour diminuer la dose d'irradiation par TDM, l'évaluation peut être effectuée par l'échographie.

La réponse à cette thérapie doit être évaluée pour la première fois à la semaine 5 (après 2 VCR/ActinoD et 2 VCR). Dans le cas d'une bonne réponse, 4 autres semaines de chimiothérapie seront prescrites et une prochaine évaluation se fera à la semaine 9. En cas de réponse continue, une chimiothérapie sera poursuivie avec VCR/Actino D et l'évaluation sera effectuée toutes les quatre semaines.

La durée de la chimiothérapie doit être axée sur son efficacité jugée par les données de l'imagerie. (Voir ci-dessous)

b. Protocole GFA 2005

La chimiothérapie préopératoire selon les protocoles GFA 2005 (utilisés dans notre étude) est identique à celle des protocoles de la SIOP pour les formes localisées, métastatique, ainsi que pour les formes bilatérales (Cf. protocole SIOP 2001).

Dans les formes bilatérales (Stade V), la chimiothérapie préopératoire (VA) est prolongée jusqu'à réduction tumorale maximale. Le groupe américain Children Oncology Group, préconise que ces tumeurs doivent au préalable être biopsiées. Il recommande l'adjonction de doxorubicine dans les maladies étendues. En cas d'anaplasie, supposée en cas de mauvaise réponse tumorale, la chimiothérapie préconisée associe vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide. Le principe est de tenter de faire une chirurgie permettant une conservation d'un capital néphronique maximal et peut nécessiter plusieurs temps chirurgicaux.

c. Surveillance sous chimiothérapie

➤ Clinique

Un examen clinique complet avant chaque cure est primordial à la recherche de plaintes somatiques particulières, de signes d'infection, d'anémie, d'effets indésirables de la chimiothérapie tel que la stomatite. D'autre part, il est également important de réévaluer le périmètre abdominal et la masse tumorale à chaque examen avec recherche d'éventuels signes d'extension ou de compression tumorale.

➤ **Paraclinique :**

* Biologie : une numération formule sanguine et la fonction rénale sont systématiquement demandés et de façon régulière. Le reste du bilan est orienté par la clinique.

* Radiologique :

L'échographie abdominale est la base de la surveillance de la réponse à la chimiothérapie : un compte rendu détaillé permet d'apprécier la réduction tumorale, les modifications de l'échostructure et l'éventuelle extension ou complication tumorale. L'échographie se fait toujours en comparaison avec les échographies précédentes afin de pouvoir apprécier le pourcentage de réduction tumoral. Elle est régulièrement réalisée au cours du traitement (voir schéma de chimiothérapie préopératoire ci-dessus).

La TDM abdominale permet une meilleure caractérisation des masses rénales. Elle peut également être demandée pour la surveillance ou en cas de tumeurs extensives, cas dans lesquels la TDM serait plus performante pour apprécier l'extension locale.

Enfin, une surveillance cardiaque par échocardiographie sera faite à intervalles réguliers à la recherche d'une éventuelle cardio-toxicité de la chimiothérapie, notamment en cas d'utilisation des anthracyclines.

Dans notre étude :

Tous nos patients ont été traités selon les recommandations et le protocole de la GFA 2005 ci-dessus.

La chimiothérapie préopératoire a été préconisée et prolongée jusqu'à obtention d'une réduction tumorale maximale et optimale avant la résection

chirurgicale. Ainsi une évaluation par échographie ou TDM abdominale a régulièrement été réalisée au cours du traitement afin de dicter la suite de l'attitude thérapeutique.

Deux patients, pour qui l'évolution était nettement favorable, ont reçu 53 et 54 semaines de chimiothérapie seule sans chirurgie. 1 patient est décédé après 16 cures de chimiothérapie.

3.2. Chirurgie [115, 116, 138, 142]

La chirurgie, comme le montrent les protocoles ci-dessus, n'est envisagée qu'après réduction maximale du volume tumoral afin que celle-ci soit aussi conservatrice que possible en tissu sain, et complète sur les tumeurs.

L'objectif est d'effectuer des néphrectomies partielles bilatérales ou résections cunéiformes pour préserver le tissu rénal fonctionnel. Une TDM avant la chirurgie est obligatoire pour évaluer la faisabilité de la résection partielle. Le rein le moins impliqué devrait être exploité en premier. Cependant, en pratique, il s'agit souvent d'une néphrectomie complète d'un côté (le plus atteint) et partielle de l'autre, le but du chirurgien étant d'essayer de préserver une portion de tissu rénal représentant au moins un tiers de la masse néphronique totale, soit les deux tiers de la masse parenchymateuse d'un rein normal, celle-ci étant théoriquement suffisante pour assurer une fonction rénale correcte.

Une tumeur très massive et/ou envahissant la totalité du hile ou du sinus du rein nécessite généralement une néphrectomie totale. Cependant, Fuchs et al, dans une étude sur 5 patients avec TW bilatérales envahissant le hile rénal, montre qu'une chirurgie conservatrice peut être envisagée avec bonne évolution sur le plan oncologique (pas de rechutes à 4 ans pour 4 patients sur 5) [142].

Les tumeurs polaires ou les petites tumeurs peuvent bénéficier, selon leur localisation, d'une néphrectomie partielle réglée emportant une « tranche » de rein, d'une résection cunéiforme, ou d'une tumorectomie passant au ras de la pseudo-capsule tumorale. Dans ces situations d'exérèses partielles, un examen microscopique extemporané des berges est bien sûr nécessaire.

Dans les rares cas où une bi-néphrectomie a été nécessaire ou dans ceux où la perte néphronique conduit à une insuffisance rénale terminale, une transplantation rénale n'est envisagée qu'après un délai de 2 ans sans récurrence, après arrêt de toute chimiothérapie.

Les nodules de néphroblastomatose ne conditionnent le geste chirurgical qu'en cas de suspicion de transformation en néphroblastome. Souvent, une néphrectomie totale unilatérale est préconisée en l'absence de possibilité de chirurgie conservatrice du fait de la multitude des masses rénales rendant la préservation de parenchyme rénal sain impossible.

Enfin, pour les tumeurs de découvertes métachrone, la stratégie thérapeutique repose avant tout sur la chimiothérapie visant à réduire au maximum la taille de la tumeur afin de permettre une chirurgie conservatrice sur le seul rein restant.

Au terme de l'intervention chirurgicale, un stade chirurgical est proposé.

Dans notre étude :

Sur les 10 patients, 7 ont bénéficié d'une chirurgie, un étant décédé avant le geste, et deux autres ayant reçu une chimiothérapie seule.

6 patients ont bénéficié d'une chirurgie en un seul temps : 4 ont eu une urétéro-néphrectomie totale élargie et deux une néphrectomie simple.

Un seul patient, a lui, bénéficié d'une chirurgie en deux temps: dans un premier temps, une chirurgie conservatrice a été préconisée à type de néphrectomie droite partielle des 2/3 et tumorectomie gauche, puis une totalisation de la néphrectomie gauche a été faite dans un deuxième temps 3 mois plus tard, suite à une mauvaise évolution tumorale. Ce patient est décédé.

Tableau 24 : Chimiothérapie, types de chirurgies et radiothérapie chez des patients atteints de néphroblastomes bilatéraux dans différentes études.

Auteurs/ Référence	Patients ayant reçu chimio pré- op/Total des patients	Type de chirurgie					Patients ayant reçu RXT
		NT unilatérale	NP unilatérale	NT d'un côté + NP de l'autre	NP bilatérales	NT bilatérales	
Millara et al. [35]	14/19	2 (10%)	2 (10%)	9 (47%)	5 (26%)	0	2 (10%)
Davidoff et al. [36]	12/12	0	0	10 (83%)	1 (8%)	1 (8%)	7 (58%)
Sudour et al. [37]	49/49	0	0	19 (38.7%)	29 (59%)	1 (2%)	11 (22%)
Indolfi et al. [38]	84/93	12 (12.9%)	5 (5.3%)	35 (37.6%)	31 (33%)	1 (%)	20 (21.5%)
Agarwala et al. [39]	11/11	0	0	7 (63%)	3 (27%)	0	6 (54.5%)
Tajaharu et al. [40]	24/31	0	0	10 (32%)	15 (48.3%)	3 (9.6%)	4 (12.9%)
User et al. [41]	19/20	0	0	0	17 (85%)	1 (5%)	7 (35%)
S.H Chen et al. [42]	5/7	4 (57.1%)	0	0	3 (42.8%)	0	3 (42.8%)
Notre étude	10/10	6 (60%)	0	1 (10%)	0	0	3 (30%)

3.3. Chimiothérapie postopératoire [25, 139, 140, 141]

a. Protocole SIOP 2001

Tous les patients reçoivent une chimiothérapie adaptée à leur stade local et au type histo-pathologique, y compris dans les formes bilatérales. Dans les cas où une néphrectomie partielle bilatérale est faite, le stade local le plus avancé est celui pris en compte pour l'attitude thérapeutique. Les indications, le type de chimiothérapie et la durée du traitement varient selon les groupes.

Les nourrissons de moins de 6 mois doivent être proposés pour l'exérèse chirurgicale en premier étant donné que près des deux tiers sont porteurs de néphrome mésoblastique (Tumeur de Bolande) considéré bénin.

En cas de rechute, le traitement est fait selon le programme des tumeurs à histologie standard.

Dans les cas à histologie favorable (bas risque), aucun traitement postopératoire n'est préconisé.

Dans les cas d'histologie standard de stade I, le traitement postopératoire associe vincristine et actinomycine d'une durée de 4 semaines. Dans les stades II et III le traitement est de 27 semaines et associe vincristine, actinomycine et doxorubicine.

Dans les stades III une irradiation locale est nécessaire pour réduire le risque de rechute. Dans les stades IV, le traitement postopératoire est fonction du stade local de la persistance ou non de métastases après chimiothérapie préopératoire et éventuelle exérèse des métastases. Le traitement postopératoire est alors similaire aux stades II/III avec irradiation locale dans les stades III. En cas de persistance de métastases non opérables (mauvais répondeurs) le

traitement associe une chimiothérapie comportant cyclophosphamide, doxorubicine, vépéside et carboplatine (CDVC) et une irradiation des poumons et de l'abdomen en cas de stade III local.

Dans les cas d'histologie défavorable de stade I, le traitement postopératoire comporte 17 semaines de chimiothérapie associant la vincristine, l'actinomycine et la doxorubicine. Dans les autres stades, le protocole CDVC est préconisé avec irradiation abdominale systématique et pulmonaire en cas de métastases à ce niveau.

Risque Bas et Intermédiaires (SIOP)

Stade I bas risque : aucun traitement postopératoire

Stade I risque intermédiaire

ACT D 45 μ /kg		↓			
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	
Semaines	_____	_____	_____	_____	
	1	2	3	4	

Stade II et III

ACT D 45 μ /kg		↓			↓			↓		
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
DOXO 50 mg/m ²		↓						↓		
Semaines	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

< Radiothérapie (stade III) >

< 3 semaines de repos >

ACT D 45 μ /kg	↓			↓	
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓		↓	↓
DOXO 50 mg/m ²				↓	
Semaines	_____	_____	_____	_____	_____
	11	12	13	14	15
	17	18	19	20	21
	23	24	25	26	27

VCR : vincristine 1,5 mg/m²

ACT D : actinomycine D 45 μ g/kg

ADR=DOXO=doxorubicine : 50mg/m²

b. Protocole GFA 2005

Le protocole GFA 2005 est presque similaire à celui de la SIOP.

Il est cependant à noter que la catégorie « bas risque » n'est pas retenue dans le protocole GFA 2005. Ces cas, exceptionnels, sont classés parmi les « risques intermédiaires » et traités comme tels, en raison de la difficulté d'identifier ces cas.

Dans les cas de stade I, risque intermédiaire (ou bas), la chimiothérapie repose sur l'association de vincristine et actinomycine D pendant une durée de 9 semaines, au lieu de 4, dans les protocoles de la SIOP.

Par ailleurs, la catégorie « haut risque » est, elle, reconnue. Cependant ces cas sont exclus du protocole GFA. Des recommandations sont données pour leur traitement, recommandations reposant sur les protocoles de la SIOP.

Risque Bas et Intermédiaires (GFA)

Stade I

ACT D 45 μ /kg	↓					↓			
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Semaines	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Stade II et III

ACT D 45 μ /kg	↓		↓		↓		↓			
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓		
DOXO 50 mg/m ²		↓				↓				
Semaines	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
									10	
	< Radiothérapie (stade III)>						< 3 semaines de repos >			

ACT D 45 μ /kg	↓			↓	
VCR 1,5 mg/m ²	↓	↓		↓	↓
DOXO 50 mg/m ²	↓				
Semaines	_____	_____	_____	_____	_____
	11	12	13	14	15
	17	18	19	20	21
	23	24	25	26	27

VCR : vincristine 1,5 mg/m²

ACT D : actinomycine D 45 μ g/kg

ADR=DOXO=doxorubicine : 50mg/m²

Dans notre étude :

Les 7 patients ayant bénéficié de chirurgie ont reçu une chimiothérapie postopératoire selon les stades macroscopiques et risques tumoraux histologiques, conformément aux protocoles de la GFA 2005 présentés ci-dessus.

Un patient avait un stade I de haut risque et a bénéficié d'une chimiothérapie à base de vincristine, doxorubicine et actinomycine, selon le protocole GFA 2005, mais la réponse thérapeutique étant défavorable avec une progression tumorale, une chimiothérapie VP16/CARBO/CYCLO/ADRIA a été instaurée.

Une irradiation locale a été préconisée pour les stades III afin de réduire le risque de rechute. Ainsi trois malades ont bénéficié d'une radiothérapie : il s'agissait de stade III, deux intermédiaires et un haut risque. Deux autres patients ont été récusés malgré l'indication : le premier du fait de l'âge inférieur à deux ans et du fait que le rein restant était pathologique, le deuxième du fait de l'âge et du fait du peu de reins restant (1/3 du rein droit) auquel s'ajoutait une insuffisance rénale avec une clairance à 70ml/min, le patient ayant bénéficié d'une néphrectomie bilatérale.

4. Surveillance

En cas de néphroblastome non métastatique après l'obtention de la rémission complète, sont recommandés :

- un contrôle radiographique pulmonaire à 6 semaines, 3 mois, tous les 3 mois durant 15 mois, tous les 6 mois durant 18 mois, puis une fois par an durant 2 ans

- un contrôle de la créatininémie et une échographie rénale tous les 6 mois durant 4 ans.

En cas de forme métastatique : un contrôle radiographique pulmonaire tous les mois durant 1 an, tous les 2 mois la deuxième année, tous les 3 mois durant 15 mois, tous les 6 mois durant 18 mois, puis une fois par an durant 2 ans.

Certains patients ont un risque élevé de développer une TW controlatérale, en cas de tumeur initiale unilatérale, notamment les enfants de moins d'un an et les sujets présentant des restes néphrogéniques périlobaires. Ces patients doivent régulièrement être suivis par une échographie abdominale.

Les années suivantes, le suivi aura pour objectif la recherche de séquelles éventuelles : insuffisance rénale (surtout lors d'une néphrectomie partielle et/ou d'une irradiation du rein controlatéral, et d'utilisation de sels de platines), insuffisance cardiaque (après utilisation d'adriamycine), troubles de l'audition (après utilisation de sels de platines) et plus tard chez le garçon, troubles de la fertilité (après utilisation d'Ifosfamide).

5. Rechutes

Les rechutes de néphroblastomes concernent environ 20% de l'ensemble des patients. Compte tenu des stratégies thérapeutiques adaptées au risque initial, les indications thérapeutiques des récives varient énormément. Leur pronostic est ainsi très variable et aucune étude globale n'a pu jusqu'à présent voir le jour du fait de l'effectif faible des patients.

Les rechutes pulmonaires sont les plus fréquentes et représentent plus de 70% dans l'étude de la NWTS-1 et dans l'étude SIOP -9. Elles sont limitées au poumon dans près des deux tiers des cas.

Le pronostic des rechutes pulmonaires isolées est meilleur que celui des rechutes en d'autres sites. L'étendue de la rechute pulmonaire est importante à considérer puisque la survie après rechute passe de 64% à 3 ans en cas d'atteinte d'un seul poumon, à 32% si les deux poumons sont atteints.

Les rechutes abdominales sont beaucoup plus rares (moins de 10%) et ont un pronostic globalement moins bon avec une survie inférieure à 25%. Dans des études récentes, comme celles du NWTS-3, il faut souligner la signification péjorative d'une rechute survenant en zone antérieurement irradiée dont le pronostic est très médiocre avec une mortalité de 15% à 3 ans versus 77% si elle survient en zone non antérieurement irradiée.

Les rechutes ganglionnaires à distance sont graves, notamment les rares formes médiastinales.

Les rechutes osseuses sont l'apanage des sarcomes à cellules claires et ont pu bénéficier dans les 10 dernières années des combinaisons d'ifosfamide-VP16 et de carboplatine-VP16, avec des survies notables à long terme.

Les rechutes cérébrales sont l'apanage des formes rhabdoïdes et ne sont actuellement pas curables.

Tableau 25 : Rechutes et évolution des patients dans les différentes études publiées

Auteurs/ Référence	Rechutes					RC (Rémission complète)	Décès par maladie	Décès par autre causes	Survie Globale	Survie sans évènement
	Total	Locale	Poumon	Foie	Locale ET à distance					
Millara et al. [35]	6 (31%)	3 (50%)	2 (33%)	2 (33%)	-	10 (52.6%)	7 (36.8%)	2 (10.5%)	65.8% à 5 ans	54.6% à 5 ans
Davidoff et al. [36]	2 (16%)	2 (100%)	-	-	-	9 (75%)	2 (16.6%)	1 (8.3%)	83% à 4 ans	-
Sudour et al. [37]	7 (14%)	4 (57%)	1 (14%)	1 (14%)	1 (14%)	44 (89.7%)	4 (8.2%)	1 (2%)	89.5% à 5 ans	83.4% à 5 ans
Indolfi et al. [38]	31 (33%)	17 (54%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	3 (9.6%)	-	12 (12.9%)	5 (5.3%)	80% à 4 ans	66.5% à 4 ans
Agarwala et al. [39]	5 (45%)	4 (80%)	-	1 (20%)	-	8 (72.7%)	1 (9%)	2 (18%)	90% à 5 ans	31% à 5 ans
Tajaharu et al. [40]	3 (9.6%)	1 (33%)	2 (66%)	-	-	-	2 (6.4%)	1 (3.2%)	92.6% à 5 ans	85.5% à 5 ans
User et al. [41]	-	-	-	-	-	13 (65%)	7 (35%)	-	65% à 5 ans	-
S.H Chen et al. [42]	2 (28%)	2 (100%)	-	-	-	7 (100%)	-	-	100% à 8 ans	71.4% à 8 ans
Notre étude	3 (30%)	-	1 (33%)	-	2 (66%)	6 (60%)	4 (40%)	-	60% à 8 ans	-

H. Pronostic

Les résultats se sont considérablement améliorés depuis 20 ans, grâce à l'utilisation des protocoles multicentriques ; et grâce à la collaboration des différentes disciplines de chaque centre.

La survie actuelle globale à 5 ans est passée de 64 % dans les années 70 (protocole SIOP 1) à 91% dans les années 90 (protocole SIOP 9). Cette survie dépend de plusieurs facteurs pronostiques, tel que le stade et le type histologique.

1. Néphroblastomes bilatéraux au diagnostic

Le pronostic global après traitement du néphroblastome bilatéral dépend de l'âge au diagnostic, de la chronologie de la bilatéralité, de l'histologie et du protocole thérapeutique qui a été conduit.

Un âge au diagnostic supérieur à 4 ans et un stade local élevé (stade III) sont de mauvais pronostic. En effet la survie est très largement supérieure pour les enfants âgés de moins de deux ans au diagnostic, ceci étant dû au fait qu'à cet âge le stade de la maladie est généralement moins avancé.

Les formes synchrones ont un pronostic meilleur que les formes métachrones.

La néphroblastomatose apparait être associée à un risque élevé de récurrence locale et peut aggraver le pronostic du fait de la fréquence des formes anaplasiques associées à la néphroblastomatose.

L'incidence de l'insuffisance rénale est en diminution depuis l'avènement de la chirurgie conservatrice précédée d'une chimiothérapie. Cette diminution

peut être attribuée aux progrès des modalités thérapeutiques, cependant le recul reste encore insuffisant pour en tirer des conclusions.

La diminution de cette incidence a été démontré par les études de NWTS 1 à 4 qui ont trouvé un taux d'insuffisance rénale respectivement de 10,3%, 13,8%, 9,5%, et 4%.

La meilleure connaissance de cette pathologie ainsi que les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières années, ont permis une amélioration notable du pronostic de ces enfants.

Plusieurs auteurs font remarquer que les patients avec une tumeur bilatérale d'emblée ont la même espérance de vie à stade égal, que ceux avec une tumeur unilatérale lorsque nous prenons en compte le stade le plus élevé.

Ces chiffres doivent cependant être tempérés car, outre les biais des études américaines du fait de leur recrutement particulier, il n'est pas sûr que l'espérance de vie à plus long terme reste aussi satisfaisante.

Une étude portant sur 21 atteints de néphroblastomes bilatéraux synchrones, opérés à Paris dans le cadre des protocoles SIOP 6 et 9, avec un recul de 6,6 ans, a montré que 33 reins sur 42 (78 %) avaient pu être conservés partiellement et que, sur 19 survivants, 17 avaient une fonction rénale normale, un avait une insuffisance rénale modérée et un avait été transplanté [143].

TOMLINSON [144], trouve parmi ses patients un chiffre de survie à 2 ans de 75% donc équivalent au taux ci-dessus.

Dans notre série :

Tous nos patients présentaient des néphroblastomes bilatéraux synchrones découverts d'emblée, sauf un seul avec apparition successive des deux tumeurs.

L'évolution de nos malades a été suivie jusqu'à présent avec un recul entre 2 à 10 ans selon les patients:

- un taux de survie globale à 60%.
- aucun patient n'a évolué vers l'insuffisance rénale.

Nous avons noté :

- 6 survivants : 6 patients en rémission complète, aucun en insuffisance rénale, dont un présentant une polykystose hépatorenale.
- un patient décédé au cours de la chimiothérapie préopératoire.
- 3 patients présentant des rechutes locales ou à distance, décédés.

2. Néphroblastomes bilatéraux d'apparition successive

Leur pronostic paraît plus sévère. Seuls, 7 patients sur 18, réunis lors des NWTS, ont survécu sans récurrence. MALCOM (145) rapporte 4 cas, tous décédés dans les 21 mois après le diagnostic initial. Le pronostic est bien évidemment lié au stade de la première tumeur : ainsi, lors du NWTS, tous les patients dont la première tumeur était classée stade III ou IV sont décédés alors que 7 enfants sur 15 avec des tumeurs stade I ou II ont survécu (47%). Ce mauvais pronostic peut se comprendre dans la mesure où la tumeur controlatérale se développe chez un enfant sous chimiothérapie, ce qui suppose que la tumeur est résistante aux drogues.

Par ailleurs, en cas de néphroblastome bilatéral métachrone, le principal facteur qui conditionne le pronostic est le délai de la bilatéralisation. Le

pronostic, lorsque la tumeur controlatérale se manifeste plusieurs années après la néphrectomie initiale, semble être plus favorable car l'arsenal thérapeutique dont nous disposons est plus large.

En résumé les facteurs pronostiques défavorables au cours du néphroblastome sont les suivants :

- Une extension anatomo-clinique correspondant à un stade III - IV
- L'envahissement des ganglions locorégionaux
- Une forme histologique défavorable anaplasique ou sarcomateuse.



Conclusion



Nous décrivons dans cette étude 10 cas de néphroblastomes bilatéraux observés à l'Hôpital d'Enfants de Rabat de 2005 à 2015. Les formes bilatérales sont rares et ne représente que 4 à 8% de toutes les tumeurs de Wilms.

L'apparition des deux masses rénales peut être synchrone, ce qui est le cas de tous nos patients, ou métachrone où le pronostic est plus sévère. L'âge d'apparition dans ces cas-là est généralement inférieur aux néphroblastome unilatéraux.

Un malade atteint d'un néphroblastome diagnostiqué tôt et traité par une équipe multi disciplinaire spécialisée, **a 9 chances sur 10 de survivre à sa maladie.**

Il s'agissait, dans notre cas d'étudier les différentes caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives des enfants suivis au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Rabat.

Ainsi les résultats de notre étude rejoignent dans leur globalité les données de la littérature en termes d'épidémiologie, de moyens diagnostiques et thérapeutiques.

Les dernières études des différents groupes oncologiques ont pu établir un protocole de chimiothérapie et une chronologie thérapeutique permettant une meilleure gestion de ces tumeurs, notamment en prenant en compte les différents stades chirurgicaux et histologique dictant les différents protocoles thérapeutiques.

Cependant un point important reste à discuter et à étudier : la prise en charge chirurgicale. Certes, les études ont actuellement démontré qu'une

chimiothérapie préalable au geste chirurgicale est indispensable, permettant une réduction maximale du volume tumorale laissant ainsi la possibilité d'une chirurgie la plus conservatrice possible, mais ni la nature ni les modalités du geste chirurgicale ne sont codifiées. Cette problématique est d'autant plus importante lorsqu'il s'agit de formes bilatérales, la conservation du tissu rénal devenant primordiale, et surtout plus difficile vu que les deux reins sont touchés.

La plupart des études contemporaines signalant l'utilisation de chirurgie conservatrice, à savoir des néphrectomies partielles bilatérales, chez les enfants atteints de néphroblastomes bilatéraux rapportent des résultats similaires à long terme à la néphrectomie totale unilatérale en ce qui concerne l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale, la récurrence tumorale, la rupture tumorale et la survie globale. Cependant, la plupart de ces études sont relativement petites, non randomisées et rétrospectives. Il n'existe donc aucun essai contrôlé randomisé sur l'utilisation de la chirurgie conservatrice versus néphrectomie totale chez ces enfants atteints de Tumeur de Wilm. Ainsi, il existe des possibilités importantes pour des recherches futures sur l'utilisation de la chirurgie conservatrice dans ces cas-là, et il incombe aux cliniciens et aux chercheurs qui s'occupent des enfants atteints de continuer à tenter de répondre à ces questions : quelle est la technique chirurgicale optimale ? La chimiothérapie préopératoire joue-t-elle ou non un rôle dans la chirurgie conservatrice ? Et quelle est la variation acceptable dans l'utilisation de la chirurgie conservatrice parmi les centres ?



Résumés



Résumé

Titre : Néphroblastomes bilatéraux

Auteur : BENBEKHA Salma

Mots clés : Néphroblastome, Bilatéral, Chimiothérapie, Chirurgie, Radiothérapie.

Introduction: Le néphroblastome représente 5% de l'ensemble des cancers chez l'enfant et est bilatéral dans 5% des cas. Les néphroblastomes bilatéraux représentent un challenge thérapeutique dont l'objectif principal est d'éradiquer la tumeur tout en préservant la fonction rénale.

Matériels et Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur les enfants atteints de néphroblastomes bilatéraux suivis au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de 2006 à 2015, soit durant dix ans.

Résultats: Quinze néphroblastomes bilatéraux (dix retenus pour l'étude) ont été enregistrés au Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique de 2006 à 2015, soit 6.8 % des 219 patients présentant un néphroblastome durant cette période. Il s'agissait de six garçons et quatre filles. L'âge moyen était de 1.7 ans. Tous avaient des tumeurs synchrones et aucun n'était métastatique au diagnostic. Le diagnostic reposait sur l'échographie et/ou TDM abdominale. Tous nos patients ont reçu une chimiothérapie préopératoire selon le protocole GFA 2005. Sept ont bénéficié de chirurgie, dont six d'une néphrectomie totale unilatérale et un d'une néphrectomie partielle bilatérale. Sur le plan histologique, cinq tumeurs étaient de stade III, une de stade II et une de stade I. Le risque histologique était intermédiaire pour quatre patients et haut pour trois. Sept patients ont bénéficié d'une chimiothérapie postopératoire dont trois ont bénéficié d'une radiothérapie. On notait un taux de survie globale à 60% à 5 ans.

Conclusion: une prise en charge multidisciplinaire est indispensable pour le traitement des néphroblastomes bilatéraux. Une prise en charge thérapeutique adéquate permet une évolution favorable dans 90% des cas. Bien que les protocoles de chimiothérapie soient actuellement bien codifiés, il reste nécessaire d'étudier d'avantages les différentes modalités chirurgicales possibles dans les cas bilatéraux : chirurgie partielle bilatérale ou néphrectomie totale.

Abstract

Title: Bilateral Nephroblastoma

Author: BENBEKHA Salma

Keywords: Nephroblastoma, Bilateral, Chemotherapy, Surgery, Radiotherapy

Introduction: Nephroblastoma accounts for 5% of all cancers in children and is bilateral in 5% of cases. Bilateral nephroblastomas represent a therapeutic challenge whose main objective is to eradicate the tumor while preserving renal function.

Equipment and methods: This is a retrospective study of children with bilateral nephroblastoma followed in Hematology and Oncology Pediatric Department in Rabat from 2006 to 2015, that is to say for ten years.

Outputs: Fifteen bilateral nephroblastoma (ten selected for study) were registered in the Hematology and Pediatric Oncology Department from 2006 to 2015, representing 6.8% of the 219 patients with nephroblastoma during this period. There were six boys and four girls. The average age was 1.7 years. All of them had synchronous tumors and none was metastatic at diagnosis. The diagnosis was based on ultrasound and / or abdominal CT. All our patients received pre-operative chemotherapy according to the GFA 2005 protocol. Seven patients received surgery, six of them a total unilateral nephrectomy and one a bilateral partial nephrectomy. Histologically, five tumors were of stage III, one of stage II and one of stage I. Histological risk was intermediate for four patients and high for three. Seven patients received postoperative chemotherapy, three of which received radiation therapy. An overall survival rate of 60% at 5 years was observed.

Conclusion: Multidisciplinary management is essential for the treatment of bilateral nephroblastoma. Adequate therapeutic management allows a favorable outcome in 90% of cases. Although the chemotherapy protocols are currently well codified, it is still necessary to study the advantages of different surgical modalities in bilateral cases: partial bilateral surgery or total nephrectomy?

المخلص

العنوان: الأورام الكلوية الشائية

الكاتب: بنسخ سلمى

الكلمات الأساسية: أورام كلوية، شائي، علاج كيميائي، جراحة، علاج الأشعة.

المقدمة: يمثل الورم الكلوي 5% من جميع أنواع الأمراض السرطانية لدى الأطفال، 5% منها شائية. ويمثل علاج الأورام الكلوية الشائية تحدياً هدفه الرئيسي القضاء على الورم مع الحفاظ على الوظيفة الكلوية.

أجهزة وطرق العلاج: يتعلق الأمر بدراسة سابقة حول الأطفال المصابين بالأورام الكلوية الشائية، أجريت على مدى عشر سنوات من 2006 إلى 2015، بمصلحة أمراض الدم وعلم الأورام لدى الأطفال بالرياض.

نتائج الدراسة: من بين 15 حالة للأورام الكلوية الشائية اختيرت عشرة حالات للدراسة، تم تسجيلها بمصلحة أمراض الدم وعلم الأورام لدى الأطفال، وذلك من 2006 إلى 2015، أي بنسبة 6.8% من بين 219 مصاب بالورم الكلوي لنفس الفترة. يتعلق الأمر في هذه الدراسة بستة فتيان وأربع فتيات، يمثل متوسط السن لديهم 1.7 سنة. يعاني جميعهم من الأورام المتزامنة، غير أنه لم تشخص أية حالة للورم النقيلي.

اعتمد التشخيص على التصوير بالموجات فوق الصوتية و/أو بالأشعة المقطعية للبطن. تلقى كل هؤلاء المرضى العلاج الكيميائي قبل الجراحة وفقاً لبروتوكول GFA 2005.

وقد استفاد سبعة من هؤلاء المرضى من عمليات جراحية، عرفت ستة حالات منها استئصالاً كلياً للكلى من جانب واحد، وهمت عملية واحدة استئصالاً جزئياً شائياً (أي من الكليتين).

على المستوى النسيجي، شخّصت خمسة أورام في المرحلة الثالثة، واحدة في المرحلة الثانية وواحدة في المرحلة الأولى. وكانت المخاطر النسيجية متوسطة لأربعة مرضى ومرتفعة لثلاثة منهم. تلقى هؤلاء الأطفال العلاج الكيميائي بعد العملية الجراحية، واستفاد ثلاثة من بينهم من العلاج الإشعاعي. وقد سجل معدل البقاء على قيد الحياة إلى 5 سنوات نسبة 60%.

الخلاصة: إن الرعاية العلاجية اللاتقة تساهم في التطور الإيجابي الملائم في 90% من الحالات. ورغم أن بروتوكولات العلاج الكيميائي الحالية تعرف تقنياً منسقا، يبقى من الضروري الاستمرار في دراسة الأساليب الجراحية المختلفة الممكنة في حالة الأورام الشائية: هل نلجأ إلى الجراحة السطحية الشائية أم إلى الاستئصال الكلي؟



Références



- [1]. **Marry M. van den Heuvel-Eibrink.**
WILMS TUMOR, Princess Maxima Center for Pediatric Oncology/Hematology,
Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht, The Netherlands
- [2]. **Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Gulden Diniz**
Histopathological and Molecular Characteristics of Wilms Tumor
Education and Research Hospital, Izmir, Turkey. Wilms Tumor. (Editor) ISBN: 978-
0-9944381-1-9; Doi: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.wt.2016>
- [3]. **Dirce Maria Carraro, Rodrigo F. Ramalho, Mariana Maschietto, Marry M. van
den Heuvel-Eibrink (Editor)**
Wilms Tumor, Gene Expression in Wilms Tumor: Disturbance of the Wnt Signaling
Pathway and MicroRNA Biogenesis
Doi: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.wt.2016> Codon Publications, Brisbane,
Australia
- [4]. **Chastagner P, Fournet JC, Doz F et Gauthier F.**
Tumeurs du rein de l'enfant. Encycl Méd Chir, Pédiatrie, 4-088-D-10, 2001, 16 p.
- [5]. **C. Abadie, M. Gauthier-Villars, N. Sirvent, I. Coupier**
Oncogénétique en oncopédiatrie. Archives de Pédiatrie, Volume 19, Issue 8, August
2012, Pages 863-875
- [6]. **Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow N, Ritchey ML, Perlman EJ, et al.**
Renal tumors Principles and practice of pediatric oncology Philadelphia: Lippincott-
Williams and Wilkins (2002). 865-893.
- [7]. **Georges FOURNIER (1), Antoine V ALERI (1), Olivier CUSSENOT (2)**
Formes familiales des cancers de l'appareil urogénital : Aspects cliniques et
génétiques.
ARTICLE DE REVUE. Progrès en Urologie (1996), 6, 343-355.

- [8]. **Applegate KE, Ghei M, Perez-Atayde AR.**
Prenatal detection of a Wilms'tumor. *Pediatric Radiology* 1999; 29: 65-67.
- [9]. **Butler D, Buchino JJ, Jose B, Lindberg RD, Spanos WJ JR, Paris KJ**
Wilms'tumor in an adult: a case report and review of the literature. *Ky. Med Assoc* 1997; 95: 191-196.
- [10]. **Beckwith J.B., Kiviat N.B., Bonadio J.F.**
Nephrogenic rests, nephroblastomatosis and the pathogenesis of wilms tumor. *Pediatr. Pathol.* 1990; 10: 1-36.
- [11]. **Issa JP, Baylin SB, Beaudet AL.**
Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 479-510.
- [12]. **PERLMAN EJ and others.**
Nephrogenic rests and nephroblastomatosis. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI; Sesterhenn IA: *Tumours of the Urinary System and Male Genitale Organs. World Health Organisation Classification of Tumours (WHO).* IARC Press Lyon 2004. 53-4.
- [13]. **Breslow N., Beckwith J.B., and Ciol M., Sharples K.**
Age distribution of Wilm's tumor: Report from the National Wilm's Tumor Study. *Cancer Res.*, 1988; 48: 1653-1657.
- [14]. **Lonergan G.J., Martinez-Leon M.L., Agrons G.A., Montemarano H., Suarez E.S.**
Nephrogenic rests, nephroblastomatosis and associated lesions of the kidney. *Radiographics*, 1998 ; 18 : 947-968.
- [15]. **Lutz P., Kleinklaus D., Matter D., Touitou D., Clavert J.M., Berland H., VETTER P., LEVY J.M.** Néphroblastomatose diffuse superficielle. Traitement par chimiothérapie. 1 observation. *La Presse Médicale*, 1983 ; 12 : 2097-2100.
- [16]. **anabible.webethan.org/spip.php?page=print-article&id_article=2892&lang=fr**

- [17]. **Elisabeth Perlman, Frédérique Dijoud, Lilianne Boccon-Gibod**
Restes néphrogéniques et néphroblastomatose, Annales de Pathologie, Volume 24, Issue 6, December 2004, Pages 510-515.
- [18]. **Lowe L.H., Isuani B.H., Heller R.M., Stein S.M., Johnson J.E., Navarro O.M., Hernanz-Schulman M. Pediatric renal masses**
Wilms tumor and beyond. Radiographics, 2000; 20: 1585-1603.
- [19]. **Beckwith J.B., Kiviat N.B., Bonadio J.F.**
Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. Pediatr Pathol 1990; 10: 1-36.
- [20]. **Beckwith JB.** Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: Developmental and clinical considerations. Am J Med Genet 1998; 79: 268-73.
- [21]. **Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM.**
Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. Cancer 1999 ; 85 : 1616-25.
- [22]. **C. Abadie, M. Gauthier-Villars, N. Sirvent, I. Coupier**
Oncogénétique en oncopédiatrie. Archives de Pédiatrie, Volume 19, Issue 8, August 2012, Pages 863-875
- [23]. **Edmund Y. Ko, Michael L. Ritchey**
Current management of Wilms' tumor in children. Journal of Pediatric Urology, Volume 5, Issue 1, February 2009, Pages 56-65
- [24]. **Dr Anne d'Andon, Pr Gilles Vassal, Dr Olivier Hartmann, Dr Dominique Couanet, Dr François Pein**
Le néphroblastome ou tumeur de wilms. Institut Gustave-Roussy - Mai 2003 – 21.
Andrew M. Davidoff – Wilms. Tumor Review Article - Advances in Pediatrics, Volume 59, Issue 1, 2012, Pages 247-267

- [25]. **Le cancer chez l'enfant, Aspects pratiques**
 Mhamed Harif, Préface : Fouzia Msefer-Alaoui, Ouvrage édité avec le soutien de la
 Fondation Sanofi-Esprit
- [26]. **Gulden Diniz, Izmir Tepecik, Marry M. van den Heuvel-Eibrink**
 Histopathological and Molecular Characteristics of Wilms Tumor.
 Wilms Tumor. ISBN: 978-0-9944381-1-9; Doi:
<http://dx.doi.org/10.15586/codon.wt.2016>
- [27]. **Beckwith J.B., Kiviat N.B., Bonadio J.F.**
 Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor.
Pediatr Pathol 1990; 10: 1-36.
- [28]. **Lonergan G.J., Martinez-Leon M.I., Agrons G.A., Montemarano H., Suarez E.S.**
 Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney.
Radiographics 1998; 18: 947-968.
- [29]. **Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, Green DM, DeBaun MR.**
 Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or
 idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:196-200.
- [30]. **DeBaun MR, Tucker MA.**
 Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-
 Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998; 132:398-400.
- [31]. **Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, Guthrie K, Breslow N, Green DM, et al.**
 Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and
 Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*
 2000; 18:2026-31.
- [32]. **Park S, Bernard A, Bove KE, Sens DA, Hazen- Martin DJ, Garvin AJ.**
 Inactivation of WT1 in nephrogenic rests, genetic precursors to Wilms' tumour. *Nat*
Genet 1993.

- [33]. **Charles AK, Brown KW, Berry PJ.**
Microdissecting the genetic events in nephrogenic rests and Wilms'tumor development. *Amer J Pathol* 1998; 153: 991-1000.
- [34]. **Issa JP, Baylin SB, Beaudet AL.**
Epigenetics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2004; 5: 479-510.
- [35]. **Alastair J.W. Millara, Alan Davidsonb, Heinz Rodea, Alp Numanoglua, Patricia S. Hartleyb and al.**
Bilateral Wilms' tumors: a single-center experience with 19 cases, *Journal of Pediatric Surgery* (2005) 40, 1289–1294
- [36]. **Andrew M. Davidoff, Dana W. Giel, Deborah P. Jones, Jesse J. Jenkins, Matthew J. Krasin and al.**
The Feasibility and Outcome of Nephron-sparing Surgery for Children With Bilateral Wilms Tumor, 2008 American Cancer Society. DOI 10.1002/cncr.23406
- [37]. **Hélène Sudour, George Audry, Gudrun Schleimacher, Catherine Patte, Sophie Dussart and al.**
Bilateral Wilms Tumors (WT) Treated With the SIOP 93 Protocol in France: Epidemiological Survey and Patient Outcome, *Pediatr Blood Cancer*, 2012 Wiley Periodicals, Inc. DOI 10.1002/pbc.24059
- [38]. **Paolo Indolfi, Alessandro Jenkner, Monica Terenziani, Alessandro Crocoli, Annalisa Serra et al.**
Synchronous Bilateral Wilms Tumor, A Report From the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP), 2013 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)
- [39]. **Agarwala S, Mittal D, Bhatnagar V, Srinivas M, Bakhshi S, Bajpai M, et al.**
Management and outcomes in massive bilateral Wilms' tumors. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19:208-12.

- [40]. **Takaharu Oue, Tsugumichi Koshinaga, Hajime Okita, Yasuhiko Kaneko, Shiro Hinotsu and al.**
Bilateral Wilms Tumors Treated According to the Japan Wilms Tumor Study Group Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61:1184–1189
- [41]. **I.R. User, S. Ekinici, G. Kale, C. Akyüz, M. Büyükpamuk, and al.**
Management of bilateral Wilms tumor over three decades: The perspective of a single center, *Journal of Pediatric Urology* (2015) 11, 118.e1e118.e6
- [42]. **Shih-Hsiang CHEN, Iou-Jih HUNG, Chao-Ping YANG, Tang-Her JAING, Chao-Jan WANG and al.**
Clinical features and long-term outcomes of bilateral Wilms tumor treated with Taiwan Pediatric Oncology Group protocols: A single center report, *Asia-Pacific Journal of Clinical*
- [43]. **A. Delarue, C. Coze, G. Gorincour, C. Bouvier, X. Murraciale.**
Tumeur de rein de l'enfant. EMC, 2007, 4-088-D-10
- [44]. **Rohrschneider WK, Weirich A, Rieden K, et al.**
US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. *Pediatr Radiol* 1998; 28:435–43.
- [45]. **P. Devred, G. Gorincour, B. Bourlière, P. Petit, K. Lambot, C. Coze, F. Faure**
Tumeurs du rein et des voies excrétrices chez l'enfant
EMC - Radiologie, Volume 1, Issue 4, August 2004, Pages 440-456
- [46]. **Néphroblastome ou Tumeur de Wilms (144c)**
Professeur Dominique PLANTAZ, Grenoble
Janvier 2004 (Mise à jour mai 2005)
- [47]. **John Libbey Eurotext.**
"Standards, Options et Recommandations" (SOR). Néphroblastome

- [48]. **Site de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Les Cancers**
<http://www.fnclcc.fr/>
- [49]. **Garret R.A, Donohue J.P.**
 Bilateral Wilms'tumor. J.Urol. (Baltimore) 1978. 120, 586-588.
- [50]. **White J.J, Golladay E.S.**
 Conservatively aggressive management with bilateral Wilms'tumor. J.Ped.Surg. 1976, 11,859-865.
- [51]. **Van Den Berg F.G, Hendriks J.H, Boetes C.**
 Simultane bilateral Wilms'tumor. Fortschr. Rontgenstr. 1983, 139, 430-436.
- [52]. **Edmund Y. Ko, Michael L. Ritchey**
 Current management of Wilms' tumor in children
 Journal of Pediatric Urology, Volume 5, Issue 1, February 2009, Pages 56-65
- [53]. **Dr Anne d'Andon, Pr Gilles Vassal, Dr Olivier Hartmann, Dr Dominique Couanet, Dr François Pein.** Le néphroblastome ou tumeur de wilms, Institut Gustave-Roussy
- [54]. **M.Zerhouni, N. Moubachir, M.Bouziane, L.Ouzidane.**
 Apport de l'imagerie dans le diagnostic du néphroblastome chez l'enfant. Service de radiologie de l'hôpital d'enfants CHU Ibn Rochd Casablanca
- [55]. **Beckwith JB.**
 Children at increased risk for Wilms tumor: monitoring issues. J Pediatr 1998;132:377-9.
- [56]. **Rohrschneider WK, Weirich A, Rieden K, et al.**
 US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. Pediatr Radiol 1998;28:435-43.

- [57]. **MoinulHossain A.K., Shulkin B.L., Gelfand M.J.,bashir H., Daw N.C., Sharp S.E.**
FDG positron emission tomography/computed tomography studies of Wilms' tumor
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2010; 37: 1300-1308.
- [58]. **Misch D., Steffen I.G., Schönberger S., Voelker T., Furth C., Stöver B.**
Use of positron emission tomography for staging, preoperative response assessment
and post-therapeutic evaluation in children with Wilms tumour
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008; 35: 1642-1650.
- [59]. **Piwkowski P., Kolodziejczyk A., Macioszec A., Polczynska K., Zebrowski J.**
Potential role of PET-CT in chemotherapy efficacy assessment and recurrence
diagnosis in a patient with a Wilms' tumour Nucl Med Rev Cent East Eur 2011 ; 14 :
33-35.
- [60]. **Jeong Y.J., Sohn M.H., Lim S.T., Kim D.W., Jeong H.J., Yim C.Y.**
F-18 FDG PET/CT imaging of metastatic extrarenal Wilms tumor arising in the
inguinal canal. Clin Nucl Med 2011; 36: 475-478.
- [61]. **Saremi F., Knoll A.N., Bendavid O.J., Schultze-Haakh H., narula N., Sarlati**
F.Characterization of genitourinary lesions with diffusion-weighted imaging
Radiographics 2009 ; 29 : 1295-1317.
- [62]. **Zhang J., Tehrani Y.M., Wang L., Ishill N.M., Schwartz L.H., Hricak H.**
Renal masses: characterization with diffusion-weighted MR imaging: a preliminary
experience
Radiology 2008 ; 247 : 458-464.
- [63]. **Leung R.S., Liesner R., Brock P.**
Coagulopathy as a presenting feature of Wilms tumour. Eur. J. Pediatr. 2004 ; 163 :
369-373.

- [64]. **Monika L. Metzger, Jeffrey S. Dome**
Current Therapy for Wilms' Tumor. *The Oncologist* 2005; 10:815–826
- [65]. **Aslam A., Foot A.B., Spicer R.D.**
Needle track recurrence after biopsy of non-metastatic Wilms tumour. *Pediatr Surg Int* 1996; 11: 416-417.
- [66]. **Delarue A., Coze C., Gorincour G., Bouvier C., Murraciale X.**
Tumeurs du rein de l'enfant. EMC, Pédiatrie, 4-088-D-10, 2007.
- [67]. **Nephroblastoma Clinical**
Trial and Study. International Society of Paediatric Oncology. Protocol SIOP June 2001.
- [68]. **Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ.**
Kidney tumors in children. In Silverberg SG: Silverberg SG: Tumors of the kidney, bladder and related urinary structures. Washington 2004, pp 1-99.
- [69]. **Mahoney JP, Saffos RO.**
Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma with a renal pelvic mass simulating sarcoma botryoides. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 297- 306.
- [70]. **Guarda LA, Ayala AG, Jaffe N, Sutow WW, Bracken RB.**
Chemotherapy induced histologic changes in Wilms tumors. *Pediatr Pathol* 1984; 2: 197-206.
- [71]. **Skoldenberg E.G., Jakobson A., Elvin A., Sandstedt B., Lackgren G., Christofferson R.H.**
Pretreatment ultrasound-guided cutting needle biopsies in childhood renal tumors.
Med. Pediatr. Oncol. 1999; 32: 283-288

- [72]. **Vujanic G.M., Kelsey A., Mitchell C., Shannon R.S., Gornall P.**
The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: results of the UKCCSG Wilms tumor study. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; 40: 18-22.
- [73]. **Shet T, Viswanathan S.**
The cytological diagnosis of paediatric renal tumours. *J Clin Pathol* 2009; 62:961–9.
- [74]. **Ellison DA, Silverman JF, Strausbauch PH, Wakely PE, Holbrook CT, Joshi VV.**
Role of immunocytochemistry, electron microscopy, and DNA analysis in fine-needle aspiration biopsy diagnosis of Wilms’ tumor. *Diagn Cytopathol* 1996; 14:101–7
- [75]. **Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornall P.**
The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: results of the UKCCSG
- [76]. **Dykes EH, Marwaha RK, Dicks-Mireaux C, Sams V, Risdon RA, Duffy PG , et al.**
Risks and benefits of percutaneous biopsy and primary chemotherapy in advanced Wilms tumour. *J Pediatr Surg* 199
- [77]. **Lonergan G.J., Martinez-Leon M.I., Agrons G.A., Montemarano H., Suarez E.S.**
Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney. *Radiographics* 1998; 18: 947-968.
- [78]. **Mitchell C, Morris Jones P, Kelsey A ET AL**
The treatment of wilms tumor: results of the United Kingdom children’s cancer Study group (UKCCSG) Second wilms tumor study. *British journal of cancer* (2000) 83(5), 602-608.
- [79]. **Perlman E, Boccon-Gibod.**
Tumeur du rein de l’enfant. *Ann Pathol* 2004 ; 24 :516-35.

- [80]. **Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G, et al.**
Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34:183-90.
- [81]. **Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Troger J, Abel U et al.**
Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/ GPOH. *Ann Oncol* 2001; 12: 311-9.
- [82]. **Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N, et al.**
Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor--new definitions with prognostic significance: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 909-20.
- [83]. **Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, Kraker J.**
Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol*, 2002;38:79-82.
- [84]. **Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, Moksness J, Breslow NE.**
Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor.
Med Pediatr Oncol 1996; 27: 422-8.
- [85]. **Breslow NE, Churchill G, Nesmith B, Thomas PR, Beckwith JB, Othersen HB et al.**
Clinicopathologic features and prognosis for Wilm's tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer* 1986; 58: 2501-11.
- [86]. **Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, Faria P, Moksness J, Finklestein JZ et al.**
Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group.
J Clin Oncol 1994; 12: 2126-31. KCCSG Wilms tumor study 3. *Med Pediatr Oncol* 2003.

- [87]. **Droz D, Rousseau-Merck MF, Jaubert F, Diebold N, Nezelof C, Adaffer E et al.**
Cell differentiation in Wilms' tumor (nephroblastoma): An immunohistochemical study.
Hum Pathol 1990; 21: 536-44.
- [88]. **Folpe AL, Patterson K, Gown AM.**
Antibodies to desmin identify the blastemal component of nephroblastomas.
Mod Pathol 1997; 10: 895-900.
- [89]. **Charles AK, Mall S, Watson J, Berry PJ.**
Expression of the Wilms' tumour gene WT1 in the developing human and in paediatric renal tumours: An immunohistochemical study. Mol Pathol 1997; 50: 138-44.
- [90]. **Grubb GR, Yun K, Williams BR, Eccles MR, Reeve AE.**
Expression of WT1 protein in fetal kidneys and Wilms tumors.
Lab Invest 1994 ; 71 : 472-9.:18-22.
- [91]. **Lemerle J, Tournade MF, Bernard A., Sarrazin D.**
Les tumeurs malignes du rein chez l'enfant. Méd. Infantile 1978, 85,817-831.
- [92]. **Breslow N.E, Palmer N.F, Hill L.R:**
Wilms'tumor: prognosis factors for patients without metastasis at diagnosis: Results of the NWTS. Cancer 1978, 41, 1577-1589.
- [93]. **Leape L.L, Breslow N.E, Bichop H.C:**
The surgical treatment of Wilm's tumor: results of the national Wilm's tumor study.
Ann. Surgery 1978, 187, 351-356.

- [94]. **Ragab A.H, Vietti T.J, Crist W, Perez C, Mac Allister W:**
Bilateral Wilms'tumor: a review.
Cancer 1972, 30, 983-988.
- [95]. **Lemerle J, Tournade MF, Marchant RG, Flamant R.:**
Wilms'tumor: natural history and prognostic factors: a retrospective study of 248 cases treated at the Institut Gustave-Roussy.1952-1967. Cancer 1976; 37:2557-2566.
- [96]. **D'Angio G.J, Breslow N., Beckwith J.B, Evans A., Baum H, Delorimier A et al.**
Treatment of Wilms'tumor. Results of the third national Wilms'tumor study.
Cancer 1989 ; 64 :349-360.
- [97]. **Jeffrey S Dome and Vicki Huff.**
Wilms Tumor Overview. December 19, 2003; Last Update: September 19, 2013.
- [98]. **Beckwith J.B., Kiviat N.B., Bonadio J.F.**
Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor.
Pediatr Pathol 1990; 10: 1-36.
- [99]. **Beckwith JB.**
Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: Developmental and clinical considerations. Am J Med Genet 1998; 79: 268-73.
- [100]. **E. Perlman, F. Diijoud, L. Boccon-Gibod**
Restes néphrogéniques et néphroblastomatose. Ann pathol 2004 ; 24 : 510-5.
- [101]. **Issa JP, Baylin SB, Beaudet AL.**
Epigenetics and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet 2004; 5: 479-510.

[102]. PERLMAN EJ and others.

Nephrogenic rests and nephroblastomatosis. Tumours of the Urinary System and Male Genitale Organs. World Health Organisation Classification of Tumours (WHO).

IARC Press Lyon 2004. 53-4.

[103]. Park S, Bernard A, Bove KE, Sens DA, Hazen- Martin DJ, Garvin AJ.

Inactivation of WT1 in nephrogenic rests, genetic precursors to Wilm's tumour.

Nat Genet 1993; 5: 363-7.

[104]. Charles AK, Brown KW, Berry PJ.

Microdissecting the genetic events in nephrogenic rests and Wilms'tumor development.

Amer J Pathol 1998 ; 153 : 991-1000

[105]. Ehrlich PF, Ritchey M.L, Hamilton T.E, Haased G.M, Ou S, Breslow N, et al.

Quality assessment for Wilms' tumor: a report from the NWTS-5

I. Pediatr. Surg. 2005; 40: 208-213.

[106]. BOVE K.E, MC ADAMS A.J;

The néphroblastomatoses complex and its relationship to tumor:

Pediatr.Pathology.1976, 3, 185.

[107]. Protocole SIOP 2001.

[108]. Ehrlich PF, Ritchey M.L, Hamilton T.E, Haased G.M, Ou S, Breslow N , et al.

Quality assessment for Wilms' tumor: a report from the NWTS-5

J. Pediatr. Surg. 2005 ; 40 : 208-213.

[109]. Lemerle J. Valayer J. Tournade M.F. ET AL

Tumeurs du rein. Flammarion médecine sciences 1989.

[110]. Mitchell C, Morris Jones P, Kelsey A ET AL

The treatment of wilms tumor : results of the united kingdom children's cancer study group (UKCCSG) Second wilms tumor study. British journal of cancer (2000) 83(5), 602-608.

[111]. Tournade M.F, Com-Nougue C, Kraker J et al

Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and non metastatic Wilms Tumor in children older than 6 month: Results of the ninth international society of pediatric oncology Wilms Tumor trial and study.

Journal of clinical oncology, Vol 19, n°2 (January 15), 2001: pp 488-500.

[112]. Bisogno G, De Kraker J, Weirich A, Masiero L, Ludwig R, Tournade MF , et al.

Veno-occlusive disease of the liver in children treated for Wilms tumor.

Med Pediatr Oncol 1997;

[113]. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio JG, et al.

Congestive heart failure after treatment for Wilms'tumor: a report from the NWTS Group. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 1926-1934.

[114]. Basak Erginel

Wilms Tumor and Its Management in a Surgical Aspect. WILMS TUMOR, Edited by Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Section I Epidemiology, Diagnostics, and Treatment, chapter 4

Doi: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.wt.2016.ch4>

[115]. Alastair J. W. Millar, Sharon Cox, Alan Davidson

Management of Bilateral Wilms Tumours. WILMS TUMOR Edited by Marry M. van den Heuvel-Eibrink, Section I Epidemiology, Diagnostics, and Treatment, Chapter 5

Doi: <http://dx.doi.org/10.15586/codon.wt.2016.ch5>

[116]. Protocole SIOP 2001, SECTION 9

Surgical technique, recommendations and advice

[117]. Kieran K, Anderson JR, Dome JS, Ehrlich PF, Ritchey ML, Shamberger RC, et al.

Is adrenalectomy necessary during unilateral nephrectomy for Wilms' tumor? A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Surg.* 2013 Jul; 48(7):1598–603.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.04.019>

[118]. Yao W, Li K, Xiao X, Gao J, Dong K, Xiao X, et al. Outcomes of Wilms' tumor in eastern China: 10 years of experience at a single center. *J Invest Surg.* 2012 Jun; 25(3):181–5.

<http://dx.doi.org/10.3109/08941939.2011.615893>

[119]. van Waas M, Neggers SJ, van Eck JP, van Noesel MM, van der Lely AJ, de Jong FH, et al. Adrenal function in adult long-term survivors of nephroblastoma and neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 2012; 48(8):1159–66.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.02.046>.

[120]. Hu M., Zhang G.Y., Ar buckel S., Graf N., Shun A., Silink M., et al.

Prophylactic bilateral nephrectomies in two pediatric patients with missense mutations in the WT1 gene. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 223-226.

[121]. Kist-van Holthe J.E., Ho P.L., Stablein D., Harmon W.E., Baum M.A.

Outcome of renal transplantation for Wilms' tumor and Denys-Drash syndrome: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study
Pediatr. Transplant. 2005; 9: 305-310.

[122]. VAUGHAN E.D. IVAN K. CROSBY AND AL

Nephroblastoma with right atrial extension: preoperative diagnosis and management.
The journal of urology vol. 117, april 530-3

[123]. BEURTON D. GUERIN D. CUKIER J.

Cancers du rein avec extension veineuse : problèmes chirurgicaux

Ann urol, 1985, 19, n°6, 423-5

[124]. De Kraker J, Lemerle J, Voute PA et al.

Wilms' tumour with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. J Clin Oncol 8: 1187-90; 1990

[125]. DeKraker J, Tournade M.-F, Weirich A et al.

Wilms tumour stage IV. A report from the SIOP-9 study. Med. Pediatr Oncol, 29, 5: 370, 1997

[126]. Godzinski J. Tournade M.-F, deKraker J et al.

Stage IV nephroblastoma with extra pulmonary metastatic involvement in the SIOP 6 and 9 Study. Med. Pediatr Oncol 19:371; 1991

[127]. Rand N. Wilcox Vanden Berg, Emily N. Bierman, Megan Van Noord, Henry E. Rice, and Jonathan C. Routh

Nephron-Sparing Surgery for Wilms Tumor: a Systematic Review

HHS Public Access, Urol Oncol. 2017 January 01.

[128]. Longo N, Minervini A, Antonelli A, et al.

Simple enucleation versus standard partial nephrectomy for clinical T1 renal masses: perioperative outcomes based on a matched- pair comparison of 396 patients (RECORD project). European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2014; 40:762.

[129]. Kieran K, Williams MA, Dome JS, et al.

Margin status and tumor recurrence after nephron-sparing surgery for bilateral Wilms tumor. J Pediatr Surg. 2013; 48:1481. [PubMed: 23895958]

[130]. Grundy PE, Breslow NE, Li S., Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML , et al.

Radiotherapeutical innovations in pediatric solid tumors

Pediatr. Blood Cancer 2004; 43: 622-628.

[131]. Rembielak A, Woo TC.

Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of pediatric cancer patients.

Nat. Clin. Pract. Oncol. 2005; 2: 211-217.

[132]. A. Lapriea, L.Padovanic, V.Bernierd, S.Supiote, f, A.Huchetg, A.Ducassoua, L.Claudeh, Radiothérapie des cancers de L'Enfant. Société française de radiothérapie oncologique (SFRO) 2016.07.021 1278-3218 <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad>.

[133]. Protocole SIOP 2001,

SECTION 10 RADIOTHERAPY

[134]. ICRU Report 50 and 62. International Committee on Radiation Units and Measurements.

ICRU Publications, 7910 Woodmont Avenue, suite 800, Bethesda, Maryland 20814, USA, 1993/1999.

[135]. Protocole SIOP 2001, SECTION 2

HISTORICAL BACKGROUND AND RATIONALE FOR STUDY

[136]. Breslow NE, Beckwith JB, Haase GM, Kalapurakal JA, Ritchey ML, Shamberger RC, et al.

Doxorubicin for favorable histology, Stage II-III Wilms tumor: results from the NWTS.

Cancer 2004; 101: 1072-1080.

[137]. Christopher Mitchella*, Kathy Pritchard-Jonesb and al.

Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non metastatic Wilms' tumour: Results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group

European Journal of Cancer 42 (2006) 2554–2562, doi:10.1016/j.ejca.2006.05.026

[138]. Jeffrey S. Dome, Norbert Graf, James I. Geller, Conrad V. Fernandez, Elizabeth A. Mullen, and al.

Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress through International Collaboration. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, VOLUME 33, NUMBER 27, SEPTEMBER 20, 2015.

[139]. Moreira C, Nacheff M N, Ziamati S, Ladjaj Y, Barsaoui S and al.

Treatment of Nephroblastoma in Africa: Results of the First French African Pediatric Oncology Group (GFAOP) Study. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58:37–42.

[140]. protocole SIOP 2001, SECTION 6

THERAPY PROTOCOL FOR LOCALISED DISEASE

[141]. Protocole SIOP 2001, SECTION 7

THERAPY PROTOCOL FOR METASTATIC DISEASE

[142]. J. Fuchs, P. Szavay, G. Seitz, R. Handgretinger, J. F. Schäfer and S. W. Warmann

Nephron Sparing Surgery for Synchronous Bilateral Nephroblastoma Involving the Renal Hilus

The journal of urology, oct 2011. inc. doi:10.1016/j.juro.2011.05.068

[143]. CHASTAGNER P, FOURNET JC, DOZ F ET GAUTHIER F.

Tumeurs du rein de l'enfant. *Encycl Méd Chir, Pédiatrie*, 4-088-D-10, 2001, 16 p.

[144]. TOMLINSON G.S, COLET C.H, SMITH N.M:

Bilateral Wilms'tumor: a clinicopathologic review. *Pathology* 1999, 31, 12-16.

[145]. MALCOM A.W, JAFFE . N., FOLKMAN M.J, CASSADY J.R :

Bilateral nephroblastomatosis and klippel-trenaunay syndrome.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol.phys. 1980, 6, 167-174.

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.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

الأورام الكلوية الثنائية
تجربة مطحة أمراض الدم وأورام الأطفال بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: سلمى بنبخ

المزداة في: 18 فبراير 1991 بالرباط

طبية داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام الكلوية الثنائية - علاج كيميائي - جراحة - علاج الأشعة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد الخطاب

أستاذ في أمراض الدم وأورام الأطفال

مشرف

السيدة: مارية كبايري

أستاذة في أمراض الدم وأورام الأطفال

السيدة: أمينة كيلي

أستاذة في أمراض الدم وأورام الأطفال

أعضاء

السيد: منير كسرى

أستاذ في جراحة الأطفال

السيدة: نجاة لعلمي

أستاذة في علم التشريح الدقيق